

С.Н. Поливода

А.А. Черепок

Запорожский
государственный
медицинский университет**Ключевые слова:** фактор
Виллебранда, эндотелий
сосудов, эндотелиальная
дисфункция.

ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА КАК МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Резюме. Освещено физиологическое значение фактора Виллебранда, обоснован его выбор в качестве маркера эндотелиальной дисфункции в клинических условиях. Приведены данные о динамике его содержания и соответственно степени выраженности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, мерцательной аритмии, цереброваскулярной патологии, легочной гипертензии, полученные в исследованиях: Northwick Park Heart Study, Progetto Lombardo Atero-Trombosi (PLAT) Study, European Concerted Action Against Thrombosis (ECAT) study, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, PROCAM (PROspective CARdiovascular Munster study). Обсуждены методические подходы к определению фактора Виллебранда в крови, описан модифицированный авторами способ определения его содержания в крови и приведены собственные данные о его уровне у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца.

Эндотелий сосудистой стенки регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, сосудистый тонус. Совершенствование современных методов исследования функционального состояния эндотелия способствует углублению понимания роли эндотелиальной дисфункции в патогенетических механизмах развития и клинических проявлениях заболеваний сердечно-сосудистой системы, выявлению интимных механизмов функционирования эндотелиальной выстилки сосудов как в норме, так и при патологии (Drexler H., Hornig B., 1999).

Современный этап развития науки характеризуется накоплением данных о регуляторно-гомеостаз-обеспечивающих свойствах эндотелия, как местных, органотканевых, так и общих, относительно организма в целом. В связи с накоплением данных о ключевой роли эндотелия в развитии ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы можно предположить, что именно «эндотелиальные» диагностические концепции и терапевтические стратегии будут определять в ближайшем будущем ситуацию в теоретической, и практической кардиологии.

На сегодняшний день большинство методов клинической диагностики и оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции можно свести к изучению действия эндотелийзависимого стимула на диаметр и/или кровотоков по нему. В качестве объекта изучения чаще всего используют артериальные сосуды, а в качестве стимулов — вещества, стимулирующие рецепторы эндотелия и вызывающие через систему вторичных мессенжеров выделение эндотелиального фактора релаксации, или механические воздействия — повышение напряжения сдвига на сосудистой стенке пу-

тем временной окклюзии сосуда с развитием в дальнейшем реактивной гиперемии. Реакцию эндотелиальных клеток на стимуляцию оценивают путем непосредственного наблюдения за изменением диаметра сосудов при ангиографии (чаще всего коронарографии), ультразвуковой эхографии высокого разрешения; кровотоки исследуют с помощью доплерографии и окклюзионной плетизмографии (Ciddings J.C. et al., 1997).

Сложность методического подхода к изучению функции эндотелия, необходимость специального аппаратного обеспечения, а, порой, и инвазивность процедуры, связанной с катетеризацией артериальных сосудов и внутрисосудистым введением фармакологических препаратов, обуславливают поиск альтернативных методов и способов изучения эндотелиальной функции, позволяющих оценивать ее с минимальными неудобствами для исследуемых.

Кардинально отличается от традиционных подходов к изучению функционального состояния эндотелия сосудистой стенки — определение содержания в крови веществ, синтезируемых в клетках эндотелия и секретируемых ими в просвет сосуда, а, следовательно, и в циркулирующую кровь (Blann A. et al., 1997). Из числа веществ, выполняющих маркерную функцию повреждения эндотелия сосудов, предлагалось использовать тканевый активатор плазминогена (Smith F.B. et al., 1995), ингибитор тканевого активатора плазминогена (Blann A.D. et al., 1995), тромбомодулин и фибронектин (Petters J.H. et al., 1989). Однако взаимная корреляция уровня этих веществ при заболеваниях сердечно-сосудистой системы незначительна, по-видимому, они отражают различные аспекты вовлечения сосудистого эндотелия в патологичес-

кий процес. Кроме того, относительно слабая клеточная специфичность, небольшое число данных относительно изменения уровня этих веществ не на культуре эндотелиальных клеток, а в организме в целом не позволяют рассматривать их как универсальный маркер эндотелиального повреждения в клинических условиях. Но, вместе с тем, в определенных клинических ситуациях они имеют прогностическое значение, например, при оценке степени риска инфаркта миокарда и мозгового инсульта (Ridker P.M. et al., 1993; Ridker P.M. et al., 1994).

Общепризнанным маркером эндотелиальной дисфункции является фактор Виллебранда (ФВ), который впервые был использован в этом качестве В. Воней и соавторами (1975). Авторы отмечали повышение концентрации ФВ у больных с ишемическими поражениями конечностей или сепсисом, степень выраженности которого соответствовала тяжести клинической ситуации. В дальнейшем, связь повышения концентрации ФВ в крови со степенью повреждения сосудистого эндотелия была доказана в ряде модельных экспериментов у крыс при эндотоксинемии и механическом повреждении эндотелия (Reldy M.A. et al., 1989), у кроликов при нарушении целостности эндотелия сонной артерии (Kosch M.M. et al., 1993), у свиней наблюдалась повышенная экспрессия ФВ после баллонной ангиопластики (Ciddings J.C. et al., 1997).

Прежде чем обсуждать роль ФВ в качестве маркера эндотелиальной дисфункции, коротко остановимся на его физиологическом значении в организме человека.

ФВ синтезируется эндотелиальными клетками и циркулирует в плазме крови в концентрации примерно 10 мкг/мл со средним периодом полураспада около 18 ч (Over J. et al., 1978). Синтез ФВ осуществляется с некоторым «избытком» — не принимающее участие в выполнении физиологических функций молекулы ФВ накапливаются во внутриклеточных органеллах эндотелиальных клеток — тельцах Weibel — Palade, где ФВ подвергается посттрансляционной модификации, мультимеризации и откуда, при необходимости, может быть быстро мобилизован (Verwei C.L., 1988).

ФВ выполняет в организме человека несколько функций. Во-первых, он является белком-носителем для прокоагулянта фактора VIII, обеспечивая его стабильность в крови и необходимую концентрацию в местах повреждения и формирования тромбов. Во-вторых — наиболее существенна его посредническая функция в сосудисто-тромбоцитарном взаимодействии на этапах адгезии, расплывания и агрегации тромбоцитов (Ruggeri Z.M., Ware J., 1993). В этих реакциях ФВ выполняет роль своеобразного моста между субэндотелиальными структурами поврежденной сосудистой стенки и тромбоцитами, а также между отдельными тромбоцитами. Особая роль ФВ в гемостазе определяется его структурой — серия различных по размеру (от 500 тыс. до 20 млн дальтон) мультимеров, состоящих из многократно повторяющихся субъ-

единиц, в которых имеются домены связывания с гликопротеидными рецепторами тромбоцитов (Ib и IIb/IIIa), коллагеном, гепарином, VIII фактором свертывания крови (Furlan M., 1996).

Около 15% содержащегося в крови ФВ содержится в тромбоцитах, куда он пассивно попадает на этапе отшнуровки тромбоцитов от мегакариоцитов, в которых происходит синтез ФВ. Тромбоцитарный ФВ не обменивается с плазменным фактором *in vitro* и *in vivo* и не оказывает существенного влияния на концентрацию ФВ в плазме крови. Доказательством этого были результаты оригинального эксперимента по пересадке костного мозга свиньям с дефицитом ФВ (Bowie E.J.W. et al., 1986). Донорский костный мозг вырабатывал тромбоциты, содержащие нормальное количество ФВ, но в плазме крови уровень ФВ не изменился. Кроме того, такой маркер активации тромбоцитов, как α -тромбоглобулин, не соотносится с уровнем ФВ (Bellucci S. et al., 1993). Применение ацетилсалициловой кислоты в целях снижения функциональной активности тромбоцитов значительно снижает уровень α -тромбоглобулина, не влияя на содержание ФВ (Green D. et al., 1991), что является еще одним доказательством эндотелиального происхождения ФВ.

Остановимся на некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, при которых доказана роль ФВ как маркера эндотелиального повреждения.

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Гипертоническая болезнь сопровождается повышением уровня ФВ в плазме крови (Funiak S. et al., 1995; Lip Y.H. et al., 1995; Ferri C. et al., 1996). Существует гипотеза, что эндотелиальная дисфункция, степень которой определяется уровнем ФВ, не только сопровождает артериальную гипертензию, но и способствует механизмам ее самоподдержания и прогрессирования (Luscher T.F., 1990). Кроме того, отмечено достоверное превышение содержания ФВ при артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка не только по сравнению с таковым в контрольной группе, но и при сопоставлении с показателем у больных без изменений со стороны сердечной мышцы (Smith D.H. et al., 1993; Varizi N.D. et al., 1993; Lip Y.H. et al., 1997). Уровень ФВ значительно превышает таковой в контроле при гипертонической болезни с повышенной чувствительностью больных к соли, достоверно отличаясь от показателей у «соленечувствительных» лиц (Ferri C. et al., 1996). В литературе имеются данные о взаимосвязи содержания ФВ с таким показателем структурно-функционального состояния сосудов, как растяжимость артериальной стенки (Andreotti F. et al., 1990).

Микроальбуминурия является еще одним маркером эндотелиальной дисфункции, было бы логично предположить наличие взаимосвязи между микроальбуминурией и повышенным содержанием ФВ. Такая взаимосвязь прослеживается у пациентов с эссенциальной гипертензией (Pedrinelli R. et al., 1994; Kario K. et al., 1996).

Успешная антигипертензивная терапия, по данным некоторых авторов (Blann A.D. et al., 1993), приводит если не к нормализации уровня ФВ у больных с артериальной гипертензией, то к его значительному снижению.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Установлена зависимость между уровнем ФВ в крови и клиническими проявлениями ишемической болезни сердца, что позволяет предположить значимость эндотелиальной дисфункции в патогенезе этого заболевания. Так, высокий уровень ФВ выявлен у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (Hamsten A. et al., 1986; Schmitz-Huebler U. et al., 1988; Lip Y.H. et al., 1995; Беспалько И.Ф. и соавт., 1996). Кроме того, величина ФВ коррелировала с величиной функционального класса стенокардии напряжения, причем без циркадных изменений ФВ, тогда как другие параметры свертывающей системы крови изменялись в течение суток (Bridges A.B. et al., 1998).

A.B. Bridges и соавторы (1993) отметили значительное повышение уровня ФВ у пациентов через 90 мин после внутрикоронарной тромболитической терапии. Механизм выброса ФВ при остром инфаркте миокарда может быть обусловлен высвобождением свободных радикалов, которое происходит при остром инфаркте миокарда или развитии реперфузионного синдрома, как предполагают R. Giustolisi и соавторы (1984). После тромболитической терапии с применением тканевого активатора плазминогена у пациентов с ангиографически подтвержденной проходимостью сосудов происходит снижение уровня ФВ в течение 24 ч после тромболиза, по сравнению с пациентами с окклюзированной артерией (Andreotti F. et al., 1990, 1992). Почти двукратное повышение уровня ФВ у больных со стенокардией напряжения зарегистрировано О.Б. Ибрагимовым и соавторами (1998).

МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ

При обследовании 85 больных с фибрилляцией предсердий было выявлено значительное повышение уровня ФВ, которое не изменялось при назначении ацетилсалициловой кислоты и варфарина (Lip Y.H. et al., 1995). Подобное повышение уровня ФВ в крови описано К. Yamamoto и соавторами (1995) при обследовании больных с митральным стенозом (как правило, с фибрилляцией предсердий). Хотя точный механизм повышения уровня ФВ при фибрилляции предсердий не ясен, расстройства внутрисердечной гемодинамики могут быть причиной нарушений в легочной сосудистой сети, вследствие чего возможно развитие эндотелиальной дисфункции.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Повышенный уровень ФВ отмечали у больных с ишемическим инсультом (Mettinger K.L., 1992), причем более значимое, чем у пациентов с геморрагическим инсультом (Liu L. et al., 1993). Возможно, взаимосвязь уровня ФВ с цереброваскулярными

событиями осуществляется посредством эндотелиальной дисфункции, возникающей при тромбозе мозговых сосудов, или сопутствующей артериальной гипертензией. Возможно, определенную роль играет выброс ФВ из ишемизированной ткани мозга, однако точный механизм повышения уровня ФВ в крови у этих пациентов не выяснен.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Легочная сосудистая сеть оказывает значительное влияние на уровень ФВ в плазме крови. Например, повышение уровня ФВ в плазме крови отмечали у пациентов с повышенным легочным сосудистым сопротивлением и вторичной легочной гипертензией со сниженным сердечным выбросом, независимо от наличия митрального стеноза (Penry W.F. et al., 1991). При первичной легочной гипертензии гистологически доказано наличие повреждения легочного эндотелия, что также сопровождается повышением уровня ФВ в плазме крови (Geggel R.L. et al., 1997). Отмечена значительная прогностическая ценность повышенного содержания ФВ (особенно низкомолекулярной фракции) в плазме крови относительно выживаемости пациентов с выраженной легочной гипертензией (Lopes A.A. et al., 1998).

Наиболее верифицированы на сегодняшний день данные эпидемиологических проспективных наблюдений. Опубликованы результаты нескольких исследований содержания (или активности) ФВ при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.

В исследовании T.W. Meade и соавторов (1994), проводившегося с участием 1393 мужчин в течение 16 лет, повышенный уровень ФВ был значительным фактором риска фатальных кардиальных событий, обусловленных ишемией миокарда. В исследовании, проведенном у 3043 пациентов со стенокардией, установлено, что уровни ФВ, фибриногена и тканевого активатора плазминогена были независимыми факторами риска острых коронарных событий, которые возникли в течение 2 лет после первого обследования (Thompson S.G. et al., 1995). Результаты крупного, недавно закончившегося исследования — Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, посвященного этому вопросу, опубликованы в 1997 г. Были обследованы 15 792 пациента в возрасте от 45 до 64 лет в два этапа: впервые — с 1987 по 1989 г., затем — с 1993 по 1995 г. Из числа обследованных у 14 477 не было ишемической болезни сердца, у 238 мужчин в течение от 4 до 7 лет развились острые коронарные события (у 169 — клинически распознанный инфаркт миокарда, у 29 — «немой» инфаркт миокарда, умерли 40 вследствие фатальных проявлений ишемической болезни сердца; 110 женщин умерли (87, 12 и 11 соответственно). Уровень ФВ достоверно отличался при развившихся коронарных событиях и без таковых как у женщин ($p=0,03$), так и в большей степени у мужчин ($p=0,03$). Следует отметить, что различия уровня ФВ были менее достоверны, чем таких показате-

лей, как содержание фибриногена и количество лейкоцитов ($p < 0,001$), причем достоверных отличий в содержании VII, VIII факторов, протеина С, антитромбина III, количества тромбоцитов, парциально активированного тромбопластинового времени не было выявлено. Соответственно относительный риск высокого уровня ФВ был третьим, после содержания фибриногена и количества лейкоцитов, фактором смертности при ишемической болезни сердца и четвертым — относительно общей смертности.

В 1998 г. были опубликованы данные исследования PROCAM (PROspective Cardiovascular Munster study) (Junker R. et al., 1998). Исследование было начато в 1979 г. при обследовании не предъявлявших жалоб работающих мужчин. В дальнейшем были отобраны 1950 из них в возрасте 40–65 лет без признаков перенесенного инфаркта миокарда и инсульта. У 1326 обследованных артериальное давление (АД) было в пределах нормы (1-я группа), у 453 — диагностирована пограничная гипертензия (систолическое АД — САД $138,7 \pm 8,9$ мм рт. ст., диастолическое АД — ДАД $86 \pm 5,1$ мм рт. ст.) (2-я группа), у 171 — гипертоническая болезнь (САД $151,8 \pm 13,3$ мм рт. ст., ДАД $99,8 \pm 9,7$ мм рт. ст.) (3-я группа). Установлено, что уровень антигена ФВ у пациентов 1-й группы составил $101,4 \pm 34,3\%$, 2-й группы — $106,1 \pm 34,3\%$, 3-й группы — $90,9 \pm 28,3\%$. Насколько нам известно, это единственное исследование, в котором зарегистрировано снижение содержания ФВ у пациентов с гипертонической болезнью. Авторы исследования обращают внимание на этот факт и очень осторожно комментируют полученные результаты, отмечая при этом, что артериальная гипертензия у обследованных диагностирована впервые, могла быть непродолжительной и сопровождаться незначительным повреждением эндотелия.

Поскольку уровень ФВ в крови чрезвычайно низок, для его более точного определения применяют иммунологические методы с использованием специфических антител и различных способов регистрации образования комплекса антиген—антитело (радиоиммунный, иммуноферментный анализ, иммунохемилюминесценция и др.). Однако такие способы достаточно дороги и большей частью используются при проведении научной работы. В клинических же условиях наиболее часто определяют активность ФВ. Для этого применяют косвенный метод, основанный на том, что гликопротеидный антибиотик ристомицин (ристоцетин) группы антибиотиков аналогов ванкомицина, имея структурную комплементарность к некоторым мембранным рецепторам тромбоцитов и активным доменам молекулы ФВ, способен вызывать агрегацию тромбоцитов, причем степень выраженности агрегации прямо пропорциональна содержанию ФВ в реакционной среде (Fleming T.G., 1995). Совершенствование метода определения активности ФВ, существующего более 26 лет, не прекращается и сегодня — последняя публикация, посвященная методическим вопросам, датирована 1998 г. (Ибрагимов О.Б. и соавт., 1998). Кроме

того, в научной литературе имеются сообщения о возможности применения для оценки активности ФВ ботроцетина — гликопротеида из яда южноамериканской ямной змеи *Bothrops jararaca* (Read M.S. et al., 1989; Fujimura Y. et al., 1997).

В нашей лаборатории разработан и активно используется модифицированный способ определения активности ФВ (материал находится в печати). ФВ определяют микрометодом по ристомицин-индуцированной агрегации формализированных (принцип Evans и Osten) (Балуда В.П. и соавт., 1980) тромбоцитов в пластиковых планшетах. Результаты учитывали с помощью планшетного фотометра. Приводим собственные данные определения уровня ФВ при гипертонической болезни и в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Обследованы 38 пациентов с гипертонической болезнью II стадии (по классификации ВОЗ) обоего пола в возрасте от 32 до 58 лет без признаков сердечной недостаточности и клинически значимой сопутствующей патологии, которым не проводили систематическую противогипертензивную терапию (1-я группа); 27 — с гипертонической болезнью II–III стадии в сочетании с ишемической болезнью сердца, преимущественно стенокардией напряжения II–III функционального класса (2-я группа), в возрасте от 43 до 66 лет.

Содержание ФВ у больных 1-й группы составило $158,62 \pm 11,47\%$, во 2-й группе — $179,12 \pm 16,23\%$, контрольной группы — $106,12 \pm 8,36\%$. Эндотелиальная дисфункция (диагностируемая по уровню ФВ в крови) выявлена у пациентов с гипертонической болезнью, причем тяжесть ее значительно усугубляется при сочетании системной артериальной гипертензии с проявлениями ишемической болезни сердца. По всей видимости, этот эффект — не простое суммирование этиопатогенетических факторов развития этих заболеваний, а является взаимобусловленным изменением патоморфоза гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, что требует дальнейшего, более глубокого изучения.

Таким образом, данные, представленные в литературе, и результаты собственных исследований свидетельствуют, что уровень ФВ в крови является патофизиологически, экспериментально и клинически верифицированным маркером эндотелиальной дисфункции, позволяющим оценивать наличие и степень выраженности нарушения функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы с высокой степенью точности, достоверности и воспроизводимости результатов. Доступность определения ФВ в условиях клинической лаборатории позволит не только расширить знания относительно эндотелиальной дисфункции, но и позволит своевременно назначать, контролировать и корректировать проводимую терапию, направленную на восстановление поврежденной функциональной активности эндотелиальных клеток у большинства больных с этой патологией.

ЛІТЕРАТУРА

- Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др.** (1980) Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, с. 112–116.
- Беспалько И.А., Васильева Е.Ю., Варламова Н.А. и др.** (1996) Взаимосвязь между уровнями тканевого активатора плазминогена и фактором Виллебранда в норме и у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 5: 27–29.
- Ибрагимов О.Б., Цыбулькин А.П., Минуллина И.Р. и др.** (1998) Определение активности фактора Виллебранда при помощи лазерного анализатора агрегации тромбоцитов. Клини. лаб. диагностика, 3: 13–13.
- Andreotti F., Hackett D.R., Haider A.W. et al.** (1992) Von Willebrand factor, plasminogen activator inhibitor-1 and C-reactive protein are markers of thrombolytic efficacy in acute myocardial infarction. Thromb. Haemost., 68: 678–682.
- Andreotti F., Roncaglioni C., Hackett D.R. et al.** (1990) Early coronary reperfusion blunts the procoagulant response of plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in acute myocardial infarction. J. Amer. Coll. Cardiol., 16: 1553–1560.
- Bellucci S., Ignatova E., Jalliet N., Boffa M.C.** (1993) Platelet hyperactivation in patients with essential thrombocythemia is not associated with vascular endothelial cell damage as judged by the levels of plasma thrombomodulin, protein S, PAI-1, tPA and vWf. Thromb. Haemost., 70: 736–742.
- Blann A., Seigneur M.** (1997) Soluble markers of endothelial cell function. Clin. Haemorrhol. Microcirc., 17(1): 3–11.
- Blann A.D., Dobrotova M., Kubisz P., McCollum C.N.** (1995) Von Willebrand factor, soluble P-selectin, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in atherosclerosis. Thromb. Haemost., 74: 626–30.
- Blann A.D., Naqvi T., Waite M., McCollum C.N.** (1993) Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. J. Hum. Hypertens., 7: 107–111.
- Boneu V., Abbal M., Plante J., Bierme R.** (1975) Factor VIII complex and endothelial damage. Lancet, 1: 1430–1432.
- Bowie E.J.W., Solberg L.A., Fass D.N. et al.** (1986) Transplantation of normal bone marrow into a pig with severe von Willebrand disease. J. Clin. Invest., 78: 26–30.
- Bridges A.B., McAlpine H.M., Pringle T.H. et al.** (1993) Endothelial dysfunction in acute myocardial infarction. Amer. Heart J., 26: 451–452.
- Bridges A.B., McLaren M., Scott N.A. et al.** (1993) Circadian variation of tissue plasminogen activator and its inhibitor, von Willebrand factor antigen, and prostacyclin stimulating factor in men with ischaemic heart disease. Brit. Heart J., 69: 121–124.
- Celermajer D.S.** (1997) Endothelial Dysfunction: Does It Matter? Is It Reversible? J. Amer. Coll. Cardiol., 30: 325–333.
- Ciddings J.C., Banning A.P., Rails H., Lewis M.J.** (1997) Redistribution of von Willebrand Factor in Porcine Carotid Arteries After Balloon Angioplasty. Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 17: 1872–1878.
- Cortellaro M., Boschetti C., Cofrancesco E. et al.** (1992) The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients: principal results. Arterioscler. Thromb., 12: 1063–1070.
- Drexler H., Hornig B.** (1999) Endothelial Dysfunction in Human Disease. J. Mol. Cell. Cardiol., 31: 51–60.
- Ferri C., Bellini C., Desideri G. et al.** (1996) Endothelial dysfunction in salt sensitive hypertension. Arch. Mal. Coeur. Vaiss., 89(8): 971–974.
- Fleming T.G.** (1995) Von Willebrand factor: its function and its measurement in the laboratory. Brit. J. Biomed. Sci., 52(1): 50–57.
- Folsom A.R., Wu K.K., Rosamond W.D. et al.** (1997) Prospective Study of Haemostatic Factors and Incidence of Coronary Heart Disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation., 96: 1102–1108.
- Fujimura Y., Holland L.Z., Ruggeri Z.M., Zimmerman T.S.** (1997) The von Willebrand factor domain—mediating botrocetin—induced binding to glycoprotein IB lies between Val449 and Lys 738. Blood., 70(4): 985–988.
- Funiak S., Kubisz P., Kvetensky J., Cronberg S.** (1995) Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. J. Hum. Hypertens., 8: 705–507.
- Furlan M.** (1996) Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. Ann. Haematol., 72(6): 341–348.
- Geggel R.L., Carvalho A.C., Hoyer L.W., Reid L.M.** (1997) Von Willebrand factor abnormalities in primary pulmonary hypertension. Amer. Rev. Respir. Dis., 135: 294–299.
- Giustolisi R., Musso R., Cacciola E. et al.** (1984) Abnormal plasma levels of factor VIII/ von Willebrand factor complex in myocardial infarction — Expression of acute phase reaction or index of vascular endothelium damage? Thromb. Haemostat., 51: 408.
- Green D., Kucuk O., Haring O., Dyer A.** (1991) The factor VIII complex in atherosclerosis: effects of aspirin. J. Chronic. Dis., 34: 21–26.
- Hamsten A., Blomback M., Wiman B. et al.** (1986) Haemostatic function in myocardial infarction. Brit. Heart J., 55: 58–66.
- Junker R., Heinrich J., Schilte H. et al.** (1998) Hemostasis in normotensive and hypertensive men: results of the PROCAM Study. Journal of hypertension., 16: 917–923.
- Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al.** (1996) Factor VII hyperactivity and endothelial cell damage are found in elderly hypertensives only when concomitant with microalbuminuria. Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 16: 455–461.
- Kockx M.M., De Meyer G.R., Andries L.J., Bult H., Jacob W.A., Herman A.G.** (1993) The endothelium during cuff-induced neointimal formation in the rabbit carotid artery. Arterioscler. Thromb., 13: 1874–1884.
- Lip G.Y.H., Blann A.D., Jones A.F. et al.** (1997) Relation of endothelium, thrombogenesis and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. Amer. J. Cardiol., 80(12): 1566–1571.
- Lip G.Y., Blann A.D., Zarifis J., Beevers M., Lip P.L., Beevers D.G.** (1995) Soluble adhesion molecule P-selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis. J. Hypertens., 13(12): 1674–1678.
- Lip G.Y.H., Lowe G.D.O., Metcalfe M.J. et al.** (1995) Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms. Amer. J. Cardiol., 76: 453–458.
- Lip G.Y.H., Lowe G.D.O., Rumley A., Dunn F.G.** (1995) Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: Effects of warfarin therapy. Brit. Heart J., 73: 527–533.
- Li L., Lin Z., Shen S.** (1993) Changes of von Willebrand factor and antithrombin III levels in acute stroke: Differences between thrombotic and haemorrhagic stroke. Thromb. Res., 72: 353–358.
- Lopes A.A., Maeda N.Y., Bydowski S.P.** (1998) Von Willebrand factor and pulmonary endothelial dysfunction. Prognostic implications. Arq. Bras. Cardiol., 70(3): 141–145.
- Luscher T.F.** (1990) The endothelium: Target or promoter of hypertension? Hypertension., 15: 482–485.
- Meade T.W., Cooper J.A., Stirling Y. et al.** (1994) Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. Brit. J. Haematol., 88: 601–607.
- Meade T.W., Mellows S., Brozovic M. et al.** (1986) Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the North wick Park Heart Study. Lancet, 2: 533–537.
- Mettinger K.L.** (1992) A study of hemostasis in ischemic cerebrovascular disease. I. Abnormalities in factor VIII and antithrombin. Thromb. Res., 26: 183–192.
- Over J., Sixma J.J., Doucet de Bruine M.H. et al.** (1978) Survival of 125-iodine labelled factor VIII in normals and patients with classical heophilia. Observations on the heterogeneity of human factor VIII. J. Clin. Invest., 62: 223–234.
- Pedrinelli R., Giampietro O., Carmassi F. et al.** (1994) Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. Lancet, 334: 14–18.
- Penny W.F., Weinstein M., Salzman E.W., Ware J.A.** (1991) Correlation of circulating von Willebrand factor levels with cardiovascular hemodynamics. Circulation, 83: 1630–166.
- Peters J.H., Maunder R.J., Woolf A.D. et al.** (1989) Elevated plasma levels of EDL+ («cellular») fibronectin in patients with vascular injury. J. Lab. Clin. Med., 113: 586–597.
- Read M.S., Smith S.V., Lamb M.A., Brinkhous K.M.** (1989) Role of botrocetin in platelet aggregation: formation of an activated complex of botrocetin and von Willebrand factor. Blood, 15: 1031–1035.

Reldy M.A., Chopek M., Chao S. et al. (1989) Injury induces increase of von Willebrand factor in rat endothelial cells. *Amer. J. Pathol.*, 134(4): 857–864.

Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.S. et al. (1994) Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet*, 343: 940–943.

Ridker P.M., Vaughan D.E., Stampfer M.S. et al. (1993) Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet*, 341: 1165–1168.

Ruggeri Z.M., Ware J. (1993) Von Willebrand factor. *FASEB J.*, 7(2): 308–316.

Schmitz-Huebner U., Thompson S.G., Balleisen L. et al. (1988) Lack of association between haemostatic variables and the presence or the extent of coronary atherosclerosis. *Brit. Heart. J.*, 59: 287–291.

Smith D.H., Vaziri N.D., Winer R.L. et al. (1993) The relationship of arterial compliance with endothelial-derived proteins of the haemostatic system. *Life Sci.*, 52: 9120: 1005–1011.

Smith F.B., Lee A.J., Rumley A. et al. (1995) Tissue-plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and risk of peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*, 115: 35–43.

Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D.M. et al. (1995) Haemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *New Eng. J. Med.*, 332: 635–641.

Varizi N.D., Smith D.H., Winer R.L. et al. (1993) Coagulation and inhibitory and fibrinolytic proteins in essential hypertension. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 4: 222–228.

Verweij C.L. (1988) Bosynthesis (314) of human von Willebrand factor. *Haemostasis*, 18(4–6): 224–245.

Yamamoto K., Ikeda U., Seine Y. et al. (1995) Coagulation activity is increased in the left atrium of patients with mitral stenosis. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 25: 107–112.

ФАКТОР ВІЛЛЕБРАНДА ЯК МАРКЕР ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЕРЦЕВО-СУДИНОЇ СИСТЕМИ

С.М. Поливода, О.О. Черепок

Резюме. Висвітлено фізіологічне значення фактора Віллебранда, обґрунтовано його вибір як маркера ендотеліальної дисфункції в клінічних умовах. Наведені дані про динаміку його вмісту і відповідно ступеня вираженості ендотеліальної дисфункції при гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, миготливій аритмії, цереброваскулярній патології, легеневої гіпертензії, одержані у дослідженнях *Northwick Park Heart Study*, *Progetto Lombardo Atero-Trombosi (PLAT) Study*, *European Concerted Action Against Thrombosis (ECAT) study*, *Atherosclerosis Risk in Communities*

(*ARIC) Study*, *PROCAM (PROspective Cardiovascular Munster study)*. Обговорені методичні підходи до визначення фактора Віллебранда в крові, описано модифікований авторами спосіб визначення його вмісту та наведені власні дані про його рівень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця.

Ключові слова: фактор Віллебранда, ендотелій судин, ендотеліальна дисфункція, діагностика.

THE VON WILLEBRAND FACTOR AS A MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT THE PATIENTS WITH DISEASES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

S.N. Polivoda, A.A. Cherepok

Summary. In the review of the literature the physiological value of the von Willebrand factor is shined, its choice is proved as a marker of endothelial dysfunction in clinical applications. The data on changes of its contents and according to a degree of manifestation of endothelial dysfunction at the patients with hypertension, ischemic heart diseases, arrhythmia, cerebrovascular pathology, pulmonary hypertension are resulted. The data *Northwick Park Heart Study*, *Progetto Lombardo Atero-Trombosi (PLAT) Study*, *European Concerted Action Against Thrombosis (ECAT) study*, *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*, *PROCAM (PROspective Cardiovascular Munster study)* are resulted. The methodical approaches to definition of the von Willebrand factor in blood are discussed, the own variant of a method of definition of the von Willebrand factor in a blood is described and the own observations about its contents at the patients by hypertension and ischemic heart diseases are resulted.

Key words: von Willebrand factor, endothelium, endothelial dysfunction, diagnostics.

Адрес для переписки:

Поливода Сергей Николаевич
69035, Запорожье, просп. Маяковского, 25
Запорожский государственный медицинский университет, кафедра терапии

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Три случая болезни Стила у взрослых

Nishimoto Kenshi, Kawai Jun, Arii Kenji, Nakashima Shoichi, Ikemoto Hiji, Sakaguchi Akira, Nakata Hidenori, Hara Takeshi, Itoh Hidekazu, Nishioka Shingo, Aga Yoshihiro, Nishino Nobuo (1997) Wakayama igaku. J. Wakayama Med. Soc., 48(4): 527–536.

Приведены данные наблюдения 3 взрослых пациентов с болезнью Стила (системной формы ювенильного ревматоидного артрита). Основными жалобами у больных были лихорадка, артралгия и сыпь. При лабораторных исследованиях выявлено: повышение СОЭ, положительная реакция на С-реактивный белок, нейтрофилез, умеренно

выраженная дисфункция печени, повышение содержания сывороточного ферритина. Ревматоидный фактор и антиядерные антитела ни у кого не обнаружены. Данные клинических и лабораторных исследований не соответствовали диагностическим критериям какой-либо инфекции, вызванной микроорганизмами, ревматического заболевания или опухолевого процесса. Больным назначали ацетилсалициловую кислоту (АСК) или другие нестероидные противовоспалительные средства. Терапевтический эффект АСК был получен лишь у одного из них. Двум другим больным был назначен преднизолон в дозе 10–40 мг в день.