

УДК: 616.379–008.64+616.127–005.8+616.151

© Коллектив авторов, 2013.

ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА И ИНГИБИТОР ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА- 1 В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**З.Р. Кельмамбетова, А.А. Гагарина, А.И. Гордиенко,
А.А. Бакова, Н.В. Химич, В.И. Садовой, А.В. Ушаков**

ГУ «Крымский государственный медицинский университета им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь.

VON WILLEBRAND FACTOR AND PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR 1 IN DYNAMIC OF MYOCARDIAL INFARCTION IN DIABETIC PATIENTS

Z.R. Kelmambetova, A.A. Gagarina, A.I. Gordienko, A.A. Bakova, N.V. Khimich, V.I. Sadovoy, A.V. Ushakov

SUMMARY

Influence of diabetes mellitus (DM) on the dynamic of serum levels of von Willebrand factor (vWF) and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI1) in myocardial infarction (MI) patients has been studied.

A total of 105 Q-wave MI patients have been included: 21 patient with type 2 DM, 84 patients without DM. Control group comprised 30 age-gender matched persons with no cardio-vascular pathology and no carbohydrate metabolism abnormalities.

Comparative analysis of pro- and anticoagulation systems activities in MI patients with and without DM has revealed that DM is associated with more significant increase of vWF and PAI1 levels at day 1 of MI. At day 14 of MI in both diabetics and non-diabetics groups the same vectors of vWF and PAI1 were observed. Therewith in DM patients serum levels of PAI1 in contrast to vWF levels at day 14 of MI remained higher than in non-diabetics.

It has been concluded that MI patients with concomitant type 2 DM compared with non-diabetics are characterized by higher thrombogenic potential which is known to worsen short- and long-term prognosis following MI.

ФАКТОР ВІЛЛЕБРАНДА ТА ІНГІБІТОР ТКАНИННОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНУ 1 В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ІНФАРКТА МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

З.Р. Кельмамбетова, А.А. Гагаріна, А.І. Гордієнко, А.А. Бакова, Н.В. Хіміч, В.І. Садовий, О.В. Ушаков

РЕЗЮМЕ

У роботі вивчали вплив цукрового діабету (ЦД) на динаміку сироваткових рівнів фактора Віллебранда (ФВ) та інгібітора тканинного активатора плазміногену1 (ІТАП1) при інфаркті міокарда (ІМ).

До дослідження було включено 105 пацієнтів з ІМ з зубцем Q, з котрих 21 хворий на ЦД 2 типу та 84 хворих без ЦД. Контрольну групу склали 30 осіб без серцево-судинної патології та порушень вуглеводного обміну.

Порівняльний аналіз динаміці активності факторів згортувальної та протизгортувальної систем у хворих на ІМ із та без ЦД показав, що наявність ЦД є асоційованою із суттєво більшим зростанням показників ФВ та ІТАП1 в першу добу розвитку ІМ. К 14-й добі ІМ у пацієнтів як з так і без ЦД спостерігається односпрямована динаміка як рівнів ФВ так і рівнів ІТАП1. При цьому у хворих, що страждають на ЦД, на 14-у добу ІМ рівні ІТАП1, у відмінність від концентрацій ФВ, залишаються більш високими, ніж у пацієнтів без ЦД.

Було встановлено, що хворі на ІМ зі супутнім ЦД 2 тип, мають більш високий тромбогенний потенціал у порівнянні з особами без ЦД, що є негативним прогностичним фактором як для перебігу гострого періоду ІМ, так і в пізніших етапах захворювання.

Ключевые слова: сахарный диабет, инфаркт миокарда, фактор Виллебранда.

В настоящее время сахарный диабет (СД) является общепризнанным фактором развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Известно также, что атеросклероз, СД 2 типа, метаболический синдром (МС) имеют ряд общих патогенетических механизмов, что позволяет рассматривать СД 2 типа в качестве метаболического эквивалента атеросклероз-ассоциированной патологии, в частности, ИБС [6,10,11].

Наличие сопутствующего СД оказывает существенно влияние как на заболеваемость ИБС, так и на характер ее течения. По данным мировой статистики, частота развития ИБС у лиц с МС уве-

личена в 1,6 раза, инфаркта миокарда (ИМ) – в 2 раза. Наличие МС в 2 раза повышает сердечную смертность на протяжении 2–4 лет, в 3 раза – на протяжении 8–12 лет. Риск развития конечных кардиальных точек у лиц с СД так же велик, как и у лиц с ИБС и перенесенным ИМ [6,10–13].

В настоящее время достаточно четко прослежена роль нарушения функции эндотелия в развитии ИБС [1,2]. Патологические изменения в кровотоке, стенке сосудов и компонентах крови могут способствовать тромбообразованию. В настоящее время эта точка зрения расширена путем распознавания механизмов тромбогенеза – комплекса взаимо-

действующих факторов, вовлекающих в процесс повреждение сосудистого эндотелия и эндокарда, адгезию тромбоцитов, их агрегацию и освобождение активаторов коагуляционного гомеостаза, процессов, при определенных условиях ведущих к образованию тромбина фиброзных сгустков [1,4,5].

В физиологических условиях эндотелий сосудов продуцирует большое количество биологически активных факторов, которые непрерывно связаны с гемостазом, фибринолизом, изменениями сосудистого тонуса и проницаемости сосудов, синтезом факторов роста и т. п. Одним из веществ, которое синтезируется и накапливается в клетках эндотелия, является фактор Виллебранда (ФВ). В случае повреждения клетки эндотелия освобождение ФВ увеличивается, что дало основание предложить использовать его в качестве индикатора нарушения эндотелиальной и эндокардиальной дисфункции [1–5]. Нарушения функции эндотелия тесно взаимосвязаны с тромбообразованием и развитием атеросклероза [8,9]. Степень нарушений комплекса указанных факторов при нарушениях функции эндотелия может служить неинвазивным индикатором риска развития ИБС, отражать степень прогрессирования этого заболевания и его прогноза [1,4].

Связь между ФВ, тромбогенезом и атеросклерозом разных сосудистых областей дает основание предположить, что высокая концентрация ФВ – косвенный показатель прогрессирования атеросклероза и тромбообразования.

Известно, что патогенетической основой подавляющего большинства случаев ИМ является тромбоз коронарных артерий вследствие дестабилизации атеросклеротической бляшки. Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является ФВ и ингибитор тканевого активатора плазминогена–1 (ИТАП–1), причем каждый из них повышает риск макрососудистых осложнений. Так, ФВ связан с риском развития ИМ [1,5], а ИТАП–1 – с развитием атеросклероза коронарных сосудов [1,5].

Цель работы: изучение особенностей динамики сывороточных уровней ФВ и ИТАП–1 у больных с ИМ, развившимся на фоне СД 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работу выполняли на базе инфарктного отделения городской клинической больницы №6 скорой медицинской помощи города Симферополя. В исследование в общей сложности было включено 105 пациентов с ИМ с зубцом Q.

Из них 21(20%) больной, страдающий СД 2 типа (11 мужчин (52,4%) и 10 (47,6%) женщин, средний возраст $64,4 \pm 1,6$ года), и 84 (80%) больных без СД (66 (78,5%) мужчин и 18 (21,5%) женщин, средний возраст $61,7 \pm 1,1$ года). Контрольную группу составили 30 лиц без сердечно-сосудистой патологии и нарушений углеводного обмена (16 (53%) мужчин и 14 (47%) женщин, средний возраст $61,7 \pm 1,1$ года).

Всем больным проводили стандартное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Уровни ФВ и ИТАП–1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Забор венозной крови проводился в первые сутки развития ИМ (через 12–24 часа с момента появления симптомов) и на 14-е сутки заболевания.

Всем пациентам лечение проводилось согласно протоколу лечения больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. В группе пациентов без СД у 29 (27,6%) больных были показания для проведения тромболитической терапии (средний возраст больных в этой группе составлял $61,7 \pm 1,14$ года), а в группе с СД у 5(4,7%) пациентов были показания для проведения тромболитической терапии (средний возраст больных в этой группе составлял $63,4 \pm 1,64$ года). В качестве фибринолитического препарата использовалась Стрептокиназа и Альтеплаза. У остальных пациентов основной группы 71(67,6%) человек (средний возраст больных в этой группе составлял $63,14 \pm 1,09$ года) лечение проводилось согласно протоколу лечения больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о динамике сывороточных уровней ФВ и ИТАП–1 при ИМ у больных с и без СД представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сывороточные уровни фактора Виллебранда и ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 у больных обследованных групп

| Показатель | Больные ИМ без СД (n=84) | | Больные ИМ с СД (n=21) | | Группа контроля (n=30) |
|---------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|
| | 1-е сутки ИМ | 14-е сутки ИМ | 1-е сутки ИМ | 14-е сутки ИМ | |
| ФВ, Ед/мл | $1,76 \pm 0,03 \#$ | $1,58 \pm 0,04 \#^\circ$ | $2,06 \pm 0,09 \#^*$ | $1,67 \pm 0,08 \#^\circ$ | $1,11 \pm 0,09$ |
| ИТАП–1, Ед/мл | $9,96 \pm 0,91 \#$ | $7,77 \pm 0,18 \#^\circ$ | $14,00 \pm 2,10 \#^*$ | $10,40 \pm 1,00 \#^\circ^*$ | $3,46 \pm 0,31$ |

Примечания: # – показатель достоверности отличия от контрольной группы; ° – показатель достоверности отличия от 1-х суток ИМ; * – показатель достоверности отличия от группы без СД.

Как видно из материала таблицы, у больных без СД в первые сутки ИМ уровни ФВ и ИТАП-1 достоверно превышали показатели контрольной группы. Рассматриваемые показатели в группе больных с сопутствующим СД 2 типа в первые сутки ИМ достоверно превышали как показатели группы контроля так и соответствующие уровни группы больных без СД ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом следует отметить, что сывороточные уровни ФВ в группе больных с СД были на 17,0%, а уровни ИТАП-1 на 40,6% выше, чем в группе пациентов без СД.

На 14-е сутки ИМ в группе больных без СД имело место достоверное снижение как ФВ, так и ИТАП-1 ($p < 0,05$ в обоих случаях). При этом оба

показателя оставались достоверно выше, чем в контроле (табл. 1). В группе пациентов, страдающих СД, на 14-е сутки ИМ уровни ФВ и ИТАП-1 также как и у пациентов без СД снизились. При этом степень снижения была более выражена, чем в группе больных без СД (18,4% и 10,3% соответственно для ФВ; 25,7% и 12,0% соответственно для ИТАП-1) (рис. 1). Тем не менее, несмотря на более выраженное снижение, на 14-е сутки ИМ в группе с СД уровень ИТАП-1 оставался достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе пациентов, не страдающих СД. В тоже время различия по концентрациям ФВ, имевшие место между группами в 1-е сутки ИМ, к 14-м суткам нивелировались.

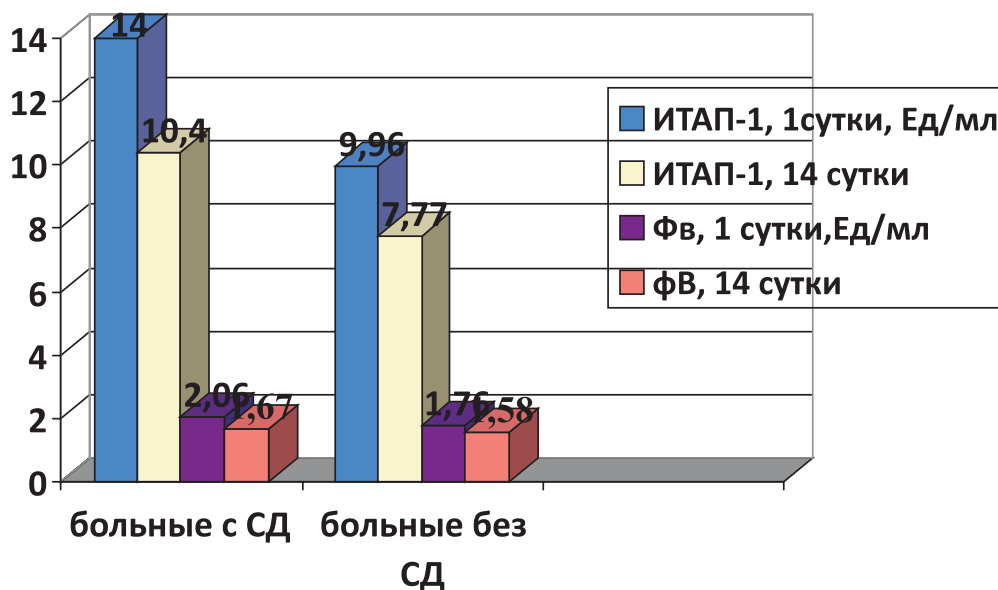


Рис. 1. Динамика уровней ФВ и ИТАП-1 в остром и подостром периодах ИМ в крови больных с и без СД.

Был проведен корреляционный анализ взаимоотношений между изучавшимися показателями и клинико-анамнестическими характеристиками течения заболевания. Следует отметить, что в большинстве случаев изучавшиеся корреляционные взаимоотношения в группах с и без СД имели сходную направленность. Однако, обращало на себя внимание наличие прямой корреляции между уровнями ФВ и ИТАП-1 ($r=0,32$; $p=0,003$) в группе больных без СД и отсутствие указанной связи в группе пациентов, страдающих СД. Ещё одной особенностью явилось наличие в группе пациентов, страдающих СД, прямой корреляции между уровнями ИТАП-1 и ИМ в анамнезе ($r=0,51$; $p=0,018$) и отсутствие указанной связи в группе больных без СД. Данные особенность могут являться: во-первых, подтверждением модифицирующего влияния СД на состояние свёртывающей и противосвёртывающей систем организма и состояние их внутри- и межсистемного баланса; во-вторых, свидетельством особой роли,

которую играет повышение активности ИТАП-1 при СД, в развитии коронарного атеротромбоза у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ИМ, развившимся на фоне СД 2 типа, характеризуются более высоким тромбогенным потенциалом по сравнению с больными без СД.
2. К 14-м суткам ИМ у больных с и без СД наблюдается однонаправленная динамика как уровня ФВ так и уровня ИТАП-1. При этом у пациентов, страдающих СД на 14-е сутки ИМ уровни ИТАП-1, в отличие от концентраций ФВ, остаются более высокими, чем у пациентов без СД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blann A.D. Von Willebrand factor as a marker of injury to the endothelium in inflammatory vascular disease // J. Rheumatol. – 1993. – Vol. 20. – P. 1469–1471.

2. Blann A.D., Midgley H., Burrows G. et al. Free radicals, antioxidants and endothelial cell damage after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Coronary artery dis.* – 1993. – Vol. 4. – P. 905–910.
3. Blann A.D., Sheeran T.P., Emery P. Von Willebrand factor: increased level are leated to poor prognosis in systemic sclerosis and not to tissue autoantibodies // *Brit. J. Biomed. Sci.* – 1997. – Vol. 54. – P. 670–673.
4. Blann A.D., Taberner D.A. A reliable marker of endothelial cell disfunction: does is exist? // *Brit. J. Haematol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 244–248.
5. Boneu B., Abbal B., Plante J. et al. Factor VIII complex and endothelial damage // *Lancet.* – 1975. – Vol. 17. – P. 1430–1436.
6. Goldberg R.B., Kendall D.M., Deeg M.A. et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28, № 7. – P. 1547–1554.
7. Grundy S.M., Cleeman L., Merz B.C.N. et al. for the coordinating committee of the National cholesterol education program. Implications of recent clinical trials for the National cholesterol education program adult treatment panel III guidelines // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 227–239.
8. Hamstein A. The haemostatic system and coronary heart disease // *Throm. Res.* – 1993. – Vol. 70. – P. 1–38.
9. Hamstein A., Blomback M., Wiman B. et al. Haemostatic function in myocardial infarction // *Brit Heart J.* – 1986. – Vol. 55. – P. 58–66.
10. Адашева Т.В. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии // *Лечащий врач.* 2003. № 10. С. 5–7.
11. Н. В. Перова, Метельская В. А. , Мамедов М. Н., Оганов Р. Г. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома// *Профилактика заболеваний и укрепления здоровья* 2001. – Т. 4(1). – С. 18–31.
12. Т.В. Талаева, О.В. Сергиенко, И.В. Третьяк, Л.Л. Вавилова, В.А. Шумаков, В.В. Братусь. Предупреждение проатерогенного действия метаболического синдрома с помощью пиоглиитазона// *Журн. АМН Украины.* – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 463–471.