

Роль С- реактивного белка в оценке ретиальной микроциркуляции при артериальной гипертензии

Жалалова Д.З., Хамракулов С.Б.

Самаркандский государственный медицинский университет

Введение.

В настоящее время артериальную гипертензию рассматривается как комплекс нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимодействие между которыми приводит не только к поддержанию повышенных уровней артериального давления, но и к изменению органов-мишеней, что во многом предопределяет качество и длительность жизни пациента с данной патологией. Состояние эндотелия является основным фактором, определяющим функцию сосудов в норме и ее изменение при АГ. Считается [Kassan M., Galan M., Partyka M. et al.2012;], что дисфункция эндотелия (ДЭ) — это один из наиболее ранних обратимых этапов сосудистого ремоделирования. Доказано, что функция эндотелия значительно ухудшается уже на ранних стадиях развития АГ. Многочисленными исследованиями показано, что основные функции эндотелия являются; высвобождение вазоактивных агентов, препятствие коагуляции, участие в фибринолизе, синтез простагландина и NO (естественных дезагрегантов), образование тканевого активатора плазминогена, иммунные функции, ферментативная активность, участие в регуляции роста гладкомышечных клеток, защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний. Необходимо отметить, что эндотелий постоянно подвергается внешнему воздействию со стороны эндоваскулярных факторов, в ответ на которое синтезирует и выделяет вазоактивные субстанции. При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамическая перегрузка и др.) функционирование эндотелия постепенно нарушается — возникает его дисфункция.

Как упоминалось выше, нарушение функционирования эндотелия во многом определяется гуморальной средой, повреждающей эндотелий, а также наличием гемодинамических сдвигов. При этом, эндотелиальная дисфункция обусловленная вазомоторной типом нарушений, обусловлена нарушением выработки вазомоторного вещества, к числу которых относится эндотелин-1.

Исследования роли эндотелиновой системы (ЭС) в глазной патологии дают все большее основание рассматривать эту метаболическую систему в качестве потенциальной мишени для терапевтического воздействия при лечении целого ряда глазных болезней. Являясь биологически активным полипептидом, обладающим выраженным вазоактивным действием [Иванов А.Н. и др., 2014], эндотелин рассматривается как один из наиболее «демонстрационных» маркеров вазомоторной дисфункции эндотелия. Необходимо отметить, что в сетчатке эндотелиновая система контролирует кровоток, принимает участие в регуляции взаимодействия отдельных клеточных структур сетчатки, нейроваскулярного взаимодействия, участвует в передаче сигнала от фоторецепторов при различных стрессовых воздействиях, а

также в ангиогенезе. Концентрация эндотелина обуславливает эффект (констрикционный или дилатационный), оказываемый на сосуд [Дремина Н.Н., Шурыгина М.Г., Шурыгина И.А., 2016]. Как известно, при плазменной концентрации до 1 фмоль/мл эндотелин оказывает вазодилатационный эффект, реализуемый посредством высвобождением оксида азота и простаглицлина, а при более высоких значениях концентрации активирует ETB-рецепторы гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к вазоконстрикции, усилению клеточной пролиферации и, как следствие, гипертрофии клеточной стенки. В наших исследованиях содержание эндотелина входило в диапазон референтных значений, статистически значимо не различаясь: в группе контроля $0,48 \pm$ фмоль/мл и $0,69 \pm$ фмоль/мл в группе пациентов с артериальной гипертензией.

Одним из механизмов прогрессии АГ и развития тромботических осложнений является развитие воспаления сосудистой стенки с последующим усилением апоптоза. Как известно, при АГ происходит повышение адгезивной активности лейкоцитов с их активацией за счет развития хронического воспаления [Искандарова Л.Р. и др., 2017]. Это является предтечей для повышения экстернализации sVCAM-1 на люминальной поверхности эндотелия [Алеева Г.Н., Журавлева М.В., 2005]. В таком случае основой для развития воспаления является рекрутирование лейкоцитов в области воспаления, происходящее в результате кооперации между эндотелиальными и лейкоцитарными адгезивными молекулами, экстернализация которых происходит под действием медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов [Paragianni A. et al., 2003]. За счет того, что sVCAM-1 представляет собой лиганд лейкоцитарного интегрина VLA-4, осуществляется адгезия лейкоцитов к эндотелию, что обуславливает повышению концентрации Ca^{2+} в цитоплазме эндотелиоцитов, а также содействует образованию активных форм кислорода [Иванов А.Н. и др., 2014]. Диапазон допустимого уровня sVCAM-1 ограничен значениями 300-1000 нг/мл. В обеих исследуемых группах уровень sVCAM-1 находился в пределах референтных значений и составил $439,53 \pm$ нг/мл в группе контроля и $512,64 \pm$ нг/мл в группе пациентов с АГ. При этом в группе пациентов с гипертензией было выявлено статистически значимое повышение концентрации sVCAM-1 на 17% по сравнению с группой условно здоровых добровольцев. На наш взгляд, более высокий, по сравнению с группой контроля, уровень sVCAM-1, по видимому обусловлен развитием хронического воспаления [Искандарова Л.Р. и др., 2017], свойственного прогрессирующему течению АГ. Подтверждением последнего является то факт, что основным стимулятором продукции эндотелина I эндотелием сосудистой стенки являются активные формы кислорода (окислительный стресс), провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и ФНО. Видимо наблюдаемые нами изменения в дисфункции эндотелия у данной категории больных, в частности повышение концентрации эндотелина I может быть следствием индукции оксидативного стресса и воспаления.

В качестве маркера снижения тромборезистентности эндотелия был изучен уровень фактора фон Виллебранда, являющийся мультимерным адгезивным гликопротеином, генерируемым мегакариоцитами и клетками эндотелия. По мнению многочисленных исследователей, одной из функций фактора фон Виллебранда, является роль «посредника», опосредующего тромбоцитарно-субэндотелиальное (через GP Ib-рецептор тромбоцитов) и тромбоцитарно-тромбоцитарное (через GP IIb/IIIa-рецептор тромбоцитов) взаимодействия. Помимо этого, фактор фон Виллебранда в крови циркулирует в комплексе с VIII фактором, предотвращая его протеолитическую деградацию [Yee A., Kretz C.A., 2014; Lenting P.J.,

Christophe O.D., Denis C.V., 2015; Robinson C.R., Pieper I.L., Kanamarlapudi V., 2017]. Повышенный уровень фактора фон Виллебранда ассоциирован, в первую очередь, с активацией и/ или повреждением эндотелия, что позволяет рассматривать его как маркер нарушения тромборезистентности эндотелия. Как видно из представленных результатов исследований, фактора фон Виллебранда в обеих исследуемых группах не выходил за рамки физиологического диапазона и составил $0,46 \pm 0,03$ Ед/мл в группе контроля и $0,95 \pm 0,08$ Ед/мл в группе пациентов с АГ. При этом в группе пациентов с АГ он был в 2,1 раза выше уровня содержания фактора фон Виллебранда в группе контроля, что позволяет оценивать степень активации эндотелия в группе пациентов с АГ как более высокую, а также демонстрирует некоторое снижение тромборезистентности эндотелия. Также повышение плазменного уровня фактора фон Виллебранда может рассматриваться и как маркер травматизации эндотелия, способствуя усилению фиксации тромбоцитов к субэндотелию, инициируя гиперагрегацию тромбоцитов.

Как правило, для диагностики тромбинемии определяют уровень РФМК и D- димера, характеризующего интенсивность фибринолиза. Статистически значимые отличия в коагулограмме исследуемых наблюдалось при сравнении уровней растворимых фибрин мономерных комплексов (РФМК). В группе контроля показатель РФМК составил $3,36 \pm 0,27$ мг/100мл, а в группе пациентов с АГ $6,23 \pm 0,51$ мг/100мл, что в 1,9 раза выше, чем у обследуемых без гипертензии. Полученные данные относительно РФМК свидетельствуют о том, что образованный фибриновый сгусток, у обследуемых лиц, является непрочным, так как основой межмолекулярных соединений являются нековалентные связи.

Таблица

Уровень эндотелиальных продуцентов у пациентов с артериальной гипертензией и группы контроля

Показатели	Здоровые лица n =18	Больные АГ n =72
Концентрация эндотелина-1 фмоль/мл	$0,48 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,05^*$
sVCAM-1, нг/мл	$439,53 \pm 14,73$	$512,64 \pm 18,51$
vWF, Ед/мл	$0,46 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,08^*$
РФМК, мг/ 100 мл	$3,36 \pm 0,27$	$6,23 \pm 0,51^*$
D-димер, нг/мл	$57,32 \pm 4,68$	$248,12 \pm 13,24^*$

Примечание: *- достоверность различий при сравнении группой контроля $P < 0,05$

Полученные данные не противоречили ранее проведенным исследованиям, в которых у пациентов с АГ был достоверно повышен уровень РФМК [Бойко Н.В., Шатохин Ю.В., 2015]. Необходимо отметить, что D-димер является продуктом, образующимся при протеолитическом расщеплении плазмином поперечно-сшитого фибрина [Кишкун А.А., 2012; Lippi G. et al., 2014] и представляет собой два мономера, с ковалентными связями, устойчивыми к действию плазмина [Кузник Б.И., 2010]. Уровень D-димера отражает активность протеолитического расщепления плазмином поперечно-сшитого, стабилизированного трансклутаминазой, фибрина. В наших исследованиях в группе контроля

уровень D-димера находился в пределах референтных значений и составил $57,32 \pm 4,68$ нг/мл. В группе пациентов с АГ уровень D-димера составил $248,12 \pm 13,24$ нг/мл, что в 4,3 раза выше уровня, выявленного в группе контроля. Повышенный уровень D-димера в группе пациентов с АГ демонстрирует повышение активности фибринолитической системы, что в совокупности с повышенным значением РФМК в данной группе может рассматриваться как признак повышенного напряжения свертывающей системы крови. Таким образом, в состоянии системы гемостаза у пациентов с АГ было выявлено: - интенсификация фибриногенеза (содержание РФМК в 1,9 раза выше контроля); - интенсификация лизиса сгустка (содержание D-димера в 4,3 раза выше контроля); - повышение циркуляторного уровня vWF (в 2,1 раза выше контроля) и sVCAM-1 (на 20% выше контроля), что свидетельствует о прокоагулянтном сдвиге и активации адгезивного потенциала сосудистой стенки.

Литература:

1. Konstantinidis L., Guex-Crosier Y. Hypertension and the eye. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2016; 27(6): 514-21.
2. Денисова Е.В., Осипова Н.А., Катаргина Л.А. Гипертоническая ангиоретинопатия у ребенка с феохромоцитомой. Клинический случай. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2018; 13(4): 189-192.
3. Коленко О.В. Система прогнозирования и профилактики ретинальных сосудистых расстройств у женщин после перенесенной преэклампсии// Автореферат. д.м.н. Москва, 2019.-28 С.
4. Алексеев И.Б., Зубарева Г.М., Сильченко С.А., Шиналие- ва О.Н., Алексеев А.В. Алгоритм диагностики первичной открытоугольной глаукомы на основе инфракрасной спектрометрии слёзной жидкости // Офтальмологические ведомости. - 2011. - Т. 4. - № 1. - С. 18-22.
5. Астахов Ю. С. с соавт., 2016 Астахов, Ю. С. Мигрень как фактор риска развития глаукомы / Ю. С. Астахов, Д. М. Нефедова, В. А. Тургель. - Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2016. - Т. 15, № 4. - С. 172-176
6. Алексеев И.Б., Зубарева Г.М., Сильченко С.А., Шиналие- ва О.Н., Алексеев А.В. Алгоритм диагностики первичной открытоугольной глаукомы на основе инфракрасной спектрометрии слёзной жидкости // Офтальмологические ведомости. - 2011. - Т. 4. - № 1. - С. 18-22.
7. Волкович Т.К. Защитные факторы слёзной жидкости и их значение в диагностике заболеваний глаз // Вестник ВГМУ. - 2008. - Т. 7. - № 3. - С. 104-109.
8. Гаврилова Т.В., Конькова А.Ю., Соснин Д.Ю., Черешнева М.В. Определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови и слёзной жидкости пациентов с увеитами // Медицинский альманах. - 2016. - № 1. - С. 92-95.
9. Мошетова Л.К., Волков О.А. Современное представление о слёзной жидкости, значение её в диагностике // Клиническая офтальмология. - 2004. - Т. 5. - № 4. - С. 138-139.
10. Манухина Е.Б., Малышев Ю., 2003 Манухина, Е. Б. / Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Вестник ВГМУ-2003. - Т 2. - №. 2. - С. 5-17.

11. Дремина Н.Н., Шурыгина М.Г., Шурыгина И.А., 2016 Дремина, Н. Н. / Эндотелины в норме и патологии / Н. Н. Дремина, М. Г. Шурыгина, И. А. Шурыгина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - №. 10. - С. 210-214.
12. Алеева Г.Н., Журавлева М.В., 2005 Алеева, Г. Н. Апоптоз в патогенезе атеросклероза / Г. Н. Алеева, М. В. Журавлева // Фарматека. - 2005. - № 8. - С.28-31.
13. Papagianni A. et al., 2003 Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients / A. Papagianni [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. - 2003. - Vol. 18. - №. 1. - P. 113-119.
14. Yee, A. Von Willebrand factor: form for function / A. Yee, C. A. Kretz // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. - Thieme Medical Publishers, 2014. - Vol. 40. - №. 1. - P. 17-27
15. Lenting P.J., Christophe O.D., Denis C.V., 2015; Lenting, P. J. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance connecting the far ends / P. J. Lenting, O. D. Christophe, C. V. Denis // *Blood*. - 2015. - Vol. 125. - №. 13. - P. 2019-2028.
16. Robinson C.R., Pieper I.L., Kanamarlapudi V., 2017 Robinson, C. R. von Willebrand Factor / C. R. Robinson, I. L. Pieper, V. Kanamarlapudi / edition by S. Choi // *Encyclopedia of Signaling Molecules*. - Springer, 2017. - P. 6330.
17. Бойко Н.В., Шатохин Ю.В., 2015 Бойко, Н. В. Патогенез носовых кровотечений у больных с артериальной гипертензией / Н. В. Бойко, Ю. В.Шатохин // *Вестник оториноларингологии*. - 2015. - №5. - С. 41-45.
18. Кишкун А.А., 2012 Кишкун, А. А. Лабораторная диагностика неотложных состояний / А. А. Кишкун. - М.: Лабора, 2012. - 816 с.
19. Кузник Б.И., 2010 Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография / Б. И. Кузник. - Чита: экспрессиздательство, 2010. - 832 с.
20. Гаврилова Т.В., Конькова А.Ю., Соснин Д.Ю., Черешнева М.В. Определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови и слёзной жидкости пациентов с увеитами // *Медицинский альманах*. - 2016. - № 1. - С. 92-95.
21. An HJ, Ninonuevo M, Aguilan J, et al. Glycomics analyses of tear fluid for the diagnostic detection of ocular rosacea. *J Proteome Res*. 2005 Nov-Dec;4(6):1981-1987.
22. Алексеев И.Б., Зубарева Г.М., Сильченко С.А., Шиналие- ва О.Н., Алексеев А.В. Алгоритм диагностики первичной открытоугольной глаукомы на основе инфракрасной спектрометрии слёзной жидкости // *Офтальмологические ведомости*. - 2011. - Т. 4. - № 1. - С. 18-22. [
23. Волкович Т.К. Защитные факторы слёзной жидкости и их значение в диагностике заболеваний глаз // *Вестник ВГМУ*. - 2008. - Т. 7. - № 3. - С. 104-109
24. Опенкова Е.Ю., Коробейникова Э.Н., Рыкун В.С., Винькова Г.А. Анализ состояния биохимических показателей в сыворотке крови и слёзной жидкости у больных первичной открытоугольной глаукомой // *Клиническая и лабораторная диагностика*. - 2013. - № 5. - С. 8-11.
25. Терехина И.А., Реук С.Э., Петрович Ю.А. Влияние вирусной инфекции на белковый и минеральный состав слёзной жидкости // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 2007. - № 9. - С. 75.

26. Erdogmus S, Govsa F. Importance of the anatomic features of the lacrimal artery for orbital approaches. *J Craniofac Surg.* 2005 Nov;16(6):957-964
27. Мошетова Л.К, Яценко О.Ю., Яровая Г.А., Нешкова Е.А. Роль слёзной жидкости в диагностике острой сосудистой патологии сетчатки и зрительного нерва // Российские медицинские вести. - 2004. - № 4. - С. 50-53.
28. Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, et al. The current role and future prospects of D-dimer biomarker. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016 Jul;2(3):175-84
29. Мамаев А.Н. Коагулопатии: руководство. - М.: ГЭОТАР-Ме-диа, 2012.
30. Olson JD. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications. *Adv Clin Chem.* 2015;69:1-46.
31. . Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, et al. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Lab Med.* 2016 May;47(2):90-102.
32. Kassan M., Galan M., Partyka M. et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in cardiac damage and vascular endothelial dysfunction in hypertensive mice / *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32(7): 1652-1661