

Функция эндотелия у больных с эссенциальной артериальной гипертензией с различными уровнями сердечно-сосудистого риска

В.Н. Крамарева

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эссенциальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, тканевой активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, фактор Виллебранда

Сосудистый эндотелий – это активный эндокринный орган, дисфункция которого является одним из компонентов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию.

Эндотелиальные клетки выполняют множество функций, среди которых большое значение имеет противотромботическая. В эндотелии синтезируется ряд важнейших белков, участвующих в тромбообразовании, таких как тканевой активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена и фактор Виллебранда. Функции этих белков противоположны. Фактор Виллебранда стимулирует начало тромбообразования, связывая тромбоциты с поврежденным участком стенки сосуда [4]. Тканевой активатор плазминогена (ТАП), напротив, ограничивает рост уже сформировавшегося тромба и вызывает его лизис, стимулируя превращение плазминогена в плазмин и расщепление фибрина [7]. Ингибитор тканевого активатора плазминогена (ИТАП) является ключевым ферментом фибринолиза, регулирует активность всей фибринолитической системы и предупреждает ее чрезмерную активацию [2]. При длительном воздействии повреждающих факторов компенсаторные способности эндотелия истощаются, и развивается состояние дисфункции.

Исследованиями установлено, что дислипидемия (повышение концентрации триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), а также нарушения углеводного обмена сопровождаются дисфункцией эндотелия, нарушением фибринолиза, усиленной продукцией и ИТАП [3, 11]. В данном случае увеличение уровня ИТАП

рассматривается как фактор риска развития атеротромбоза [10]. В связи с этим, представляет интерес изучение функции эндотелия у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) и метаболическими нарушениями.

Цель исследования – изучение уровней тканевого активатора плазминогена, его ингибитора, активности фактора Виллебранда у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы

В исследование включены 59 больных (27 женщин и 32 мужчины) с эссенциальной АГ 1-й и 2-й степени согласно критериям ВОЗ/МОАГ (1999) [18], в возрасте 27–69 лет (в среднем $52,5 \pm 6,7$ года).

У 3 (5,1 %) пациентов на момент включения в исследование отмечали стабильную стенокардию I–II функционального класса. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 6 (10,2 %) больных, ишемический инсульт – у 3 (5,1 %). Дислипидемию наблюдали у 50 (84,7 %) пациентов, сахарный диабет (СД) 2-го типа – у 10 (16,9 %), курили 20 (33,9 %) больных. Индекс массы тела пациентов составлял в среднем $(28,3 \pm 1,5)$ кг/м². Пациенты с СД были обследованы в состоянии хорошей и удовлетворительной клинико-метаболической компенсации заболевания. В контрольную группу вошли 12 здоровых лиц.

Показатели фибринолитической системы – уровень антигена ТАП и содержание ИТАП, а также активность фактора Виллебранда определяли иммуноферментным методом ELISA с использованием наборов реактивов фирмы Technoclone (Австрия). Показатель активности

ТАП определяли с помощью хромогенных субстратов той же фирмы.

Уровни общего ХС и ТГ определяли ферментным методом наборами фирмы Human (Германия) на биохимическом полианализаторе Human, уровень ХС ЛПВП – тем же методом после осаждения из сыворотки апо-В-содержащих липопротеинов раствором 1,1 мМ фосфовольфрамата натрия с 45 мМ $MgCl_2$. Уровень ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Friedwald [9]. Больные были разделены на две группы в зависимости от величины суммарного сердечно-сосудистого риска, рассчитанного согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [8]: в 1-ю группу включили 20 пациентов с низким и средним, во 2-ю – 39 больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Статистические данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия показателей считали достоверными при значениях $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исходные клинические и биохимические показатели обследуемых больных представлены в табл. 1, результаты проведенных исследований – в табл. 2.

Анализ полученных данных выявил достоверное повышение уровней антигена и активности ТАП у больных 1-й группы по сравнению с таковым у лиц контрольной группы ($P < 0,05$). У больных 2-й группы отмечали увеличение уровня антигена ТАП и снижение его активности ($P < 0,05$) по сравнению с таковыми показателями у больных 1-й группы. У больных 2-й группы также достоверно выше были уровень ИТАП и активность фактора Виллебранда по сравнению с таковыми в контрольной группе ($P < 0,05$). У больных 2-й группы уровень ИТАП был очень высоким, у двух больных этой группы этот показатель был близок к нулю, что было связано с процессами тромбообразования.

Наблюдаемое в нашем исследовании достоверное повышение показателя фибринолиза ТПА у больных с эссенциальной АГ и низким и средним риском, а также повышение величины антигена ТПА и снижение его активности, повышение уровня ИТАП и активности фактора Виллебранда у больных с высоким и очень высо-

Таблица 1
Клиническая характеристика больных с эссенциальной АГ (n=59)

Показатель	Величина показателя ($M \pm SD$)
САД, мм рт. ст.	159,5 \pm 4,5
ДАД, мм рт. ст.	89,2 \pm 3,2
Общий ХС, ммоль/л	5,8 \pm 0,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,7 \pm 0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 \pm 0,5
ТГ, ммоль/л	1,9 \pm 0,4
Глюкоза крови, ммоль/л	5,2 \pm 0,6

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

ким сердечно-сосудистым риском свидетельствуют о дисфункции эндотелия.

Эндотелиальный гемостаз направлен на регуляцию фибринолитической активности крови и локального фибринолиза, который зависит от весьма тонкого баланса тканевых активаторов плазминогена и их ингибиторов. Нарушение этого баланса свидетельствует о существенном изменении функции эндотелиальных клеток, ответственных за синтез данных протеиназ. Усиление продукции ИТАП повышает тромбогенный потенциал крови [1, 17]. Повышение активности ИТАП и снижение уровня ТАП predisполагают к развитию и прогрессированию атеросклероза [14, 16].

Активация тромбоцитов и эндотелиальных клеток в зоне повреждения стенки сосуда сопровождается высвобождением из них биологически активных соединений, усиливающих тромботические процессы. Фактор Виллебранда среди них занимает особое место. Он считается одним из важнейших в тромбообразовании и является маркером активации эндотелия [12]. Увеличение уровня фактора Виллебранда приводит к развитию тромботических осложнений и атерогенезу [5]. Повышение его уровня отмечают у больных с тяжелым течением ишемической болезни сердца [6, 13].

Полагают, что дисфункция эндотелия связана с дислипидемией, которая, как правило, сопровождается повышением уровня ЛПНП. При прохождении через эндотелий ЛПНП подвергаются окислению, и в интиме проникают в основном наиболее атерогенные перекисно-модифицированные ЛПНП, которые оказывают прямое цитотоксическое действие на эндотелий, вызывают его повреждение и активизируют экспрессию тромбопластина и ингибитора активатора

Таблиця 2

Уровни антигена, активности тканевого активатора плазминогена, его ингибитора и активность фактора Виллебранда у больных с эссенциальной АГ в зависимости от величины суммарного риска

Показатель	Величина показателя (M±SD) в группах		
	контрольной (n=12)	1-й (n=20)	2-й (n=39)
Антиген тканевого активатора плазминогена, нг/мл	0,38±0,12	0,87±0,19*	1,65±0,52**
Активность тканевого активатора плазминогена, у/мл	0,014±0,003	0,047±0,007*	0,015±0,009**
Ингибитор тканевого активатора плазминогена, нг/мл	12,50±1,64	17,6±7,5	56,8±14,6*
Фактор Виллебранда, у/мл	0,25±0,10	0,49±0,18	0,76±0,23*

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у пациентов: * – контрольной группы; ° – 1-й группы (P<0,05).

плазминогена. Повышенный уровень ИТАП, таким образом, является фактором риска развития атеротромбоза, особенно у больных с инсулинорезистентностью и СД 2-го типа [15]. В нашем исследовании у большинства больных 1-й и 2-й групп (соответственно у 60 и 85 %) отмечали дислипидемию атерогенного характера.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у больных с эссенциальной артериальной гипертензией как с низким и средним, так и с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском наблюдаются нарушения функции эндотелия.

Выявленные нами изменения можно обозначить как протромботические. Полученные данные позволяют выделить такие факторы, способствующие тромбообразованию у больных с эссенциальной артериальной гипертензией: повышение активности фактора Виллебранда, снижение активности тканевого активатора плазминогена, повышение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена. Вполне вероятно, что они являются одними из факторов сердечно-сосудистых осложнений. Полная и своевременная диагностика и коррекция данных нарушений помогут предупредить тромботические осложнения и улучшить прогноз заболевания.

Литература

1. Andersson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in human // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1999. – Vol. 34. – P. 631-638.
2. Banfi C., Mussoni L., Tremoli E. PAI-1, the primary plasmatc inhibitor of fibrinolysis. Physiopathologic role and molecular mechanisms // Minerva Endocrinology. – 2002. – Vol. 27. – P. 181-191.
3. Bell D.M., Johus T.E., Lopez L.M. Endothelial dysfunction: implications for therapy of cardiovascular diseases // Ann. Pharmacotherapy. – 1998. – Vol. 32. – P. 459-470.

4. Blann A.D. Von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease // Brit. J. Biomed. Sci. – 1993. – Vol. 50. – P. 125-129.
5. 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. – Vol. 132. – P. 151-156.
6. Britten M., Schuchinger V. The role of endothelial function for ischemic manifestations of coronary atherosclerosis // Herz. – 1998. – Vol. 23 (2). – P. 97-105.
7. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. et al. Endothelial cell in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // Blood. – 1998. – Vol. 91. – P. 3527-3561.
8. 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.
9. 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.
10. Juhan Vague I., Alessi M.C. PAI-1 and atherothrombosis // Thromb. Hemost. – 1993. – Vol. 70. – P. 138-153.
11. Lundman P., Eriksson M., Schenck-Gustafsson K. et al. Transient of triglyceridemia decreases vascular reactivity in young healthy men without risk factors for coronary heart disease // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 3266-3268.
12. Mannucci P.M. Von Willebrand factor: a marker of endothelial damage // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biology. – 1998. – Vol. 18. – P. 135-136.
13. Montalescot G., Philippe F., Ankr 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. – Vol. 98. – P. 294-299.
14. Panza J.A. Endothelial dysfunction in essential hypertension // Clin. Cardiology. – 1997. – Vol. 20 (Suppl. II). – P. 26-33.
15. Quyyumi A.A. Endothelial dysfunction in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // Amer. J. Med. – 1998. – Vol. 105. – P. 32-39.
16. Sakamoto T., Woodcock-Mitchell J., Marutsuca K. et al. TNF- α and insulin, alone and synergistically, induce plasminogen activator inhibitor-1 expression in adipocytes // Amer. J. Physiology. – 1999. – Vol. 276 (6), pt. 1. – P. 1391-1397.
17. Van Meijer M., Pannekoek H. Structure of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and its function in fibrinolysis. An update // Fibrinolysis. – 1995. – Vol. 9. – P. 263-276.
18. World Health Organization – International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17 (2). – P. 151-183.

Поступила 12.01.2010 г.

Endothelial function in essential hypertension patients with different levels of cardiovascular risk

V.N. Kramareva

We evaluated levels of tissue plasminogen activator, type 1 plasminogen activator inhibitor and Von Willebrand factor (vWF) activity in 59 essential hypertension (EH) patients aged 27–69 years. Twenty patients (group one) had low or moderate additional cardiovascular risk, 39 patients (group two) – high or very high cardiovascular risk. The following parameters were analyzed: antigen and activity of tissue plasminogen activator, level of type 1 plasminogen activator inhibitor and vWF activity. Levels of antigen and activity of tissue plasminogen activator was increased compared to control in patients of the 1st group. Antigen of tissue plasminogen activator, type 1 plasminogen activator inhibitor and vWF activity were increased, while activity of tissue plasminogen activator was suppressed in EH patients of the 2nd group. Correction of these disorders leads to pronounced lowering of high hypercoagulation risk in EH patients.