

Крамарева В. Н.

Д-ДИМЕР И ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА КАК ПОКАЗАТЕЛИ ВЫСОКОГО ТРОМБОГЕННОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

Резюме. Метою дослідження був пошук взаємозв'язку між показниками гемостазу та тромботичними ускладненнями у 68 хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію у віці 32-70 років (в середньому $53,6 \pm 6,7$ років). Оцінювали показники: рівень фібриногену, Д-дімеру, тканинного активатора плазміногену та його інгібітора, активність фактору Виллебранда, агрегацію тромбоцитів. Період спостереження – 3 роки. Виявлено, що показники Д-дімера, фактора Виллебранда, агрегації тромбоцитів з ристоміціном є предикторами тромботичних ускладнень у хворих на есенціальну АГ, особливо з цукровим діабетом. Своєчасна діагностика цих порушень може призвести до зниження тромботичного ризику.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, Д-дімер, фактор Виллебранда, тромботичний ризик.

Нарушения свертывания крови являются распространенной причиной смертности в мире, и одна из актуальных задач медицины – научиться регулировать и корректировать эту систему.

Любое повреждение сосудистой стенки влечет за собой высвобождение тромбопластических субстанций, запускающих каскад фибринообразования. Кроме того, при повреждении сосудистой стенки или дисфункции эндотелия эндотелиальные клетки начинают вырабатывать фактор Виллебранда, принимающий участие в агрегации тромбоцитов и инициирующий начало тромбообразования (1). Формирование фибринового сгустка активирует систему фибринолиза и при ее достаточной активности образующиеся тромбы лизируются (2). При распаде поперечношпиготого фибрина под действием плазмينا образуются комплексы, получившие название Д-димеров. Именно их наличие подтверждает существование в кровотоке фибринового сгустка и его распад (3).

В ряде исследований показана роль факторов свертывания крови, уровня фибриногена и Д-димера в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний и смертности (4,5). В здоровом организме процессы гемокоагуляции происходят постоянно, однако скорость удаления фибрина превышает скорость его образования и показатели фибринообразования находятся в пределах нормальных значений. У больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) наблюдается высокая частота инфаркта миокарда и ишемического мозгового инсульта, в связи с чем изучение и

выявление маркеров тромботических осложнений особенно актуально.

Целью нашего исследования явилось определение показателей гемостаза: уровня фибриногена, Д-димера, фактора Виллебранда, антигена тканевого активатора плазминогена (t-РА) и его ингибитора (РАI-1), величины агрегации тромбоцитов с различными индукторами и поиск коагуляционных предикторов сосудистых осложнений у больных эссенциальной АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 68 больных эссенциальной АГ 1-й и 2-й степени согласно критериям ВОЗ/МОАГ (1999), в том числе 42 женщины и 26 мужчин в возрасте от 32 до 70 лет (в среднем $53,6 \pm 6,7$ года).

У 10 (14,7%) больных на момент включения в исследование отмечалась стабильная стенокардия I-II функционального класса. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе был у 3 (4,4%) больных, ишемический инсульт (ИИ) – у 4 (5,9%) больных. Дислипидемия наблюдалась у 46 (67,6%) больных, курили 20 (29,4%) больных. Сахарным диабетом 2-го типа страдали 11 (16,2%) больных. Средний индекс массы тела составил $27,4 \pm 1,6$ кг/м².

Пациенты находились под наблюдением на протяжении 3 лет. Контакты с больными или их родственниками осуществлялись по телефону или при визите в лечебное учреждение. Отмечались сроки начала и окончания наблюдения, а также характер исходов (конечных точек). Учитывались следующие исходы: внезапная сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ишемический мозговой инсульт,

тромбоемболия легочной артерии, смерть от причин, не связанных с сердечно-сосудистой патологией.

Уровень плазменного фибриногена определяли с помощью наборов реактивов фирмы «Human» (Германия).

Количественное определение Д-димера и растворимого фибрина (РФ) в плазме крови проводили с помощью иммуноферментных методов, разработанных в Институте биохимии имени А.В.Палладина НАН Украины (6).

Показатель активности фактора Виллебранда, а также показатели фибринолитической системы – уровень антигена t-РА и содержание PAI-1, определяли иммуноферментным методом ELISA с использованием наборов реактивов фирмы «Technoclone» (Австрия).

Агрегацию тромбоцитов исследовали по методу Born G. на агрегометре «Thrombite» (Россия) с использованием в качестве индукторов динатриевой соли АДФ в конечной концентрации $2,0 \cdot 10^{-6}$ М фирмы «Sigma», коллаген (разведение 1:2 основной суспензии), ристоцетин в конечной концентрации 0,8 мг/мл; НПО «РЕНАМ» (Россия).

Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) определяли ферментным методом с помощью наборов фирмы «Human» (Германия) на биохимическом полианализаторе «Human», уровень ХС липопротеидов

высокой плотности (ЛПВП) – тем же методом после осаждения из сыворотки апоВ-содержащих липопротеидов раствором 1,1 мМ фосфовольфрамата натрия с 45 мМ $MgCl_2$. Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда (7).

Все больные были разделены на 3 группы: 1-я – перенесшие тромботические осложнения за время наблюдения, 2-я - пережившие период наблюдения без осложнений, 3-я – умершие от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с применением программы Statistica for Windows, а также использовался однофакторный дисперсионный анализ для сравнения протяженных переменных в зависимости от исходов заболевания. Для определения прогностически значимых показателей применялась процедура пошагового дискриминантного анализа. Значимость тестируемых переменных определялась с помощью критериев хи-квадрат и точного F-теста Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Данные в таблице представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Оценка заболеваемости и смертности проведена у 68 больных. Клиническая харак-

ТАБЛИЦА 1

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Показатель	Больные АГ (n=68)
Возраст, годы	53,6±6,7
Мужчины/женщины, %	38,2/61,8
ИМТ, кг/м ²	27,4±1,6
Курение, %	29,4
Стабильн.стенокард. I-II функ.кл., %	14,7
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	4,4
Ишемический инсульт в анамнезе, %	5,9
Сахарный диабет, %	16,2
САД, мм рт. ст.	157,4±4,6
ДАД, мм рт. ст.	87,9±3,4
Общий ХС, ммоль/л	5,7±0,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,7±0,4
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5±0,6
ТГ, ммоль/л	2,0±0,3
Глюкоза крови, ммоль/л	5,6±0,8

теристика больных представлена в таблице 1. Средний период наблюдения за больными составил 2,3 года (от 0,3 до 4,5 года).

Завремя наблюдения у 14 (20,6%) больных отмечены тромботические эпизоды, которые у 7 закончились летально. Среди тромботических осложнений наблюдались инфаркт миокарда – 3 (2 с летальным исходом), ишемические инсульты – 6 (3 с летальным исходом). Один больной умер внезапно от острой сердечно-сосудистой недостаточности. Один – от тромбоэмболии легочной артерии. У 2 больных отмечались приступы нестабильной стенокардии, 1 перенес преходящее нарушение мозгового кровообращения. Четыре больных умерли от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Остальные 49 (72,1%) больных пережили период наблюдения без осложнений.

Все больные были разделены на 3 группы. В 1-й группе были выделены 2 подгруппы: больные, перенесшие нефатальные осложнения и больные, умершие от тромботических осложнений. Изучаемые показатели обследуемых больных представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, уровни фибриногена были выше во всех группах больных по сравнению с контролем, различий между группами не было. Содержание Д-димера у больных, перенесших осложнения, было статистически достоверно выше, чем у лиц, переживших период наблюдения без осложнений. Величина активности фактора Виллебранда у больных с тромботическими осложнениями

была в 2 раза выше по сравнению с больными с благоприятным течением заболевания. Обращают на себя внимание высокие уровни ингибитора тканевого активатора плазминогена и высокое содержание антигена тканевого активатора плазминогена в обследуемых группах больных по сравнению с контролем. Величина протеина С была ниже в группах больных с тромботическими осложнениями, но достоверных различий не достигала. В группах больных с перенесенными осложнениями наблюдалась высокая агрегационная активность тромбоцитов с ристомицином по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). Высокая агрегация тромбоцитов у этих больных встречалась в 2 раза чаще, чем у лиц, переживших период наблюдения без осложнений.

По результатам однофакторного анализа из всех изученных клинических и лабораторных показателей были отобраны 13, для которых значение p было меньше 0,15 (таблица 3).

Для каждой переменной определялось референсное состояние риска, равное 1,0. При выполнении пошагового дискриминантного анализа установлено, что из 13 факторов прогностической значимостью обладают 6 (таблица 4). Статистическая достоверность каждого была меньше 0,05.

Итак, предикторами тромботических осложнений у больных эссенциальной АГ являются: повышенный уровень Д-димера в плазме крови, высокая активность фактора

ТАБЛИЦА 2

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, $M \pm m$

Показатель	1-А группа Нефатальн тромботич осложнен. n=12	1-Б группа Фатальн тромботич осложнен. n=7	2-я группа Без осложнений; n=45	3-я группа Другие причины смерти; n=4	Здоровые n=12
Фибриноген, г/л	2,15±0,2*	2,21±0,18*	2,01±0,14*	2,06±0,1*	1,54±0,2
Д-димер, нг/мл	420,2±60,5*	379,3±48,6*	68,4±27,6	65,7±24,3	28,1±16,6
РФ, мкг/мл	2,56±0,51*	2,4±0,33*	1,7±0,27*	1,85±0,25*	0,58±0,15
vWF, u/мл	0,82±0,12*	0,79±0,10*	0,40±0,08	0,36±0,10	0,25±0,1
t-РА, антиген, нг/мл	1,62±0,22*	1,46±0,30*	1,33±0,35*	1,44±0,21*	0,38±0,12
РАI-1, нг/мл	64,6±12,1*	52,4±14,5*	44,1±7,7*	40,3±8,2*	12,5±1,64
Протеин С, %	32,8±6,7	34,4±3,9	40,2±3,2	39,6±2,6	40,2±3,2
АТ-АДФ, %	38,6±3,5	36,9±2,8	39,6±2,6	40,1±2,5	43,9±3,1
АТ-ристом, %	28,2±2,8*	29,1±2,6*	35,5±2,5	37,4±2,6	40,2±2,5
АТ-коллаг, %	44,6±3,3	45,4±3,7	46,3±2,2	46,6±2,1	48,1±4,6

Примечание. * - $p < 0,05$ при сравнении показателей со здоровыми

Виллебранда, усиленная агрегация тромбоцитов с ристомидином, женский пол, перенесенный ишемический инсульт и сахарный диабет.

Результаты нашего исследования выявили у больных эссенциальной АГ нарушения в тромбоцитарном и плазменном звеньях гемостаза, которые способствуют активации свертывания крови и возникновению сосудистых осложнений. Появление фибрина в кровотоке вызывает усиление фибринолиза, о чем свидетельствует высокое содержание Д-димера. Этот показатель, по нашим данным, является прогностически значимым в отношении риска развития тромботических осложнений. Вместе с тем, прогностической значимостью обладает и фактор Виллебранда. Фактор Виллебранда считается одним из важнейших в тромбообразовании (8). Полагают, что увели-

чение уровня vWF имеет прямое отношение к развитию тромботических осложнений (9). Повышение его уровня отмечено у больных ИБС с тяжелым течением (10). Среди других признаков, определявших прогноз, оказались женский пол, перенесенный ишемический инсульт и сахарный диабет. Известно, что сахарный диабет значительно ухудшает течение и исход артериальной гипертензии (11).

Таким образом, анализ наблюдений за больными эссенциальной АГ выявил тесную взаимосвязь нарушений в системе гемостаза с развитием тромботических осложнений, что диктует необходимость активного лечебного вмешательства, направленного на ингибирование как тромбоцитарного, так и плазменного звеньев гемостаза, даже при клиническом относительном благополучии больных. Необходимо назначение антитромбоцитар-

ТАБЛИЦА 3

ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АГ

Показатель	ОР	ДИ 95%	p
Фибриноген	1,93	0,92 – 3,96	0,10
Д-димер	4,06	1,15 – 11,9	0,02
Растворимый фибрин	2,07	1,02 – 4,05	0,09
Фактор Виллебранда	5,22	1,4 – 13,8	0,001
Антиген тканевого активатора плазминогена	1,73	0,8 – 3,6	0,14
Ингибитор тканевого активатора плазминогена	2,64	1,2 – 4,3	0,08
Агрегация тромбоцитов с АДФ	0,95	0,96 – 3,06	0,12
Агрегация тромбоцитов с ристомидином	3,1	0,87 – 5,46	0,04
Мужчины	0,6	0,2 – 2,6	0,08
Женщины	3,3	0,9 – 8,6	0,01
Сахарный диабет	5,45	1,7 – 15,3	0,001
ИБС	1,68	0,85 – 3,9	0,13
Перенесенный ишемический инсульт	2,85	1,1 – 5,02	0,06

ТАБЛИЦА 4

ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АГ

Показатель	ОР	ДИ 95%	p
Д-димер	6,4	0,93 – 21,7	0,02
Фактор Виллебранда	7,2	1,24 – 30,5	0,001
Агрегация тромбоцитов с ристомидином	3,6	0,85 – 10,4	0,05
Женщины	4,3	1,7 – 18,6	0,01
Перенесенный инсульт	3,8	0,9 – 14,2	0,04
Сахарный диабет	4,8	1,6 – 18,3	0,02

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

ных средств и препаратов, инактивирующих тромбин и уменьшающих процессы фибринообразования. Важным для назначения антитромботической терапии является определение лабораторных признаков гиперкоагуляции: повышенное содержание Д-димера, повышенная активность фактора Виллебранда и

усиленная агрегация тромбоцитов с ристомиином. Антитромботическая терапия у больных эссенциальной АГ с сопутствующим сахарным диабетом должна проводиться в комплексе с препаратами, нормализующими углеводный обмен.

D-DIMER AND VON WILLEBRAND FACTOR AS PREDICTORS OF HIGH THROMBOTIC RISK IN ESSENTIAL HYPERTENSION PATIENTS

V. Kramareva

Abstract. The aim was to study relationship between the state of hemostasis and thrombotic complications in 68 essential hypertension (EH) patients aged 32 – 70 years (mean 53,6±6,7 years). The following parameters were analyzed: levels of fibrinogen, D-Dimer, Soluble Fibrin (SF), tissue plasminogen activator, type 1 plasminogen activator inhibitor, platelets aggregation and Von Willebrand factor (vWF) activity. Levels of D-Dimer, vWF, fibrinogen, antigen and activity of tissue plasminogen activator we found to be hyperactive in EH patients. During follow-up 23 patients had different thrombotic complications which in 45% were immediate causes of death. Multifactorial analysis showed that content of D-Dimer, Von Willebrand factor and platelet aggregation were independent predictors of thrombotic complications. Correction of these disorders leads to pronounced lowering of high hypercoagulation risk in EH patients.

Key words: essential hypertension, D-Dimer, Von Willebrand factor, thrombotic risk.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Blann A.D. Von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease// Brit J Biomed Sci. – 1993. - № 50. – P.125-129.
2. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. et al. Endothelial cell in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders// Blood. - 1998. - №91. – P.3527-3561.
3. Panchenko E., Dobrovolsky A., Davletov K. et al. D-Dimer and fibrinolysis in patients with various degrees of atherosclerosis// Eur Heart J. – 1995. - №16. – P.38-42.
4. Heinrich J., Balleisen L., Schulte H. et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of the coronary risk. Results from the PROCAM study in the healthy men// Arterioscler Thrombos. – 1994. - №14. – P.54-59.
5. Ridker P.M., Hennekens C.H., Cerskus A., Stampfer M.J. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (D-Dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men// Circulation. – 1994. - №90. – P.2236-2240.
6. Lugovskoy E.V., Gritsenko P.G., Kolesnikova I.N., Lugovskaya N.E., Komisarenko S.V. A neoantigenic determinant in coiled coil region of human fibrin B-chain// Thromb. Res. – 2009. – Vol. 123, №5. – P.765-770.
7. Friedwald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge// Clin Chem. - 1972. - №18. – P.499-502.
8. Mannucci P.M. Von Willebrand factor: a marker of endothelial damage// Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1998. - №18. – P.135-136.
9. Blann A. D., Miller J.P., McCollum C.N. Von Willebrand factor and soluble E-selectin in the prediction of cardiovascular disease progression in hyperlipidemia// Atherosclerosis. – 1997. - №132. – P.151-156.
10. Montalescot G., Philippe F., Ankri A. et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. French investigators of the ESSENCE Trial// Circulation. – 1998. - №98. – P.294-299.
11. Steiner G. Coronary artery disease in diabetes: results of the diabetes atherosclerosis intervention study (DAIS)// Drug Benefit Trends. – 2001. - №13, Suppl A. – P. 15-21.