

ПОВРЕЖДЕНИЕ, ВОСПАЛЕНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ, ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ КАК ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛИЗМОМ

А.М. Корякин, Н.Н. Епифанцева, Л.А. Ещѐва, Л.А. Дементьева, А.В. Якимовских

ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Росздсрава

E-mail: postmastergiduv@rambler.ru

DAMAGE, INFLAMMATION OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM, HYPERCOAGULABLE AS A RISK FACTOR FOR HEART DISEASES IN PATIENTS WITH CHRONIC ALCOHOLISM

A.M. Koriakin, N.N. Epifantseva, L.A. Eshcheva, L.A. Dementjeva, A.V. Yakimovskikh

Novokuznetsk Institute of Continuing Medical Education

Исследовали маркеры повреждения, воспаления сосудистой стенки и свертывающей системы у 60 больных хроническим алкоголизмом II стадии (сильно пьющих). Уровень высокочувствительного (high sensitive-hs) hsCRP измеряли иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактивов Termo Fisher (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i (Thermo Electron, Финляндия). Гомоцистеин (ГЦ) исследовали иммуноферментным методом с использованием тест-системы "Axis-Shield" (Германия, Норвегия). Функциональную активность фактора Виллебранда (фВ) определяли по ристомидин-кофакторной активности (РКА) плазмы с помощью тест-системы фирмы "Ренам", Россия. Количественное содержание фВ (Аг) измеряли по антигену фВ иммуноферментным методом с использованием тест-системы "Technoclone", США. Активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ) определяли с помощью реагента "Platelin LS" фирмы "Organon-Teknika". Выявили повышение уровня и активности фВ ($p < 0,001$), гомоцистеина ($p < 0,001$), что свидетельствует о повреждении сосудистой стенки эндотелия. Повышение hsCRP в 3,8 раза по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$) позволило диагностировать хроническое вялотекущее воспаление интимы артериальной стенки. Укорочение АЧТВ ($p = 0,01$) указывает на гиперкоагуляцию у больных хроническим алкоголизмом II стадии. Определяется положительная корреляционная зависимость между концентрацией гомоцистеина и уровнем фВ (РКА) ($r = 0,46$; $p < 0,001$), гомоцистеином и активностью фВ (Аг) ($r = 0,62$; $p < 0,001$), а также между гомоцистеином и HsCRP ($r = 0,59$; $p < 0,001$). Выявлена обратная корреляционная зависимость АЧТВ с активностью фВ (Аг) ($p = 0,01$; $r = -0,34$), с гомоцистеином ($p = 0,03$; $r = -0,36$). Корреляционная зависимость АЧТВ с СРБ отсутствует. Таким образом, гипергомоцистеинемия и повышенная активность фВ сопровождаются гиперкоагуляцией у больных хроническим алкоголизмом II стадии, что делает высоким риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: хронический алкоголизм, фактор Виллебранда, гомоцистеин, С-реактивный белок, активированное частичное тромбиновое время.

The study examined the markers of damage and inflammation of the vascular wall and abnormal blood coagulation in 60 patients with chronic alcoholism stage II (heavy drinkers). High-sensitive CRP (hsCRP) levels were measured by immunoturbidimetric assay with Termo Fisher reagents (Finland) and automatic biochemical analyzer Konelab 60i (Thermo Electron, Finland). Homocysteine was determined by ELISA by using Axis-Shield test system (Germany, Norway). The functional activity of von Willebrand factor (vWF) was determined by measuring ristomycin-cofactor activity (RSA) of blood plasma with Renamo test system (Russia). Level of vWF antigens were quantitatively measured by ELISA with Technoclone test system (USA). Activated partial thrombin time (APTT) was determined with Platelin LS reagent (Organon Teknika Corporation). Data showed the increases in the level and activity of vWF ($p < 0.001$) and in the levels of homocysteine ($p < 0.001$) suggesting the damage to the vascular endothelium. The level of HsSRB increased by 3.8 times compared to healthy individuals ($p < 0.001$) suggesting the presence of chronic indolent inflammation of the intima of the arterial wall. Decrease of aPTT ($p = 0.01$) indicated hypercoagulability in patients with chronic alcoholism stage II. Positive correlation was found between homocysteine concentration and vWF level ($r = 0.46$; $p < 0.001$), homocysteine level and vWF activity ($r = 0.62$; $p < 0.001$), and between homocysteine and NsSRB levels ($r = 0.59$; $p < 0.001$). Inverse correlation was documented between APTT and vWF activity ($p = 0.01$; $r = -0.34$) and homocysteine level ($p = 0.03$; $r = -0.36$). In summary, hyperhomocysteinemia and increased VWF activity were accompanied by hypercoagulability in patients with chronic alcoholism stage II presented with high risk of cardiovascular diseases.

Key words: chronic alcoholism, von Willebrand factor, homocysteine, C-reactive protein, activated partial thrombin time.

Введение

В многочисленных эпидемиологических исследованиях у сильно пьющих выявлен высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, геморрагический инсульт, артериальная гипертензия, аритмии, хроническая сердечная недостаточность) [8, 10]. Среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, самая высокая общая и сердечно-сосудистая смертность [7]. Морфологической основой ишемической болезни сердца, геморрагического инсульта у сильно пьющих является атеросклероз коронарных и мозговых артерий. Наряду с этим выявляются дистрофические, некротические и склеротические изменения эндотелия микроциркуляторного русла вследствие токсического воздействия этанола и его метаболитов [5].

Алкоголь-индуцированное повреждение сосудистого эндотелия сопровождается нарушением синтеза фактора Виллебранда, гомоцистеина, С-реактивного белка – маркеров повреждения и воспаления эндотелия. Уровень этих маркеров повышен у больных хроническим алкоголизмом [2, 3].

На различных стадиях формирования атеросклероза – повреждение, воспаление, атеросклеротическая бляшка – у сильно пьющих возникают условия активации плазменного звена гемостаза с последующим тромбообразованием. С целью выявления нарушений свертывающей системы крови может быть использован скрининговый коагуляционный тест – определение активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ).

В литературе отсутствуют исследования о взаимосвязи маркеров повреждения, воспаления сосудистого эндотелия и АЧТВ.

Цель исследования: определить взаимосвязь показателей фактора Виллебранда, С-реактивного белка, гомоцистеина и активированного частичного тромбинового времени у больных хроническим алкоголизмом II стадии.

Материал и методы

В исследование включено 60 мужчин, больных хроническим алкоголизмом II стадии (по классификации А.А. Портнова и И.Н. Пятницкой), без клинических признаков ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, острых и хронических соматических и инфекционных заболеваний. Все пациенты – курильщики.

Медиана возраста больных – 37 лет, медиана стажа алкоголизации – 12 лет. Контрольную группу составили 23 курящих мужчины без признаков воспалительных и соматических заболеваний, не злоупотребляющих алкоголем. Медиана возраста здоровых – 36 лет. Различия возраста в группе больных и здоровых недостоверно ($p=0,47$).

Уровень высокочувствительного (high sensitive-hs) hsCRP измеряли иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактивов Termo Fisher (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i (Thermo Electron, Финляндия).

Гомоцистеин определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы “Axis-Shield” (Германия, Норвегия).

Функциональную активность фактора Виллебранда (ФВ) исследовали по ристомидин-кофакторной активности (РКА) плазмы с помощью тест-системы фирмы “Ренам”, Россия. Количественное содержание ФВ (Ar) определяли по антигену ФВ иммуноферментным методом с использованием тест-системы “Technoclone”, США.

Активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ) исследовали с помощью реагента “Platelin LS” фирмы “Organon-Teknika”.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Проверка нормальности распределения осуществлялась методами Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилки. В случае отсутствия нормального распределения средних групповых количественных признаков применялся непараметрический метод Манна–Уитни. Оценка интенсивности корреляционной связи осуществлялась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа различия значений и корреляция считались статистически значимыми при $p<0,05$. Исследование выполнено с информационного согласия пациентов в соответствии с нормами Хельсинской декларации (2000).

Результаты и обсуждение

Данные показателей гомоцистеина, фактора Виллебранда, С-реактивного белка, АЧТВ у больных хроническим алкоголизмом представлены в таблице.

Большая часть ФВ содержится в специальных оргanelлах эндотелиальных клеток (тельцах Weibel–Palade) и

Таблица

Показатели гомоцистеина, фактора Виллебранда, С-реактивного белка, АЧТВ у больных хроническим алкоголизмом

Показатели	Основная группа		Контрольная группа		p*
	n	Me(LQ-Q)**	n	Me(LQ-UQ)	
Фактор Виллебранда (РКА), %	60	114(100,0–131,0)	23	98(95,5–103,5)	<0,001
Фактор Виллебранда (Ar), мкмоль/л	60	156(128,0–174,0)	23	106(91,0–115,0)	<0,001
Гомоцистеин, мкмоль/л	41	16,0(12,6–19,2)	18	8,2(7,2–10,4)	<0,001
HsCRP, мг/л	40	4,9(3,2–6,8)	21	1,3(0,9–4,3)	<0,001
АЧТВ, с	60	30,2(28,0–31,0)	23	31,2(30,5–33,0)	0,01

Примечание: Me (LQ–UQ)** – медиана (нижний квартиль – верхний квартиль); p* – достигнутый уровень статистической значимости; n – количество обследованных; ФВ синтезируется клетками сосудистого эндотелия и мегакариоцитами.

выделяется как в субэндотелиальное пространство, так и кровотока после их стимуляции эндо-, экзотоксинами, некоторыми факторами гемостаза.

В настоящее время повышение уровня фВ рассматривается в качестве маркера повреждения сосудистого эндотелия и эндотелиальной дисфункции [12]. Повышение уровня фВ является также предиктором риска развития ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых осложнений [4]. ФВ участвует в начальной адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке, лишенной сосудистого эндотелия. Он становится своеобразным «мостиком», связываясь с гликопротеиновыми рецепторами Ib и IIb/IIIa мембраны тромбоцитов и коллагеном субэндотелия. При этом происходит дальнейшая активация Ib и IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Активированные тромбоциты способны присоединять как фибриноген, так и фВ, создавая условия для тромбообразования. ФВ участвует также во вторичном (коагуляционном) гемостазе за счет стабилизации молекулы фактора VIII и транспортировки ее к месту активного образования гемостатической пробки [1]. Установлено, что умеренное употребление алкоголя ассоциируется с более низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Один из механизмов протективного влияния алкоголя связывают со снижением активности коагуляционного потенциала крови. В частности, у этих больных определяется более низкий уровень фВ в крови [11].

У больных хроническим алкоголизмом II стадии (сильно пьющих) по сравнению со здоровыми определяется повышение функциональной активности фВ (РКА), $p < 0,001$ и количественного содержания фВ (Аг), $p < 0,001$. Таким образом, у больных хроническим алкоголизмом II стадии имеется повреждение сосудистого эндотелия и высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, образующуюся в организме в метаболическом цикле метионина. Гомоцистеин обладает токсическим действием на клетку, поэтому для защиты клетки от повреждающего действия гомоцистеина существуют механизмы выведения его из клетки. Гомоцистеин быстро разрушается при участии фолиевой кислоты, витаминов B_{12} , B_6 . Окисляясь в плазме крови с образованием большого количества радикалов, содержащих активный кислород, вызывает повреждение клеток сосудистого эндотелия. При дефиците витаминов B_{12} , B_6 и фолиевой кислоты уровень гомоцистеина в плазме повышается. Наряду с этим гипергомоцистеинемия, угнетая синтез тромбомодулина сосудистым эндотелием, вызывает ингибирование тромбомодулинзависимых протеинов С и S, обладающих антикоагулянтным действием. В этих условиях повышается активность V, X, XII факторов свертывания крови [15]. На обмен гомоцистеина влияют многие эндо- и экзогенные факторы, в том числе алкоголь. В эксперименте в группе здоровых мужчин, потреблявших 24 грамма этанола (80 мл водки или 240 мл красного вина) в день в течение двух недель, отмечалось повышение уровня гомоцистеина, наряду с этим снижалось содержание витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Причем эти изменения не зависели от вида алкоголя [9]. В большинстве ис-

следований у больных хроническим алкоголизмом отмечается повышение гомоцистеина в крови. С увеличением дозы принимаемого алкоголя повышается концентрация гомоцистеина в крови [13]. Исследованиями последних лет установлено, что гомоцистеин является ранжированным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, инсульта, атеросклероза, венозной тромбоэмболии.

У больных хроническим алкоголизмом почти в 2 раза повышен уровень гомоцистеина в плазме крови по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$). Выявлена положительная корреляционная зависимость как между концентрацией гомоцистеина и уровнем фВ (РКА) ($r = 0,46$, $p < 0,001$), так и активностью фВ (Аг) ($r = 0,62$, $p < 0,001$). В группе здоровых отсутствует корреляция между этими показателями.

Таким образом, гипергомоцистеинемия у сильно пьющих свидетельствует о повреждении сосудистого эндотелия и увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Положительная взаимосвязь гомоцистеина и фВ предполагает синергизм их эффектов.

СРБ вырабатывается гепатоцитами под контролем воспалительных цитокинов, включающих интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α .

В настоящее время hsСРБ при концентрации в крови от 1 до 10 мг/л расценивается как маркер хронического вялотекущего воспаления интимы артериальных сосудов [6]. Кроме того, СРБ является одним из независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследований, трезвенники и сильно пьющие хронические алкоголики имели более высокие концентрации СРБ, чем умеренно пьющие. Снижение концентрации СРБ способствует снижению сердечно-сосудистой смертности у умеренно пьющих. Отчасти этот эффект ассоциируется с противовоспалительным действием алкоголя. Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний минимальный при hsСРБ меньше 1 мг/л, средний – при hsСРБ 1–3 мг/л и высокий – при hsСРБ больше 3 мг/л [14].

Из 60 обследованных больных хроническим алкоголизмом у 12 (20%) hsСРБ был выше 10 мг/л. Эти больные исключены из исследования. Из 48 оставшихся больных у 3 (6,3%) hsСРБ был менее 1 мг/л, у 10 (20,8%) – от 1 до 3 мг/л, у 35 (72,9%) – от 3 до 10 мг/л. В общей группе больных уровень СРБ повышен в 3,8 раза по сравнению со здоровыми.

Таким образом, у 93,7% больных хроническим алкоголизмом по данным hsСРБ определяется средний и высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенный уровень СРБ у этой группы свидетельствует о хроническом вялотекущем воспалении интимы артериальных сосудов. Выявлена положительная корреляция между гомоцистеином и hsСРБ ($r = 0,59$, $p < 0,001$), что указывает на взаимосвязь между повреждением и воспалением интимы сосудистой стенки.

Тест АЧТВ является одним из самых информативных основных тестов, который отражает изменение активности факторов контактного пути свертываемости крови (внутреннего пути). Внутренний путь свертываемости

осуществляется внутри кровеносных сосудов при повреждении эндотелия или при появлении чужеродной отрицательно заряженной поверхности. Тест чувствителен к дефициту всех факторов свертывания крови (кроме фактора VII), гепарину, специфическим и неспецифическим ингибиторам. Если уровень хотя бы одного фактора свертывания крови снижается на 30–40% от нормы, то меняется уровень АЧТВ. Большинство плазменных факторов свертывания крови синтезируются в печени. Для синтеза некоторых из них (II, VII, IX, X) необходим витамин K, содержащийся в растительной пище и синтезируемый микрофлорой кишечника.

У больных хроническим алкоголизмом по сравнению со здоровыми зарегистрировано укорочение АЧТВ ($p=0,001$), что указывает на повышение прокоагуляционного потенциала плазмы. Выявлена обратная корреляционная зависимость АЧТВ с активностью фВ (Ar) ($p=0,01$; $r=-0,34$) – чем выше активность фВ, тем короче АЧТВ, с гомоцистеином ($p=0,03$; $r=-0,36$) – чем выше его уровень, тем короче АЧТВ. Корреляционная зависимость АЧТВ с СРБ отсутствует.

Таким образом, гипергомоцистеинемия и повышенная активность фВ сопровождаются гиперкоагуляцией у больных хроническим алкоголизмом.

Заключение

Повышение уровня фВ, гомоцистеина указывает на повреждение сосудистого эндотелия у больных хроническим алкоголизмом II стадии. Повышение уровня hsCRP позволяет констатировать хроническое воспаление интимы сосудистой стенки. Укорочение АЧТВ свидетельствует о повышении прокоагулянтной активности плазменных факторов свертывания крови. Корреляционная взаимосвязь АЧТВ с маркерами повреждения (фВ, гомоцистеином) указывает на активацию плазменных факторов свертывания крови в условиях повреждения сосудистого эндотелия. Воспаление сосудистой стенки не оказывает влияния на АЧТВ. Повреждение, воспаление, гиперкоагуляция повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническим алкоголизмом II стадии.

Литература

1. Вавилова Т.В. Гемостазиология в клинической практике : пособие для врачей. – СПб. : Изд-во СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2005. – 92 с.
2. Корякин А.М., Епифанцева Н.Н., Дадька И.В. и др. Гомоцистеин и фактор Виллебранда при хроническом алкоголизме // Клини. лаб. диагн. – 2010. – № 4. – С. 5–7.
3. Корякин А.М., Дадька И.В., Епифанцева Н.Н. и др. С-реактивный белок и другие белки острой фазы воспаления у больных хроническим алкоголизмом // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2007. – № 2. – С. 38–39.
4. Папаян Л.П. Современные представления о механизмах регуляции свертывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. – № 2. – С. 7–11.
5. Пауков В.С., Беляева Н.Ю., Воронина Т.М. Алкоголизм и алкогольная болезнь // Тер. архив. – 2001. – № 2. – С. 65–67.

6. Шевченко О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии // Лаб. мед. – 2003. – № 6. – С. 35–41.
7. Di Castelnuova A., Costanzo S., Bagnardi V. et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166, No. 22. – P. 2437–2445.
8. Friesema I.H., Zwietering P.J., Veenstra M.Y. et al. Alcohol intake and cardiovascular diseases and mortality: the role of pre-existing disease // J. Epidemiol. Community Health. – 2007. – Vol. 61, No. 5. – P. 441–446.
9. Gibson A., Woodside J.V., Young I.S. et al. Alcohol increases homocystein and reduces B vitamin concentration in healthy male volunteers randomized, crossover intervention study // QJM. – 2008. – Vol. 101, No. 11. – P. 881–887.
10. Klatsky A.L. Alcohol and cardiovascular diseases // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7, No. 5. – P. 499–506.
11. Mukamal K.J., Jadhav P.P., D'Agostino R.B. et al. Clinical investigation and reports. Alcohol consumption and hemostatic factors. Analysis of the Framingham offspring cohort // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 1367–1373.
12. Peason J.D. Markers of endothelial cell perturbation and damage // Brit. J. Rheumatology. – 1993. – Vol. 32. – P. 651–652.
13. Pitsavos C., Panaqiotaos D.B., Koutogianni M.D. et al. The J-shape association of ethanol intake with total homocystein concentrations: the ATTICA study // Nutr. Metab. – 2004, Oct. 14. – P. 1(1)–9.
14. Peason T.A., Mensah G.A., Wayne A.R. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for disease control and prevention and American Heart Association // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 499–511.
15. Undas A., Williams B., Butenas S. et al. Homocystein inhibits inactivation of the factor Va by activated protein C // G. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276; Issue 6. – P. 4389–4397.

Поступила 27.10.2014

Сведения об авторах

Корякин Александр Матвеевич, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ГБОУ ДПО НГИУВ.

Адрес: 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.

E-mail: postmastergiduv@rambler.ru.

Ещёва Лариса Алексеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры фармации ГБОУ ДПО НГИУВ.

Адрес: 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.

E-mail: postmastergiduv@rambler.ru.

Епифанцева Наталья Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ДПО НГИУВ.

Адрес: 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.

E-mail: postmastergiduv@rambler.ru.

Дементьева Лариса Анатольевна, канд. мед. наук, заведующая кафедрой фармации ГБОУ ДПО НГИУВ.

Адрес: 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.

E-mail: postmastergiduv@rambler.ru.

Якимовских Александр Владимирович, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ДПО НГИУВ.

Адрес: 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.

E-mail: postmastergiduv@rambler.ru.