

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗЫ ADAMTS13 И АНТИГЕНА ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Колосков А.В.^{1*}, Мангушло А.А.¹, Беляева Е.Л.¹, Филиппова О.И.¹, Чернова Е.В.¹, Шендеров С.В.², Марченко В.Н.³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», 196247, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время уделяется значительное внимание изучению взаимодействия фактора фон Виллебранда (vWF) и его регулятора — металлопротеазы ADAMTS13 при различных клинических состояниях, сопровождающихся развитием тромбозов.

Цель — оценить изменение активности металлопротеазы ADAMTS13 и антигена vWF у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) на протяжении первых пяти суток от момента развития ангинозного приступа.

Больные и методы. В исследование включено 90 больных в возрасте от 42 до 86 лет (медиана возраста — 61,5 года), госпитализированных в стационар с направительным диагнозом «ОКС». Из них 69 мужчин (медиана возраста — 59 лет) и 21 женщина (медиана возраста — 63 года). У всех больных определяли активность ADAMTS13, антиген ADAMTS13, антиген vWF. Образцы крови для исследования получали при поступлении в стационар (артериальная и венозная кровь), а также через 24, 72 и 120 часов от момента госпитализации (венозная кровь).

Результаты. Во всех точках исследования у больных без тромбоза коронарных артерий средняя величина показателя активности ADAMTS13 была достоверно выше по сравнению с группой больных с тромбозом коронарных артерий. В то же время статистически значимых различий в средних показателях антигена ADAMTS13 между сравниваемыми группами больных не обнаружено. Средний показатель антигена vWF у больных с тромбозом коронарных артерий был достоверно выше при сравнении с группой больных без тромботического поражения коронарных артерий.

Заключение. Повышение активности ADAMTS13 отмечалось чаще у больных с ОКС без тромбоза коронарных артерий по сравнению с больными с тромбозом коронарных артерий, что свидетельствует об антитромботическом эффекте металлопротеазы ADAMTS13. Не обнаружили различий в содержании антигена ADAMTS13 при сравнении исследуемых групп больных, что свидетельствует о большей значимости для антикоагулянтной активности функциональных характеристик ADAMTS13. Более высокие концентрации антигена vWF у больных с тромбозом коронарных артерий обусловлены реакцией на ишемическое повреждение миокарда и стресс, но не являются первопричиной развития тромботического события.

Ключевые слова: активность ADAMTS13, антиген ADAMTS13, антиген фактора фон Виллебранда, острый коронарный синдром

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Колосков А.В., Мангушло А.А., Беляева Е.Л., Филиппова О.И., Чернова Е.В., Шендеров С.В., Марченко В.Н. Изменения активности металлопротеазы ADAMTS13 и антигена фактора фон Виллебранда у больных острым коронарным синдромом. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(2): 160–170. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-160-170>

CHANGES IN THE ACTIVITY OF METALLOPROTEASE ADAMTS13 AND ANTIGEN VON WILLEBRAND FACTOR IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Koloskov A.V.^{1*}, Mangushlo A.A.¹, Beliaeva E.L.¹, Philippova O.I.¹, Chernova E.V.¹, Shenderov S.V.², Marchenko V.N.³

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, Saint Petersburg, Russian Federation

²City Hospital No 26, 196247, Saint Petersburg, Russian Federation

³Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Currently, considerable attention is being given to the study of the interaction of the von Willebrand factor (vWF) and its specific regulator of metalloprotease ADAMTS13 in various clinical conditions accompanied by the development of thrombosis.

Aim — to assess the change in the activity of ADAMTS13 metalloprotease and vWF factor antigen in patients with acute coronary syndrome during the first five days after the onset of an anginal attack.

Patients and methods: The study included 90 patients aged 42 to 86 years (Me — 61.5 y.o.) hospitalized with a diagnosis of acute coronary syndrome. Of these, 69 were men (Me — 59 y.o.) and 21 women (Me — 63 y.o.). All patients were tested for ADAMTS13 activity, ADAMTS13 antigen, and vWF antigen. Blood samples for the study were obtained upon admission to the hospital (arterial and venous blood), as well as 24, 72 and 120 hours after hospitalization (venous blood).

Results. It was found that at all points of the study, in patients without coronary artery thrombosis, the average value of the ADAMTS13 activity indicator was significantly higher compared to the group of patients with coronary artery thrombosis. At the same time, there were no statistically significant differences in the average values of the ADAMTS13 antigen between the compared groups of patients. The mean value of vWF antigen in patients with coronary artery thrombosis was significantly higher compared to that of patients without coronary artery thrombosis.

Conclusion. An increase in ADAMTS13 activity was noted more often in patients with acute coronary syndrome without coronary artery thrombosis than in patients with coronary artery thrombosis, which may indicate the antithrombotic effect of ADAMTS13 metalloprotease. No differences were found in ADAMTS13 antigen levels when comparing the study groups of patients, which indicates a greater significance for the anticoagulant activity of the functional characteristics of ADAMTS13. Significantly higher levels of the vWF antigen in patients with coronary artery thrombosis were due to the response to ischemic myocardial injury and stress but were not the primary cause of the thrombotic event.

Keywords: ADAMTS13 activity, ADAMTS13 antigen, von Willebrand factor antigen, acute coronary syndrome

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Koloskov A.V., Mangushlo A.A., Beliaeva E.L., Philippova O.I., Chernova E.V., Shenderov S.V., Marchenko V.N. Changes in the activity of metalloprotease ADAMTS13 and antigen von Willebrand factor in patients with acute coronary syndrome. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2022; 67(2): 160–170 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-160-170>

Введение

Металлопротеаза ADAMTS13 [1] представляет собой циркулирующий фермент плазмы, ответственный за расщепление адгезивных к тромбоцитам и коллагену сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда (vWF) [2]. Исследования металлопротеазы ADAMTS13 первоначально были сосредоточены на изучении ее роли в патофизиологии тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры и особенностей взаимодействия с vWF в этой клинической ситуации, а также возможности использовать измерение различных лабораторных параметров металлопротеазы ADAMTS13 в диагностических целях [3, 4]. В последние годы вектор исследований сместился в направлении изучения роли металлопротеазы ADAMTS13 при более распространенных патологических ситуациях, сопровождающихся развитием тромбозов, в том числе при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Предпосылкой этому послужили данные о том, что высокая концентрация циркулирующего в кровотоке vWF увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. Было высказано предположение, что при снижении содержания металлопротеазы ADAMTS13 в плазме уменьшается расщепление vWF, может увеличиваться его фоновая активность и, следовательно, может возрастать риск артериальных тромбозов [7, 8]. Результаты исследования металлопротеазы ADAMTS13 в контексте ее предикторного значения в развитии артериального тромбоза как у больных ОИМ, так и у больных ишемическим инсультом оказались противоречивыми [9, 10], а количество таких исследований у больных острым коронарным синдромом (ОКС) невелико [11–13]. Тем не менее есть основания полагать, что дальнейшее изучение металлопротеазы ADAMTS13 и ее взаимодействия с vWF позволит улучшить понимание

механизмов тромбообразования при острых формах ишемической болезни сердца.

Цель настоящего исследования — оценка изменения активности металлопротеазы ADAMTS13 и концентрации антигена vWF у больных ОКС на протяжении первых 5 суток от момента развития ангинозного приступа, потребовавшего госпитализации в стационар и выполнения коронарографии.

Материалы и методы

В исследование, выполненное в период с июня 2018 г. по февраль 2021 г., включено 90 больных в возрасте от 42 до 86 лет (медиана возраста — 61,5 года), госпитализированных в СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» с направительным диагнозом «ОКС». Из них 69 мужчин в возрасте от 44 до 86 лет (медиана возраста — 59 лет) и 21 женщина в возрасте от 53 до 83 лет (медиана возраста — 63 года). При включении в исследование все больные подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» (протокол № 4 от 22 мая 2018 г.)

Диагноз ОКС устанавливали на основании критериев, изложенных в клинических рекомендациях [14–17], включающих в себя сбор жалоб и анамнеза, лабораторное обследование, рентгенологическое, электрокардиографическое и ультразвуковое исследование. С момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции дополнительно выполняли исследование назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции для исключения COVID-19. Критерием исключения, помимо выявления у больных COVID-19, было указание в анамнезе на наличие злокачественных новообразований, системных заболева-

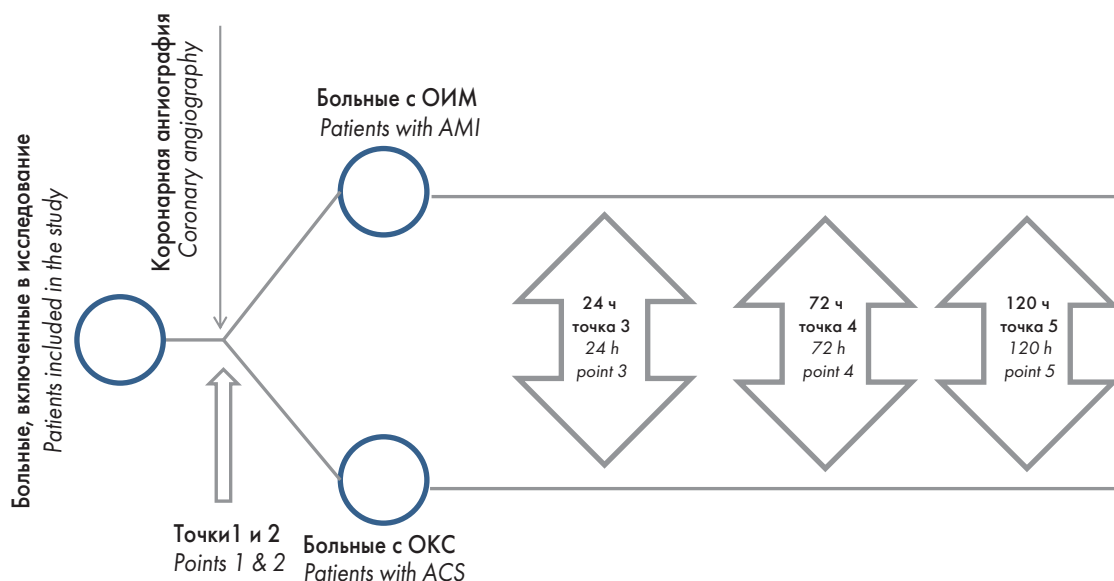


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design

ний соединительной ткани, перенесенных тромбозов и кровотечений, потребовавших обращения за медицинской помощью.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Всем больным была выполнена коронароангиография. При наличии соответствующих показаний выполняли баллонную ангиопластику и стентирование симптом-связанной артерии. Консервативная терапия носила персонифицированный характер с учетом показаний и противопоказаний к применению лекарственных средств [14–17] и включала антиангинальную (наркотические анальгетики), антиишемическую (нитраты, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов), анти-тромботическую (антиагреганты — препараты ацетилсалициловой кислоты, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов, парентеральные антикоагулянты — нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины), прочую не анти-тромботическую терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы рецепторов альдостерона, петлевые диуретики, высокие дозы статинов), при необходимости — инотропную и вазопрессорную поддержку, протезирование витальных функций.

По результатам коронароангиографии была выделена группа больных с верифицированным интракоронарным тромбозом (однососудистое поражение), в которую вошли 54 больных в возрасте от 42 до 83 лет (медиана возраста — 62 года) ОИМ с элевацией сегмента ST на электрокардиограмме (группа 1 — ОИМ). Из них 45 мужчин в возрасте от 42 до 82 лет (медиана возраста — 61 год) и 9 женщин в возрасте от 53 до 83 лет (медиана возраста — 63 года). Вторую группу составили 36 больных в возрасте от 47 до 86 лет (медиана возраста — 60,5 года) с ОИМ без элевации сегмента ST на электрокардиограмме и с нестабильной стенокардией, у которых по результатам коронароангиографии наблюдалось атеросклеротическое поражение коронарного русла (стенозирование от 20 до 50 % коронарной артерии) без образования тромба (группа 2 — ОКС). Из них 24 мужчины в возрасте от 47 до 86 лет (медиана возраста — 56,5 года) и 12 женщин в возрасте от 57 до 79 лет (медиана возраста — 65 лет).

У всех больных, включенных в исследование, были определены следующие показатели: активность металлопротеазы ADAMTS13 (ADAMTS13:AC), антиген металлопротеазы ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag), антиген vWF (vWF:Ag).

Указанные показатели изучали в образцах крови: точка 1 — артериальная кровь, полученная при выполнении больному коронарографии (при поступлении в стационар); точка 2 — венозная кровь, полученная при выполнении коронарографии (при поступлении в стационар); точка 3 — венозная кровь, полученная

через 24 ч от момента выполнения коронарографии; точка 4 — венозная кровь, полученная через 72 ч от момента выполнения коронарографии; точка 5 — венозная кровь, полученная через 120 ч от момента выполнения коронарографии. Образец крови в объеме 5 мл забирали в пробирку с 3,2 % цитратом натрия и сразу центрифугировали на лабораторной центрифуге фирмы Beckman Coulter. Полученную в результате центрифугирования плазму переносили в микроцентрифужную пробирку (эппендорф) (два идентичных образца в объеме по 1,0 мл каждый) и замораживали при температуре -20°C .

Показатели ADAMTS13:AC и ADAMTS13:Ag определяли методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора «Infinite®F50» (Tecan, Австрия) с использованием наборов фирмы «TECHNOZYM». Показатель vWF:Ag определяли на автоматическом коагулометре «ACL Elite Pro» (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реагентов «HemosiLL».

При оценке и анализе полученных результатов исследования были использованы референсные интервалы, рекомендованные производителем тест-систем для применяемых методик: ADAMTS13:AC — 0,4–1,3 МЕ/мл; ADAMTS13:Ag — 0,41–1,41 МЕ/мл; vWF:Ag — 50–160 %.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием программы StatPlus Pro 7.6.1 (AnalystSoft Inc., Канада). Для оценки значимости различий между группами использовали *U*-критерий Манна — Уитни. Для оценки значимости различий зависимых выборок использовали критерий знаков для парных выборок. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона.

Результаты

Показатель ADAMTS13:AC у всех больных, включенных в исследование ($n = 90$), по результатам измерений в точке 1 (артериальная кровь) находился в диапазоне от 0,4 до 1,83 МЕ/мл, а в точке 2 (венозная кровь) — в диапазоне от 0,4 до 1,85 МЕ/мл. Различия в показателях были статистически незначимыми (точка 1: 1,19 МЕ/мл [0,92–1,56]; точка 2: 1,27 МЕ/мл [0,94–1,56]; $p = 0,87$). У этих же больных также отсутствовали значимые различия в образцах артериальной и венозной крови для показателя ADAMTS13:Ag (точка 1: минимально — 0,66 МЕ/мл, максимально — 1,43 МЕ/мл (1,21 МЕ/мл [1,13–1,29]); точка 2: минимально — 0,75 МЕ/мл, максимально — 1,43 МЕ/мл (1,17 МЕ/мл [1,07–1,29]); $p = 0,16$) и показателя vWF:Ag (точка 1: минимально — 91,8 %, максимально — 349,4 % (170,2 % [118,1–213,9]); точка 2: минимально — 97,4 %, максимально — 412,3 % (172,3 % [122,9–213,9]); $p = 0,98$).

Показатель ADAMTS13:AC был достоверно выше во всех точках исследования у больных ОКС (1,51 МЕ/мл [1,1–1,74]; 1,43 МЕ/мл [1,1–1,71]; 1,46 МЕ/мл [1,12–1,71]; 1,61 МЕ/мл [1,21–1,77]; 1,5 МЕ/мл [1,03–1,71]), по сравнению с больными ОИМ (1,12 МЕ/мл [0,91–1,74]; 1,14 МЕ/мл [0,92–1,71]; 1,2 МЕ/мл [1,1–1,71]; 1,23 МЕ/мл [1,1–1,77]; 1,11 МЕ/мл [0,93–1,71]; $p = 0,003$; $p = 0,017$; $p = 0,017$; $p = 0,002$ и $p = 0,001$ соответственно) (рис. 2).

Статистически значимых различий по показателю ADAMTS13:Ag между сравниваемыми группами больных (рис. 3) не выявлено (ОКС: 1,22 МЕ/мл [1,17–1,34]; 1,18 МЕ/мл [1,12–1,3]; 1,2 МЕ/мл [1,16–1,25]; 1,26 МЕ/мл [1,16–1,33]; 1,32 МЕ/мл [1,25–1,38]); ОИМ: 1,21 МЕ/мл [1,06–1,34]; 1,13 МЕ/мл [1,01–1,3]; 1,21 МЕ/мл [1,07–1,25]; 1,23 МЕ/мл [1,03–1,33]; 1,3 МЕ/мл [1,19–1,38]; $p = 0,17$; $p = 0,14$; $p = 0,48$; $p = 0,11$; $p = 0,18$, для точек 1, 2, 3, 4 и 5 соответственно).

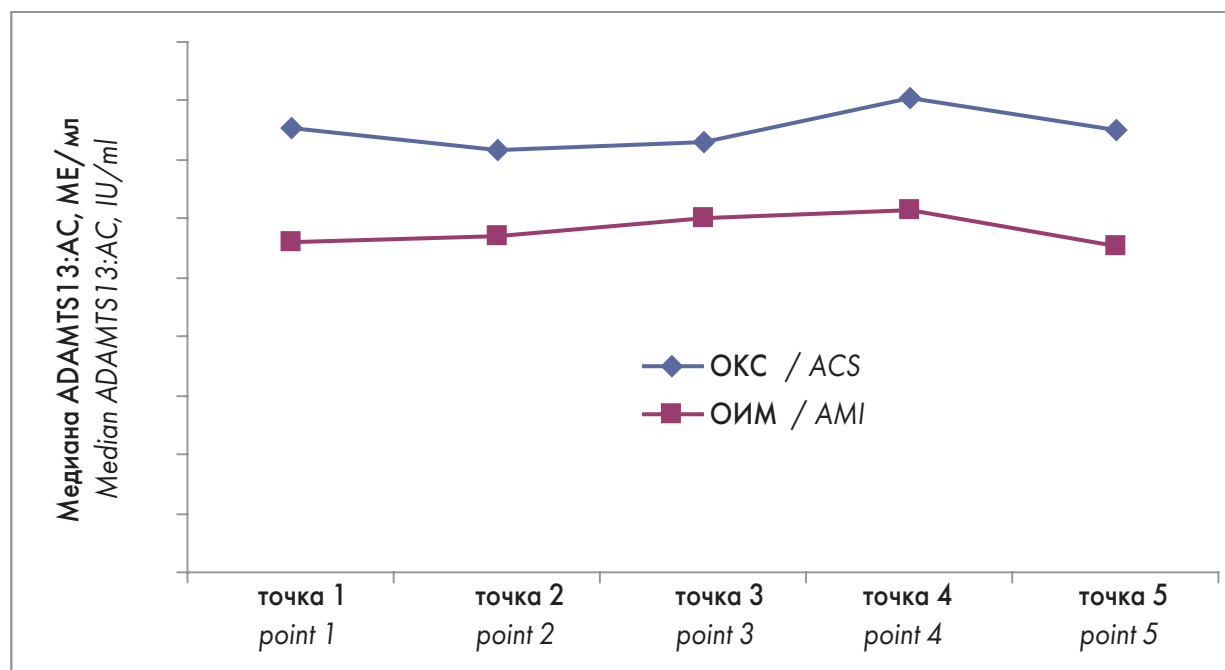


Рисунок 2. Динамика изменений ADAMTS13:AC у больных ОКС ($n = 36$) и у больных ОИМ ($n = 54$). Различия между двумя сравниваемыми группами во всех точках исследования статически значимы ($p = 0,003$; $p = 0,017$; $p = 0,017$; $p = 0,002$ и $p = 0,001$ соответственно)

Figure 2. Dynamics of changes in the ADAMTS13:AC in patients with ACS ($n = 36$) and in patients with AMI ($n = 54$). The differences between the two compared groups at all points of the study are statistically significant ($p = 0.003$; $p = 0.017$; $p = 0.017$; $p = 0.002$, and $p = 0.001$, respectively)

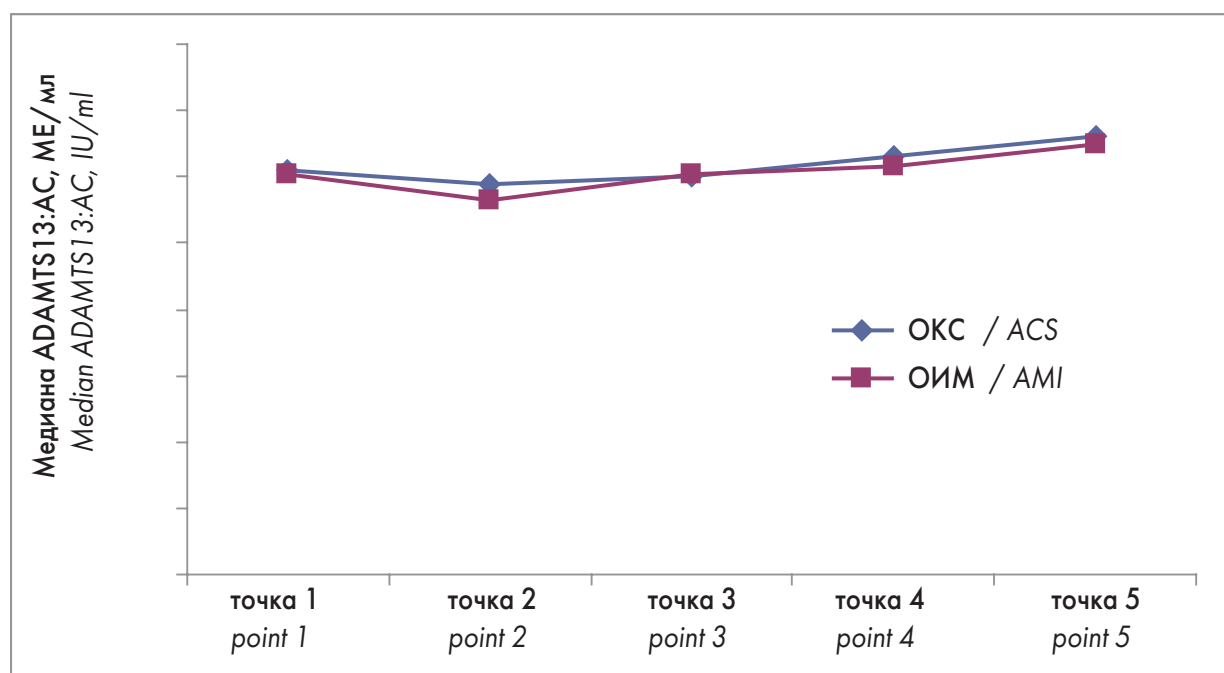


Рисунок 3. Динамика изменений ADAMTS13:Ag у больных ОКС ($n = 36$) и у больных ОИМ ($n = 54$)

Figure 3. Dynamics of changes in the ADAMTS13:Ag in patients with ACS ($n = 36$) and in patients with AMI ($n = 54$)

Показатель vWF:Ag (рис. 4) во всех точках исследования у больных ОИМ был значимо выше при сравнении с таковым у больных ОКС (206,6% [162,3–170,0]; 202,9% [143,8–169,2]; 201,9% [156,3–206,6]; 201,1% [172–197,5]; 188% [147,6–167,9]) против 143% [133,5–170]; 138,9% [129,9–169,2]; 155,7% [141,5–206,6]; 169,2% [139–197,5]; 158,4% [134,3–167,9]; $p = 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,017$; $p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно).

При анализе полученных результатов было обращено внимание на то, что в 40 образцах артериальной крови (точка 1) и в 45 образцах венозной крови (точка 2) имело место увеличение показателя ADAMTS13:AC более 1,3 МЕ/мл, т.е. больше верхнего уровня референсного интервала. Данная тенденция сохранялась и в образцах, полученных в последующие дни исследования: у 45 больных в точках 3 и 4, а также у 36 больных в точке 5. Была проанализирована частота встречаемости случаев с высокими значениями показателя ADAMTS13:AC у больных ОИМ и у больных ОКС. Частота случаев с высокими значениями ADAMTS13:AC была выше среди больных ОКС, протекающим без тромбоза коронарных артерий (рис. 5).

При этом стойкое повышение ADAMTS13:AC во всех точках исследования было у 15 больных ОКС, в то время как среди п больных ОИМ таких случаев было только 3. Максимальное количество случаев повышения показателя ADAMTS13:AC у больных ОИМ в точках исследования 3 и 4 — по 24 наблюдения, но при этом средние значения ADAMTS13:AC в этих группах больных были значимо ниже по сравнению с таковым у больных ОКС (табл. 1).

У больных со значениями ADAMTS13:AC, находившимися в пределах референсных значений, достоверных различий между средними значениями этого показателя при ОИМ и ОКС не отмечалось во всех точках исследования (табл. 1).

В таблице 2 представлены результаты сопоставления показателей vWF:Ag в группах больных с высокими значениями ADAMTS13:AC и нормальными значениями ADAMTS13:AC. Значимых различий по анализируемым показателям не выявлено.

Значения ADAMTS13:Ag в группах больных с высоким уровнем ADAMTS13:AC и нормальным уровнем ADAMTS13:AC статистически значимо не различались во всех точках исследования (табл. 3).

Обсуждение

Выявленное статистически значимое увеличение значений vWF:Ag у больных ОИМ во всех точках наблюдения по сравнению с аналогичным показателем у больных ОКС (рис. 3) согласуется с имеющимися в литературе данными о том, что высокое содержание циркулирующего в кровотоке vWF является фактором риска развития артериального тромбоза, а также осложнений при атеросклерозе и других сердечно-сосудистых заболеваниях [5, 6, 18–22]. Максимальные значения данного показателя у больных ОИМ были обнаружены в течение первых суток наблюдения с последующим небольшим снижением к пятому дню наблюдения. При этом у больных ОКС при поступлении в стационар средние значения показателя vWF:Ag как для образцов артериальной, так и для образцов

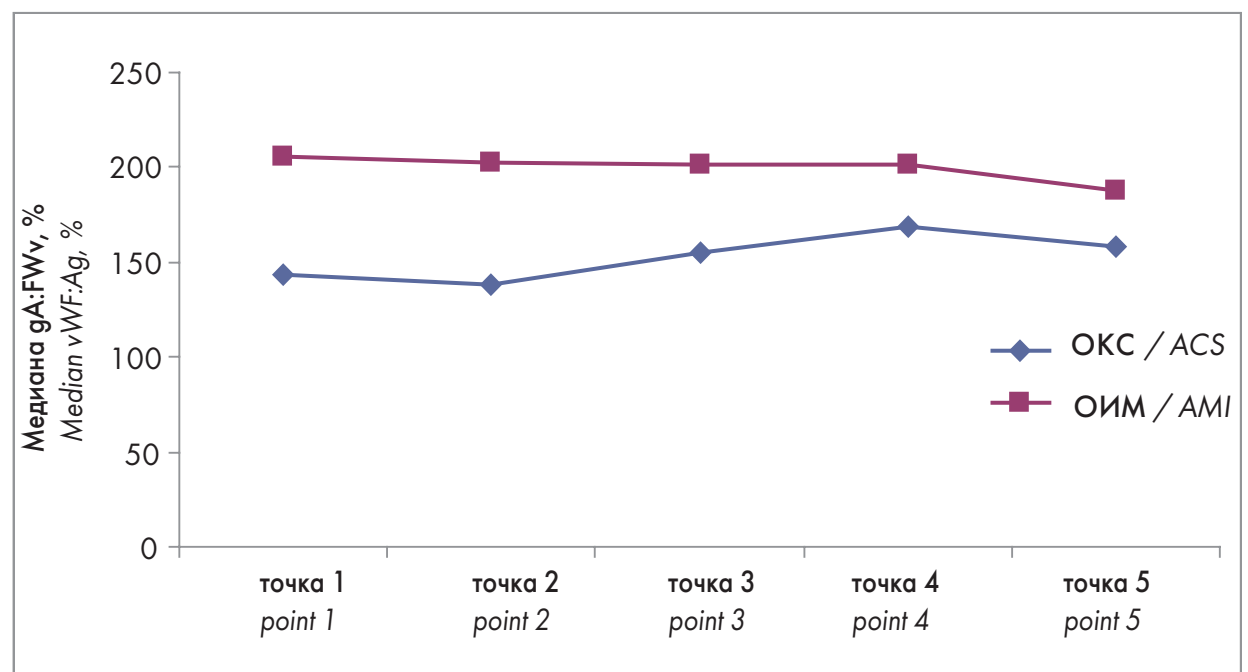


Рисунок 4. Динамика изменений показателя vWF:Ag у больных ОКС ($n = 36$) и у больных с ОИМ ($n = 54$). Различия между двумя сравниваемыми группами во всех точках исследования статически значимы ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,017$; $p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно)
Figure 4. Dynamics of changes in the vWF:Ag in patients with ACS ($n = 36$) and in patients with AMI ($n = 54$). The differences between the two compared groups at all points of the study are statistically significant ($p = 0.001$; $p = 0.001$; $p = 0.017$; $p = 0.03$ and $p = 0.04$, respectively)

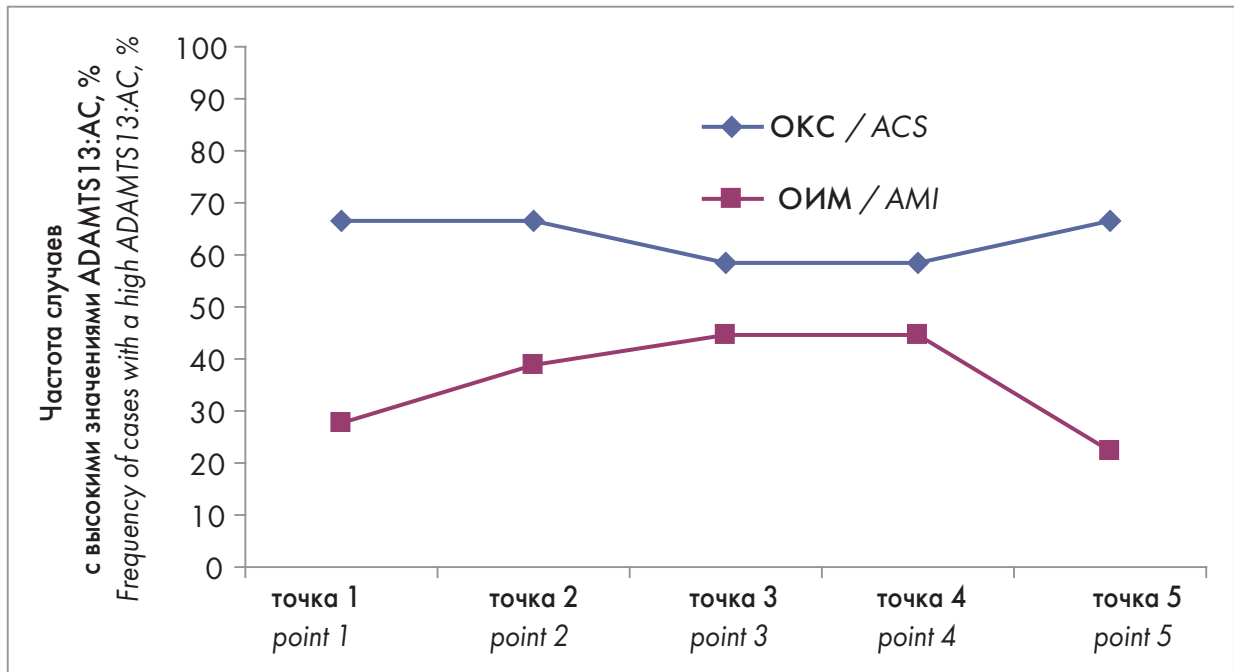


Рисунок 5. Частота встречаемости случаев с высокими значениями ADAMTS13:AC среди больных ОИМ и больных ОКС
Figure 5. Incidence of high ADAMTS13:AC among patients with AMI and among patients with ACS

Таблица 1. Различия ADAMTS13:AC в группах больных ОИМ и ОКС с активностью ADAMTS13:AC выше верхнего референсного значения и в группах больных ОИМ и ОКС с активностью ADAMTS13:AC в пределах референсных значений
Table 1. Differences of ADAMTS13:AC in patients with AMI and ACS with high ADAMTS13:AC and in patients with AMI and ACS with normal ADAMTS13:AC

Группы больных Groups of patients	ADAMTS13:AC				
	точка 1 point 1	точка 2 point 2	точка 3 point 3	точка 4 point 4	точка 5 point 5
Больные ОИМ с высокими значениями ADAMTS13:AC Patients with AMI and high ADAMTS13:AC	1,52 [1,47–1,77] n = 16	1,54 [1,44–1,76] n = 21	1,46 [1,35–1,75] n = 24	1,52 [1,47–1,8] n = 22	1,52 [1,35–1,77] n = 12
Больные ОКС с высокими значениями ADAMTS13:AC Patients with ACS and high ADAMTS13	1,6 [1,52–1,77] n = 24	1,65 [1,43–1,76] n = 24	1,69 [1,6–1,75] n = 21	1,76 [1,67–1,78] n = 23	1,74 [1,45–1,77] n = 24
p	p = 0,31	p = 0,12	p = 0,0003	p = 0,001	p = 0,035
Больные ОИМ с нормальными значениями ADAMTS13:AC Patients with AMI and normal ADAMTS13:AC	0,98 [0,83–1] n = 38	0,96 [0,84–1] n = 33	1,06 [0,86–1,13] n = 30	1,05 [0,93–1,21] n = 32	0,98 [0,75–1,23] n = 41
Больные ОКС с нормальными значениями ADAMTS13:AC Patients with ACS and normal ADAMTS13:AC	0,88 [0,84–1] n = 12	0,83 [0,71–1] n = 12	1,11 [0,77–1,13] n = 15	1,12 [0,98–1,21] n = 13	1,14 [0,92–1,23] n = 13
p	p = 0,45	p = 0,24	p = 0,92	p = 0,67	p = 0,11

венозной крови, не выходили за пределы референсного интервала. Несмотря на очевидность непосредственного участия vWF в процессе образования тромба на поверхности атеросклеротической бляшки, высокие значения показателя vWF:Ag у больных ОИМ могут рассматриваться не в качестве основной причины, приводящей к тромботическому событию, а являться следствием тромбообразования [22]. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о том, что количество vWF в плазме повышается в ответ на стресс и воспалительные стимулы [2, 23]. vWF,

поступающий из эндотелиальных клеток в кровоток, циркулирует в закрытой, неактивной конформации, являющейся устойчивой к протеолитическому действию ADAMTS13. Переход vWF в нитевидную активную конформацию происходит под воздействием силы сдвига жидкости, что приводит, с одной стороны, к реализации тромбообразующего потенциала vWF, а с другой стороны, — к экспозиции центрального домена A2, делая vWF, находящийся в открытой нитевидной конформации, доступным для протеолитического воздействия ADAMTS13 [1]. Показатель vWF:Ag отражает

Таблица 2. vWF: Ag у больных с ADAMTS13:AC выше верхнего референсного значения и у больных с нормальными значениями ADAMTS13:AC**Table 2.** vWF: Ag in patients with high ADAMTS13:AC and in patients with normal ADAMTS13:AC

Группы больных Groups of patients	vWF:Ag				
	точка 1 point 1	точка 2 point 2	точка 3 point 3	точка 4 point 4	точка 5 point 5
Больные с высокими значениями ADAMTS13:AC <i>Patients with high ADAMTS13:AC</i>	164,9 [116,7–215,1] n = 40	154,9 [119,7–199] n = 45	199,2 [160,9–213,4] n = 45	188,9 [172,9–200,1] n = 45	155,3 [144–174,1] n = 36
Больные с нормальными значениями ADAMTS13:AC <i>Patients with normal ADAMTS13:AC</i>	190,5 [125,6–215,1] n = 50	192,9 [138,3–199] n = 45	191,3 [153,3–213,4] n = 46	181,7 [130,4–200,1] n = 45	192,9 [141,8–174,1] n = 54
p	p = 0,55	p = 0,16	p = 0,97	p = 0,55	p = 0,25

Таблица 3. ADAMTS13:Ag у больных с значениями ADAMTS13:AC выше верхнего референсного уровня и у больных с нормальными значениями ADAMTS13:AC**Table 3.** ADAMTS13:AG in patients with high ADAMTS13:AC and in patients with normal ADAMTS13:AC

Группы больных Groups of patients	ADAMTS13:Ag				
	точка 1 point 1	точка 2 point 2	точка 3 point 3	точка 4 point 4	точка 5 point 5
Больные с высокими значениями ADAMTS13:AC <i>Patients with high ADAMTS13:AC</i>	1,21 [1,09–1,34] n = 40	1,23 [1,14–1,32] n = 45	1,24 [1,13–1,28] n = 45	1,23 [1,05–1,28] n = 45	1,35 [1,21–1,39] n = 36
Больные с нормальными значениями ADAMTS13:AC <i>Patients with normal ADAMTS13:AC</i>	1,21 [1,23–1,34] n = 50	1,11 [1,07–1,32] n = 45	1,18 [1,09–1,28] n = 45	1,24 [1,08–1,28] n = 45	1,27 [1,16–1,39] n = 54
p	p = 0,71	p = 0,36	p = 0,47	p = 0,55	p = 0,23

количественную характеристику vWF, но не его функциональное состояние. Именно с этой позиции представляется возможным объяснить выявленное в настоящем исследовании отсутствие во всех точках наблюдения статистически значимых различий (табл. 2) между показателями vWF:Ag при сравнении группы больных с высокими значениями ADAMTS13:AC с группой больных со значениями ADAMTS13:AC, находившимися в пределах референсных значений.

Структурная активация металлопротеазы ADAMTS13 vWF является важным аспектом реализации ее функции. Только 3% от общего количества находящейся в циркуляции металлопротеазы ADAMTS13 связаны с vWF в конформационно-активной конфигурации [24]. При тромботических и воспалительных событиях, вследствие которых vWF высвобождается из эндотелиальных клеток, фиксируется к субэндотелиальным структурам и подвергается воздействию силы сдвига жидкости, благодаря чему принимает открытую нитевидную форму, доля конформационно-активной металлопротеазы ADAMTS13 может увеличиваться [1]. Увеличение показателя ADAMTS13:AC за пределы референсного интервала было обнаружено у больных как ОИМ, так и ОКС, но чаще отмечалось у больных ОКС (рис. 4). При этом на 1-е, 3-и и 5-е сутки исследования (точки 3, 4 и 5), различия значений показателя ADAMTS13:AC между группами больных ОИМ и ОКС были статистически значимы (табл. 1). Значимых отличий по по-

казателю ADAMTS13:Ag между больными с высокими значениями показателя ADAMTS13:AC и больными с показателями ADAMTS13:AC, находящимися в пределах референсных значений, не найдено (табл. 3).

Хотя значения ADAMTS13:AC у больных ОИМ были статистически значимо меньше во всех точках исследования, при сравнении с таковыми у больных ОКС (рис. 1) они не выходили за пределы нижнего значения референсного интервала. При этом не было выявлено значимых различий между данными группами больных по значениям показателя ADAMTS13:Ag во всех точках исследования (рис. 2). Это подчеркивает значимость именно качественной характеристики — активности металлопротеазы ADAMTS13 в реализации ее антитромботического потенциала, что может рассматриваться в качестве одного из механизмов, препятствующих развитию тромбоза коронарной артерии у больных ОКС.

Тем не менее механизм значительного увеличения активности металлопротеазы ADAMTS13, наблюдавшегося у части больных, не ясен. Активация ADAMTS13 находится в зависимости от конформационных изменений vWF. Представлялось логичным ожидать увеличения активности металлопротеазы ADAMTS13, как минимум у всех больных ОИМ, поскольку конформационные изменения vWF в процессе образования тромба представляются очевидными. Тем не менее по результатам выполненного исследования именно в группе больных ОИМ частота встре-

чаемости этого явления была ниже, по сравнению с группой больных ОКС. С другой стороны, у больных ОКС частота обсуждаемого явления была выше, хотя конформационное изменение vWF, повышающие его тромботический потенциал, представляется не столь очевидным. Можно предположить, что свойство ADAMTS13 увеличивать свою активность не пропорционально количественным и/или качественным характеристикам vWF и может являться самостоятельным, например, генетически детерминированным событием, влияющим на резистентность к образованию тромбов.

Таким образом, увеличение активности металлопротеазы ADAMTS13 отмечалось чаще у больных ОКС

по сравнению с больными ОИМ, хотя механизм, лежащий в основе этого явления, в полной мере не ясен, но может рассматриваться как один из элементов устойчивости к тромбообразованию. Не выявлено различий в концентрациях ADAMTS13:Ag при сравнении исследуемых групп больных, что свидетельствует о большей значимости качественной характеристики (активности) металлопротеазы ADAMTS13 в реализации ее регуляторного воздействия на процесс тромбообразования. Наблюдаемые в группе больных ОИМ статистически значимо более высокие, по сравнению с больными ОКС, показатели vWF:Ag могут иметь реактивную природу как ответ на более значимое ишемическое повреждение миокарда и стресс.

Литература

1. Колосков А.В., Мангушло А.А. Металлопротеаза ADAMTS13. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(4): 471–82. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482.
2. Чернова Е.В. Фактор Виллебранда. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018; 10(4): 73–80. DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80.
3. Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C., et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001; 413(6855): 488–94. DOI: 10.1038/35097008.
4. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е. Диагностика тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Терапевтический архив. 2020; 92(12): 207–17. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200508.
5. Sakai H, Goto S, Kim J.Y., et al. Plasma concentration of von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2000; 84(2): 204–9.
6. Spiel A.O., Gilbert J.C., Jilma B. von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndrome. *Circulation*. 2008; 117(11): 1449–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722827.
7. Xiao J., Jin S.Y., Xue J., et al. Essential domains of a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats-13 metalloprotease required for modulation of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(10): 2261–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.229609.
8. Maino A., Siegerink B., Lotta L.A., et al. Plasma ADAMTS13 levels and the risk of myocardial infarction: An individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(8): 1396–404. DOI: 10.1111/jth.13032.
9. Andersson H.M., Siegerink B., Luken B.M., et al. High VWF, low ADAMTS13, and oral contraceptives increase the risk of ischemic stroke and myocardial infarction in young women. *Blood*. 2012; 119(6): 1555–60. DOI: 10.1182/blood-2011-09-380618.
10. Peyvandi F., Hollestelle M.J., Palla R., et al. Active platelet-binding conformation of plasma von Willebrand factor in young women with acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(7): 1653–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03896.x.
11. Schooling C.M., Luo S., Johnson G. ADAMTS13 activity and ischemic heart disease: A Mendelian randomization study. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(11): 2270–5. DOI: 10.1111/jth.14267.
12. Santamaria S., de Groot R. ADAMTS proteases in cardiovascular physiology and disease. *Open Biol*. 2020; 10(12): 200333. DOI: 10.1098/rsob.200333.
13. Tscharré M., Tentzeris I., Vogel B., et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13 and long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2020; 196: 31–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.018.

References

1. Koloskov A.V., Mangushlo A.A. Metalloprotease ADAMTS13. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2019; 64(4): 471–82. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482. (In Russian).
2. Chernova E.V. Von Willebrand factor. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2018; 10(4): 73–80. DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80. (In Russian).
3. Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C., et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001; 413(6855): 488–94. DOI: 10.1038/35097008.
4. Galstyan G.M., Klebanova E.E. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92(12): 207–17. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200508. (In Russian).
5. Sakai H, Goto S, Kim J.Y., et al. Plasma concentration of von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2000; 84(2): 204–9.
6. Spiel A.O., Gilbert J.C., Jilma B. von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndrome. *Circulation*. 2008; 117(11): 1449–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722827.
7. Xiao J., Jin S.Y., Xue J., et al. Essential domains of a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats-13 metalloprotease required for modulation of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(10): 2261–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.229609.
8. Maino A., Siegerink B., Lotta L.A., et al. Plasma ADAMTS13 levels and the risk of myocardial infarction: An individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(8): 1396–404. DOI: 10.1111/jth.13032.
9. Andersson H.M., Siegerink B., Luken B.M., et al. High VWF, low ADAMTS13, and oral contraceptives increase the risk of ischemic stroke and myocardial infarction in young women. *Blood*. 2012; 119(6): 1555–60. DOI: 10.1182/blood-2011-09-380618.
10. Peyvandi F., Hollestelle M.J., Palla R., et al. Active platelet-binding conformation of plasma von Willebrand factor in young women with acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(7): 1653–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03896.x.
11. Schooling C.M., Luo S., Johnson G. ADAMTS13 activity and ischemic heart disease: A Mendelian randomization study. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(11): 2270–5. DOI: 10.1111/jth.14267.
12. Santamaria S., de Groot R. ADAMTS proteases in cardiovascular physiology and disease. *Open Biol*. 2020; 10(12): 200333. DOI: 10.1098/rsob.200333.
13. Tscharré M., Tentzeris I., Vogel B., et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13 and long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2020; 196: 31–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.018.

14. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2016. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/schema/135>.
15. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/157_4.
16. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2016. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/schema/132>.
17. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3.
18. Fan M., Wang X., Peng X., et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1): 72. DOI: 10.1186/s12872-020-01375-7.
19. Kovacevic K.D., Mayer F.J., Jilma B., et al. Von Willebrand factor antigen levels predict major adverse cardiovascular events in patients with carotid stenosis of the ICARAS study. *Atherosclerosis.* 2019; 290: 31–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.003.
20. Lv J.-X., Kong Q., Ma X. Current advances in circulating inflammatory biomarkers in atherosclerosis and related cardio-cerebrovascular diseases. *Chronic Dis Transl Med.* 2017; 3(4): 207–12. DOI: 10.1016/j.cdtm.2017.09.002.
21. Van Belle E., Vincent F., Rauch A., et al. von Willebrand factor and management of heart valve disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(9): 1078–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.045.
22. Okhota S., Melnikov I., Avtaeva Yu., et al. Shear stress-induced activation of von Willebrand factor and cardiovascular pathology. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(20): 7804. DOI: 10.3390/ijms21207804.
23. Gagnano F., Sperlongano S., Golia E., et al. The role of von Willebrand factor in vascular inflammation: From pathogenesis to targeted therapy. *Mediat Inflamm.* 2017; 2017: 5620314. DOI: 10.1155/2017/5620314.
24. Feys H.B., Anderson P.J., Vanhoorelbeke K., et al. Multi-step binding of ADAMTS13 to von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(12): 2088–95. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03620.x.
14. Acute myocardial infarction with an elevation of the ST segment of the electrocardiogram Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2016. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/schema/135>. (In Russian).
15. Acute myocardial infarction with an elevation of the ST segment of the electrocardiogram: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/157_4. (In Russian).
16. Acute coronary syndrome without elevation of the ST segment of the electrocardiogram: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2016. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/schema/132>. (In Russian).
17. Acute coronary syndrome without elevation of the ST segment of the electrocardiogram: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3. (In Russian).
18. Fan M., Wang X., Peng X., et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1): 72. DOI: 10.1186/s12872-020-01375-7.
19. Kovacevic K.D., Mayer F.J., Jilma B., et al. Von Willebrand factor antigen levels predict major adverse cardiovascular events in patients with carotid stenosis of the ICARAS study. *Atherosclerosis.* 2019; 290: 31–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.003.
20. Lv J.-X., Kong Q., Ma X. Current advances in circulating inflammatory biomarkers in atherosclerosis and related cardio-cerebrovascular diseases. *Chronic Dis Transl Med.* 2017; 3(4): 207–12. DOI: 10.1016/j.cdtm.2017.09.002.
21. Van Belle E., Vincent F., Rauch A., et al. von Willebrand factor and management of heart valve disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(9): 1078–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.045.
22. Okhota S., Melnikov I., Avtaeva Yu., et al. Shear stress-induced activation of von Willebrand factor and cardiovascular pathology. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(20): 7804. DOI: 10.3390/ijms21207804.
23. Gagnano F., Sperlongano S., Golia E., et al. The role of von Willebrand factor in vascular inflammation: From pathogenesis to targeted therapy. *Mediat Inflamm.* 2017; 2017: 5620314. DOI: 10.1155/2017/5620314.
24. Feys H.B., Anderson P.J., Vanhoorelbeke K., et al. Multi-step binding of ADAMTS13 to von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(12): 2088–95. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03620.x.

Информация об авторах

Колосков Андрей Викторович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

Мангушло Александр Александрович, аспирант кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sutura@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3163-5194>

Information about the authors

Andrei V. Koloskov*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

Aleksandr A. Mangushlo, Postgraduate Student, Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: sutura@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3163-5194>

Беляева Елена Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: t7363783@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-8965>

Филиппова Ольга Ильинична, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: milidoctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

Чернова Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: katerynachernova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>

Шендеров Сергей Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», e-mail: s.shenderov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1588-8730>

Марченко Валерий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: marchvn@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 13.07.2021

Принята в печать: 16.02.2022

Elena L. Beliaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: t7363783@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-8965>

Olga I. Philippova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: milidoctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

Ekaterina V. Chernova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: katerynachernova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>

Sergey V. Shenderov, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Radiosurgical Methods of Diagnostics and Treatment, City Hospital No 26, e-mail: s.shenderov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1588-8730>

Valerii N. Marchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of Hospital Therapy Department, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: marchvn@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>

*** Corresponding author**

Received 13.07.2021

Accepted 16.02.2022