

ФАКТОР ВІЛЛЕБРАНДА ЯК КРИТЕРІЙ ЗАПАЛЕННЯ І ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова (м. Вінниця)

Дана робота є фрагментом НДР «Порушення вазорегулюючої функції ендотелію і показників гемодинаміки та їх корекція у хворих із захворюваннями серцево-судинної системи», № держ.реєстрації 010V005288.

Вступ. Основним ланцюгом, що пов'язує запалення і підвищення ризику виникнення серцево-судинних захворювань, є дисфункція ендотелію. Результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років підтвердили концепцію про взаємозв'язок між ендотеліальною дисфункцією (ЕДФ) та розвитком і прогресуванням ІХС. Дисфункція ендотелію (ДЕ), активація процесів запалення і оксидантного стресу, поряд з ремоделюванням крупних артерій і гіпертрофією міокарду лівого шлуночку, асоціюються з розвитком несприятливих кардіоваскулярних подій і негативним прогнозом у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями взагалі, та з ІХС, зокрема.

Ендотеліоцити в стані спокою підтримують гомеостаз тканин і крові, вони виробляють клітинно-зв'язані молекули, котрі попереджають згортання крові, активують фібриноліз і пригнічують запалення, перетворюючи ендотелій на неадгезивну поверхню. Під дією запальних медіаторів ендотеліоцити переходять в активний стан, втрачають антиадгезивні і протизапальні властивості, створюють протромбогенну поверхню, сприяючи прогресуванню запалення, продукуючи молекули адгезії, ІЛ-6.

Функціональний стан ендотелію визначає не лише кровопостачання міокарду, але і відіграє важливу роль в розвитку і прогресуванні кардіальної патології не лише на рівні коронарних судин, але і на органному рівні [7, 8, 9].

Важливу роль в регуляції процесів внутрішньо-судинної коагуляції при ССЗ відіграє фактор Віллебранда, а підвищення його активності може слугувати фактором ризику тромбоутворення, що в свою чергу призводить до дестабілізації захворювань СС системи [8]. Зв'язок підвищення концентрації ФВ в крові зі ступенем враження судинного ендотелію був доказаний в ряді модельних експериментів у щурів при ендотоксемії і механічному пошкодженні ендотелію [3, 4, 6].

ФВ синтезується ендотеліальними клітинами і циркулює в плазмі крові в концентрації близько 10 пг/мл. Найбільш суттєва роль ФВ – функція посередника в судинно-тромбоцитарній взаємодії на етапах адгезії, агрегації тромбоцитів [1, 2]. В цих реакціях ФВ виконує роль мосту між субендотеліальними

структурами пошкодженої судинної стінки і тромбоцитами, а також між окремими тромбоцитами. Дані про значущість чинника фактору Віллебранда в патогенезі атеросклерозу і виникненні його ускладнень суперечливі | суперечні | і неоднорідні.

Тому **метою роботи** було вивчення змін фактору Віллебранда як критерія запалення і дисфункції ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 117 хворих на ішемічну хворобу серця віком від 30 до 70 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю. Із загальної кількості хворих було 63 чоловіки віком від 30 до 70 років – середній вік $58,3 \pm 1,5$ років та 54 жінки віком від 40 до 70 років – середній вік $57,3 \pm 2,2$ років. Значна частина обстежених була працездатного віку.

Середній вік всіх обстежених хворих склав $56,52 \pm 4,47$ роки. Після верифікації діагнозу комплексом клінічних та інструментальних методів дослідження було встановлено, що у 84 хворих спостерігали поєднання ІХС з ГХ II-III (71,8%). Діагноз ІХС виставлявся відповідно до Рекомендацій Європейського Товариства кардіологів (2006). Перелік діагностичних досліджень складав: оцінку синдрому стенокардії, підтвердженого документально перенесеного ГІМ, ЕКГ в спокої та при добовому моніторингу, при відсутності протипоказів – велоергометрії, за показами – Ехо-КГ.

Критерії включення в дослідження: хворі з верифікованими діагнозами ІХС, чоловіки та жінки у віці 30-70 років.

Критерії виключення з дослідження:

хворі з захворюваннями, що викликають вторинні дисліпідемії, порушення ліпідного спектру крові, а саме – цукровий діабет, гіпотиреоз, нефротичний синдром, холестаза, медикаментозні гіперліпідемії (диуретики, контрацептиви, гормональні препарати);

- хворі за віком старше 70 років ;
- хворі з хронічним алкоголізмом;
- хворі з захворюваннями нирок і печінки з порушенням їх функції;

- хворі зі значними порушеннями серцевої діяльності – хронічною серцевою недостатністю ІІБ-ІІІ стадії, персистуючими або постійними аритміями серця.

Таким чином, обстежені хворі на ІХС склали контингент хворих відповідний задачам дослідження.

В залежності від особливостей перебігу захворювання всі обстежені хворі були розподілені на 4 групи: хворі на стабільну стенокардію напруги II ФК (21 пацієнт), хворі на стабільну стенокардію напруги III ФК (54), хворі з ГКС (нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда без зубця Q) – 30 пацієнтів і 12 хворих з безболівою формою ІХС, дифузним кардіосклерозом. Функціональний клас стабільної стенокардії встановлювали у відповідності з класифікацією, запропонованою Канадським кардіологічним товариством (1976), в модифікації ВКНЦ АМН СРСР (1984).

Середній вік хворих на стабільну стенокардію II ФК (n=21) склав $47,2 \pm 1,0$ рік, на стенокардію III ФК – $56,3 \pm 2,8$ років, при безболівій формі ІХС – $60,0 \pm 2,6$ років, при гострому коронарному синдромі середній вік хворих складав $58,9 \pm 4,1$ роки.

Тривалість захворювання коливалася від 2 до 15 років (в середньому $6,8 \pm 1,7$ років). Так, при стенокардії II ФК тривалість захворювання склала $4,75 \pm 1,1$ рік, при СС III ФК – $7,0 \pm 2,1$ рік, у хворих з ГКС (до його виникнення) – $5,4 \pm 1,7$, а при безболівій формі ІХС тривалість захворювання становила $5,25 \pm 1,5$ років. 21 з обстежених хворих перенесли інфаркт міокарда більше одного року тому, причому у 17 хворих ІМ розвинувся у віці до 50 років.

Активність фактору Віллебранда (vWF) визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Shield diagnostics», Англія.

Кров для дослідження активності фактору Віллебранда отримували з ліктьової вени, яку набирали широкою голкою в пластикову пробірку з 3,8% розчином цитрату натрію у співвідношенні 9:1. Плазму крові отримували центрифугуванням стабілізованої крові при 1500g упродовж 25 хв і зберігали до проведення дослідження при -20°C . Безпосередньо перед виконанням дослідження плазму крові розморожували протягом 15 хв при 37°C .

Для створення бази даних і аналізу отриманих результатів застосовували електронні таблиці Excel-2000 і програму статистичної обробки Statistica 6.0 для робіт із персональним комп'ютером. Використовували методи параметричної і непараметричної варіаційної статистики: визначення середніх, стандартних помилок середньої, медіани, кореляційний аналіз. Достовірність відмінностей визначали за допомогою t-критерію Стьюдента та Манна-Уїтні.

Результати досліджень та їх обговорення. У 85 з 117 обстежених нами хворих на ІХС (72,65%) була збільшена активність фактору Віллебранда. Середня величина цього показника у обстежених хворих вірогідно перевищувала показник контрольної групи. Встановлено різницю показників в групах хворих з різними клінічними варіантами ІХС. Найбільшим цей показник був у хворих з ГКС, дещо меншим – при стабільній стенокардії напруги III функціонального класу і найменшим – у хворих з безболівою ішемією міокарда.

Отже, встановлена залежність між рівнем ФВ в крові і клінічними проявами ІХС, що підкреслює значимість дисфункції судинного ендотелію в патогенезі цього захворювання. Величина ФВ корелювала з величиною функціонального класу стенокардії напруги ($r = 0,58$, $p < 0,01$). Тісний взаємозв'язок між ФВ і клінічною тяжкістю стенокардії можна пояснити порушенням функції ендотелію у таких пацієнтів.

Механізм, по якому ФВ збільшує ризик несприятливого перебігу стенокардії і постінфарктного кардіосклерозу, в даний час до кінця невідомий. Можливо, що збільшення пошкодження ендотелію при коронарній хворобі може бути результатом активації процесів тромбоутворення і супроводжуваних їх високих рівнів ФВ. З альтернативної точки зору ФВ грає роль в адгезії і агрегації тромбоцитів, в процесах коагуляції, а збільшення концентрації ФВ може приводити до ризику тромбогенезу у хворих з попередніми судинними пошкодженнями, сприяти виникненню рецидивів інфаркту міокарда. Більш того, ФВ може бути маркером тяжкості судинних захворювань. Не виключено, що ішемічні коронарні синдроми обумовлені активацією не тільки тромбоцитів, але і моноцитів і макрофагів, і багатьох інших клітин, що так чи інакше ускладнюють аналіз вказаних патологічних процесів.

Важкість ендотеліальної дисфункції посилюється при сполученні системної артеріальної гіпертензії та ІХС. У хворих на ІХС з наявністю АГ показник, що характеризує активність фактору Віллебранда, був вірогідно більшим, ніж у групі хворих на ІХС без АГ. Мабуть, цей ефект – не проста сумація етіопатогенетичних факторів розвитку цих захворювань, а є взаємообумовленою зміною патоморфозу гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця, що потребує подальшого вивчення. Не виключено, що подібне взаємовідношення пов'язане з поширеним пошкодженням ендотелію в умовах підвищеного артеріального тиску.

Вивчення впливу інших факторів ризику на стан функції судинного ендотелію свідчить про негативний ефект паління – виявлено значне збільшення фактору Віллебранда у хворих на ІХС, що палять. Встановлена залежність між підвищенням рівня СРБ з «класичним» чинником ризику розвитку атеросклерозу – курінням ($r = 0,46$, $p < 0,05$). Можливий патогенетичний вплив даного чинника на ендотеліальне вистилання судин ймовірно відбувається через активацію місцевих або системних запальних реакцій.

В той же час збільшення маси тіла не асоціювалося зі збільшенням активності фактору Віллебранда.

Слід відмітити, що фактор Віллебранда суттєво відрізнявся у жінок при порівнянні з чоловіками. У жінок показник ФВ був в 1,3 рази вищий, ніж у чоловіків (відповідно $189,5$ пг/мл проти $144,1$ пг/мл) (**табл.**). Був виявлений прямий кореляційний зв'язок показника ФВ зі

Таблиця

Зміни фактору Віллебранда залежно від статі (медіана)

| Показник | Стать | | р |
|----------|-----------------------|-----------------------|--------|
| | 1.Чоловіки (n=63) | 2.Жінки (n=54) | |
| ФВ,пг/мл | 144,1 115,7; 165,1 | 189,5 138,0; 214,1 | < 0,01 |

Доведено, що зростання СРБ, який синтезується в гепатоцитах у відповідь на дію первинних медіаторів (інтерлейкінів – ІЛ-1, ІЛ-6 і тумор-некротичного фактору – TNF- α , супроводжується порушенням функції ендотелію, пригніченням ангиогенезу в поєднанні з активацією апоптозу та визначає прогноз у хворих зі стабільним перебігом ІХС [5, 9, 10].

При співставленні фактору Віллебранда з показниками запальної реакції встановлені кореляційні зв'язки з рівнем С-реактивного протеїну ($r = 0,328$, при $p=0,035$), ІЛ-6 ($r = 0,287$, $p<0,05$) і ФНП- α ($r = 0,275$, $p<0,05$).

Висновок. Таким чином, прогресування дисфункції ендотелію супроводжується достовірним

підвищенням рівнів прозапальних показників – СРБ, ІЛ-6, ФНП- α . Наявність позитивних кореляційних зв'язків між рівнем СРБ і прозапальних цитокінів з активністю ФВ свідчить про участь запального процесу в патогенезі ІХС і негативний вплив підвищення активності СРБ на перебіг і прогресування захворювання. Рівень ФВ в крові є патофізіологічно, клінічно верифікованим маркером ендотеліальної дисфункції, що дозволяє оцінювати наявність і ступінь вираженості порушення функціонального стану ендотелію при ІХС з високим ступенем точності та своєчасно призначати, корегувати і контролювати лікування, направлене на відновлення пошкодженої функціональної активності ендотеліальних клітин у хворих з цією патологією. Зростання активності прозапальних медіаторів (ФНП- α та СРБ), які є стимуляторами вивільнення вазоактивних речовин, зі свого боку теж може поглиблювати ендотеліальну дисфункцію та свідчить про участь процесів запалення в патогенезі ІХС.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на вивчення взаємозв'язку маркерів запалення з показниками ендотеліальної дисфункції, їх вплив на стан функції ендотелію для подальшого визначення впливу на перебіг і прогресування ІХС.

Список літератури

1. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И. Лутай // Український кардіологічний журнал. – 2004. - №1. – С. 22-34.
2. Лутай М.И. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудистодвигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий / М.И. Лутай, И.П. Голикова, С.И. Деяк [и др.] // Український кардіологічний журнал. - 2003. - № 6. - С. 13- 17.
3. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы: [монография] / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. – Х. : Торсинг, 2000. – 432 с.
4. Мазаев А.А. Фактор Виллебранда и растворимый Р-селектин у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при лечении антагонистом гликопротеинов IIb/IIIa эпифибатидом / А.А. Мазаев, Я.А. Наймушин, С.Г. Хаспекова // Кардиология. – 2007. - №6. – С. 4-9.
5. Поливода С.Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / С.Н. Поливода, А.А. Черепок // Український ревматологічний журнал. – 2000. - №1. – С. 13- 18.
6. Серик С.А. Иммуновоспалительная активность при ишемической болезни сердца / С.А. Серик // Український кардіологічний журнал. - 2002. – №1. – С. 40-45.
7. Третьякова О. Царская болезнь / О. Третьякова // Ліки України. – 2005. – С. 30-34.
8. Шишкин В.В. Сравнительная оценка значимости показателей липидного обмена в диагностике ишемической болезни сердца / В.В. Шишкин // Український кардіологічний журнал. – 2005. - №3. – С. 55.
9. Jader A. Von Willbrand factor, C- reactive protein, and 5- years mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study / A. Jader, V.W. van Hinsbergh, P.J. Konsteuse [et al.] // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. - 1999. - Vol. 19. - P. 3071- 3078.
10. Libbi P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libbi, P.M. Ridker, A.Maseri //Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 1135- 1143.

УДК 615.37:616-002:612.015:576.858:616.37:547.915.5:612.11:616.132.2-008.64

ФАКТОР ВІЛЛЕБРАНДА ЯК КРИТЕРІЙ ЗАПАЛЕННЯ І ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Вознюк Л.А., Півторак К. В., Семененко С. І.

Резюме. Рівень ФВ в крові є патофізіологічно, клінічно верифікованим маркером ендотеліальної дисфункції, що дозволяє оцінювати наявність і ступінь вираженості порушення функціонального стану ендотелію при ІХС з високим ступенем точності та своєчасно призначати, корегувати і контролювати лікування, направлене на відновлення пошкодженої функціональної активності ендотеліальних клітин у хворих з цією патологією.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, фактор Віллебранда, запалення, ендотеліальна дисфункція.

УДК 615.37:616-002:612.015:576.858:616.37:547.915.5:612.11:616.132.2-008.64

ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА КАК КРИТЕРИЙ ВОСПАЛЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Вознюк Л. А., Пивторак Е. В., Семененко С. И.

Резюме. Уровень ФВ в крови является патофизиологически, клинически верифицированным маркером эндотелиальной дисфункции, что позволяет оценивать наличие и степень выраженности нарушения функционального состояния эндотелия при ИБС с высокой степенью точности и своевременно назначать, корректировать и контролировать лечение, направленное на восстановление поврежденной функциональной активности эндотелиальных клеток у больных с этой патологией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, воспаление, фактор Виллебранда, эндотелиальная дисфункция.

UDC 615.37:616-002:612.015:576.858:616.37:547.915.5:612.11:616.132.2-008.64

vWF Factor As A Criterion Of Inflammation And Endothelial Dysfunction, Coronary Artery Disease In The Patients With Ischemic Heart Deases

Voznyuk L., Pivtirak E., Semenenko S.

Summary. FV level in the blood is pathophysiologic, clinically verified marker of endothelial dysfunction, which allows to evaluate the presence and severity of violations of the functional state of endothelium in coronary artery disease with a high degree of accuracy and time to appoint, monitor and adjust treatment aimed at restoring the damaged functional activity of endothelial cells in patients with this pathology.

Key words: endothelial dysfunction, coronary heart disease, von Willebrand factor.

Стаття надійшла 23.03.2012 р.

Рецензент – проф. Катеренчук І.П.