

© Крамарева В.Н.

УДК 616.12-008.331.1:612.115.1

## СОСТОЯНИЕ ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ

Крамарева В.Н.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

*Метою дослідження було вивчення стану фібринолізу та активності природнього антикоагулянта протеїну С у 53 хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (АГ) у віці 27-68 років (в середньому 54,6±6,7 роки). У 14 хворих визначений кардіоваскулярний ризик <4% (1 група), у 20 хворих - 4-5% (2 група), у 19 ->5% (3 група). Аналізувалися наступні показники: активність та рівень антигену тканинного активатора плазміногену, рівень інгібітора тканинного активатора плазміногену, активність протеїну С. Активність та рівень антигену тканинного активатора були достовірно підвищені у 1,2,3 групах хворих в порівнянні з контролем. Рівень інгібітора тканинного активатора плазміногену був значимо підвищений у хворих 2, 3 груп в порівнянні з контролем. Активність протеїну С була високою у хворих 2-ї групи в порівнянні з контролем, але була знижена у хворих 3-ї групи в порівнянні з хворими 2-ї групи. Корекція даних порушень призведе до зниження ризику тромботворення.*

Ключові слова: есенціальна артеріальна гіпертензія, кардіоваскулярний ризик, активність та антиген тканинного активатора плазміногену, інгібітор тканинного активатора плазміногену, протеїн С.

Артериальная гипертензия (АГ) сопровождается сложными изменениями коагуляционного гемостаза, приводящими к развитию тромбоза. Процесс фибринообразования находится под контролем противосвертывающей системы, включающей в себя систему плазминогена и естественных антикоагулянтов. Система плазминогена обеспечивает фибринолиз за счет основного фермента плазмина, его активаторов и ингибиторов. Важную роль при этом играет тканевый активатор плазминогена (t-PA) и ингибитор тканевого активатора плазминогена (PAI-1) [1]. Система естественного антикоагулянта протеина С вовлечена в контроль фибринолиза и регулирует процесс генерации тромбина. Протеин С является витамин-К зависимым белком плазмы, контролирующим свертывание крови по принципу отрицательной обратной связи [2]. Естественным активатором протеина С является альфа-тромбин. Степень тромбогенного риска закономерно возрастает по мере снижения активности противосвертывающей системы. В связи с этим представляет интерес изучение ее показателей у больных эссенциальной АГ.

Целью исследования явилось определение активности и уровней антигена тканевого активатора плазминогена, его ингибитора и протеина С у больных эссенциальной АГ с различным кардиоваскулярным риском.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 53 больных эссенциальной АГ 1-й и 2-й степени согласно критериям ВОЗ/МОАГ (2003) [3], в том числе 28 женщин и 25 мужчин в возрасте от 27 до 68 лет (в среднем 54,6±6,7 года).

У 3 (5,7%) больных на момент включения в исследование отмечалась стабильная стенокардия I-II функционального класса. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 5 (9,4%) больных, ишемический инсульт – у 3 (5,7%) больных. Дислипидемия наблюдалась у 47 (88,7%) больных, курили 18 (34%) больных. Сахарным диабетом 2-го типа страдали 8 (15,1%) больных.

Средний индекс массы тела составил 27,1±1,4 кг/м<sup>2</sup>. Больные СД были обследованы в состоянии хорошей и удовлетворительной клинико-метаболической компенсации заболевания. Группу контроля составили 12 здоровых.

Показатели фибринолитической системы – уровень антигена t-PA и содержание PAI-1, а также показатель активности протеина С определяли иммуноферментным методом ELISA с использованием наборов реактивов фирмы «Technoclone» (Австрия). Показатель активности t-PA определяли с использованием хромогенных субстратов той же фирмы.

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 апо-B-содержащих липопротеидов раствором 1,1 мМ фосфатовольфрамата натрия с 45 мМ MgCl<sub>2</sub>. Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда [4].

Все больные были разделены на 3 группы по величине суммарного кардиоваскулярного риска, рассчитанного согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (European Guidelines on CVD Prevention, 2007) [5]: 1-я группа – пациенты с риском <4% (14 человек), 2-я группа – с риском 4-5% (20 человек), 3-я группа – с риском >5% (19 человек).

Статистические данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения (Mean±SD). Достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента. Уровень значимости p<0,05 считали достоверным.

### Результаты и их обсуждение

Исходные данные обследуемых больных представлены в таблице 1

*Таблиця 1  
Клиническая характеристика больных*

Показатель	Больные АГ (n=53)
Возраст, годы	54,6±6,7
Мужчины/женщины, %	47/53
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1±1,4
Курение, %	34
Стабильн.стенокард. I-II функ.кл., %	5,7
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	9,4
Ишемический инсульт в анамнезе, %	5,7
Сахарный диабет, %	15,1
САД, мм рт. ст.	157,9±4,6
ДАД, мм рт. ст.	88,4±4,3
Общий ХС, ммоль/л	5,9±1,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,7±0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4±0,7
ТГ, ммоль/л	1,9±0,4
Глюкоза крови, ммоль/л	5,3±0,8

Изучение показателей фибринолиза показало, что у всех обследованных больных эссенциальной АГ существенно повышалась активность тканевого активатора плазминогена с ростом степени риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с контролем ( $p<0,05$ ). Показатели антигена t-PA также были высокими во всех трех группах обследуемых больных по

сравнению с контролем (все  $p<0,05$ ). Ингибитор тканевого активатора плазминогена достоверно возрастал во 2-й и 3-й группах по сравнению с контролем (все  $p<0,05$ ).

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2.

*Таблиця 2  
Показатели фибринолиза у больных эссенциальной АГ с различным кардиоваскулярным риском*

Показатели	1-я группа: Больные АГ с риском <4% (n=14)	2-я группа: Больные АГ с риском 4-5% (n=20)	3-я группа: Больные АГ с риском >5% (n=19)	Здоровые (n=12)
Активность тканевого активатора плазминогена, и/мл	0,0065±0,001*	0,007±0,001*	0,098±0,001*	0,0004±0,0002
Антиген тканевого активатора плазминогена, нг/мл	1,15±0,2*	0,8±0,2*	1,25±0,1*	0,38±0,12
Ингибитор тканевого активатора плазминогена, нг/мл	11,4±2,2	27,5±8,1*	23,5±5,4*	10,5±1,64
Протеин С, %	43,6±2,2	47,3±3,1*	41,5±3,1	40,2±3,2

*Примечание. \* -  $p<0,05$  при сравнении показателя с контролем*

Следует подчеркнуть, что в 3-й группе с очень высоким кардиоваскулярным риском у некоторых больных, преимущественно с сахарным диабетом, данный показатель имел нулевые значения, что свидетельствовало о возникновении процессов тромбообразования и вторичном потреблении PAI-1. У этих больных были диагностированы тромб ушка левого предсердия, тромбоз мелких ветвей легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения. У остальных больных данный показатель значительно повышался, что также отражало торможение фибринолиза и опасность тромбообразования. Антикоагулянтная активность протеина С была значимо повышена лишь у больных 2-й группы с риском 4-5% ( $p<0,05$ ). У большинства больных 3-й группы с риском >5%, преимущественно с СД, отмечалось снижение активности естественного антикоагулянта протеина С ниже нормальных значений, что являлось фактором риска возникновения тромбозов [6].

Таким образом, у больных эссенциальной АГ с низким риском кардиоваскулярных осложнений уже имеются изменения в системе фибринолиза в виде повышения активности и антигена t-PA в ответ на действующие факторы риска. Напряжение системы фибринолиза еще больше усиливалось во 2-й группе больных с риском 4-5%. Кроме того, у данных больных резко возрастало содержание ингибитора PAI-1,

который оказывал тормозящее действие на фибринолитическую активность [7]. В ответ на эти изменения у больных 2-й группы произошло достоверное повышение активности естественного антикоагулянта протеина С, что свидетельствует о компенсаторной реакции системы гемостаза у больных с риском 4-5%. У больных 3-й группы с наибольшей степенью риска на фоне такой же высокой величины ингибитора PAI-1 активность протеина С достоверно снижалась, что свидетельствовало об истощении резервов противосвертывающей системы и угрозе тромбообразования. Действительно, в этой группе больных были диагностированы тромботические осложнения.

Итак, выявленные у обследованных больных низкой и средней степенью риска изменения фибринолиза в ответ на нарушения в системе гемостаза свидетельствуют о возможности тромботических осложнений. Это обосновывает необходимость больным с риском <4% и 4-5% даже при клинически относительно благополучии включать в проводимую терапию дезагреганты и антикоагулянты, инактивирующие действие тромбоцитов и тромбина.

### **Выводы**

1. У больных эссенциальной АГ с кардиоваскулярным риском <4%, 4-5% и >5% достоверно увеличены

активность и уровень антигена тканевого активатора плазминогена по сравнению с контролем.

2. У больных эссенциальной АГ с кардиоваскулярным риском 4-5% и >5% достоверно повышен уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена по сравнению с контролем.

3. У больных эссенциальной АГ с кардиоваскулярным риском 4-5% значимо повышена активность протеина С по сравнению с контролем, в то время как у больных эссенциальной АГ с риском >5% наблюдается снижение активности протеина С по сравнению с больными с риском 4-5%.

#### Литература

1. Banfi C., Mussoni L., Tremoli E. PAI-1 the primary plasmatic inhibitor of fibrinolysis. Physiopathologic role and molecular mechanisms // *Minerva Endocrinol.* – 2002. – Vol. 27 – P. 181-191.
2. Griffin J.H., Evantl B.L., Wideman C. Anticoagulant protein C pathway defective in a majority of thrombophilic patients // *Blood.*-1993.- Vol. 92.- P. 989-993.

3. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // *Eur Heart J.* 2003. – Vol. 24. – P. 1601-1610.
4. 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. – Vol.18. – P. 499-502.
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) (2007) Guidelines for the management of arterial hypertension// *Eur. Heart J.* 2007. – Vol. 28(12). – P. 1462-1536.
6. Pabinger J., Kyrie P., Heisteringer M. et al. The risk of thromboembolism in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency. A prospective cohort study. *Thrombos// Haemostas.* – 1994. – Vol. 71 – P. 441-445.
7. Juhan Vague I., Alessi M.C. PAI-1 and atherothrombosis // *Thromb Hemost.* – 1993. Vol.70. – P. 138-153.

#### Summary

#### THE CONDITION OF FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION AT DIFFERENT CARDIOVASCULAR RISK

Kramareva V.

Key words: essential arterial hypertension, cardiovascular risk, activity of tissue plasminogen activator, antigen of tissue plasminogen activator, type 1 plasminogen activator inhibitor, protein C.

The aim of the research was to evaluate the condition of fibrinolysis and protein C activity in 53 patients with essential hypertension (EH) aged 27-68 years (on average 54,6±6,7 years). 14 patients (group 1) had low cardiovascular risk <4%, 20 patients (group 2) had cardiovascular risk 4-5%, 19 patients (group 3) had cardiovascular risk >5%. The following parameters were analyzed: the activity and antigen level of tissue plasminogen activator, the level of tissue plasminogen activator's inhibitor and protein C activity. The activity and level of tissue plasminogen activator's antigen were significantly higher in patients of groups 1,2,3 as compared to the control. The level of tissue plasminogen activator's inhibitor was increased in patients of groups 2,3 as compared to the control. Protein C activity was high in group 2 as compared to the control and suppressed in EH patients of group 3 with cardiovascular risk >5% (3 group) as compared to groups 2. The amendment of the aforesaid disorders will reduce the risk of thrombosis.

Ministry of Public Health of Ukraine

O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev

*Матеріал надійшов до редакції 22.09.2010 р.*