

СРАВНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ И КАЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СИСТЕМЫ «ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА – МЕТАЛЛОПРОТЕАЗА ADAMTS13» У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Беляева Е. Л.¹, Колосков А. В.^{1*}, Гуткин И. М.², Филиппова О. И.¹, Чернова Е. В.¹, Курникова Е. А.¹, Дорофеева Г. Б.¹

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Система гемостаза играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель — оценить изменения количественных и качественных характеристик металлопротеазы ADAMTS13 и антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) и ишемическим инсультом (ИИ).

Больные и методы. В исследование включено 110 больных в возрасте 42–95 лет (медиана возраста — 64 года), из них: 65 больных ОИМ в возрасте 42–81 года (медиана возраста — 56 лет), у которых при выполнении ангиографии обнаружен тромбоз коронарных артерий, а также 45 больных ИИ в возрасте 40–95 лет (медиана возраста — 70 лет) с тромбозом церебральных артерий. Всем больным определяли антиген ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag), активность ADAMTS13 (ADAMTS13:AC), антитела к ADAMTS13 (ADAMTS13:AB) и vWF:Ag. Образцы крови получали при выполнении ангиографии (артериальная и венозная кровь) и через 24 и 120 ч после выполнения ангиографии (венозная кровь).

Результаты. В группе больных ОИМ выявлено увеличение значений показателя vWF:Ag, выходящее за верхнюю границу референсного интервала, при этом у больных ИИ в начале исследования этот показатель был в пределах референсного интервала и статистически значимо ниже по сравнению с больными ОИМ, но увеличивался через 24 ч и достигал максимума через 120 ч. При анализе изменений показателя ADAMTS13:Ag установлено, что он был статистически значимо выше во всех точках исследования в группе больных ОИМ по сравнению с группой больных ИИ, однако значения данного показателя не выходили за пределы референсного интервала у больных обеих групп. В то же время показатель ADAMTS13:AC во всех точках исследования был статистически значимо выше у больных ИИ по сравнению с группой больных ОИМ, а показатель ADAMTS13:AB, наоборот, в группе больных ОИМ был статистически значимо выше во всех точках исследования при сравнении с таковым для группы больных ИИ.

Заключение. При исследовании двух патогенетических моделей тромбообразования установлено отсутствие взаимосвязи между показателем vWF:Ag и количественными или качественными характеристиками ADAMTS13. Увеличение показателя ADAMTS13:AB при ОИМ может рассматриваться как причина снижения показателя ADAMTS13:AC у этих больных.

Ключевые слова: активность ADAMTS13, антиген ADAMTS13, антитела к ADAMTS13, антиген фактора фон Виллебранда, острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Беляева Е.Л., Колосков А.В., Гуткин И.М., Филиппова О.И., Чернова Е.В., Курникова Е.А., Дорофеева Г.Б. Сравнение количественных и качественных характеристик системы «фактор фон Виллебранда — металлопротеаза ADAMTS13» у больных острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(3): 367–376. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-367-376>

COMPARISON OF QUANTITATIVE AND QUALITATIVE CHARACTERISTICS OF THE SYSTEM VON WILLEBRAND FACTOR – METALLOPROTEASE ADAMTS13 IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND ISCHEMIC STROKE

Beliaeva E. L.¹, Koloskov A. V.^{1*}, Gutkin I. M.², Philippova O. I.¹, Chernova E. V.¹, Kurnikova E. A.¹, Dorofeeva G. B.¹

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

²City Hospital No 26, 196247, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The hemostasis system plays a key role in the pathogenesis of cardiovascular diseases.

Aim — to evaluate changes in quantitative and qualitative characteristics of ADAMTS13 metalloprotease and von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) in patients with acute myocardial infarction (AMI) and ischemic stroke (IS).

Patients and methods. The study included 110 patients aged 42–95 years (median age — 64 years), of which: 65 patients with AMI aged 42–81 years (median age — 56 years) who had coronary artery thrombosis during angiography, as well as 45 patients with IS aged 40–95 years (median age — 70 years) with diagnosed cerebral artery thrombosis. All patients were tested for ADAMTS13 antigen, ADAMTS13 activity, antibodies to ADAMTS13 and vWF:Ag. Blood samples were obtained during angiography (arterial and venous blood) and 24 and 120 hours after angiography (venous blood).

Results. In the group of patients with AMI, an increase in the values of the vWF:Ag indicator was revealed, which went beyond the upper limit of the reference interval. In patients with IS, at the beginning of the study, this indicator was within the reference interval and was statistically significantly lower compared to patients with AMI but increased after 24 hours and peaked at 120 hours. When analyzing changes in the ADAMTS13:Ag indicator, it was found that it was statistically significantly higher at all points of the study in the group of patients with AMI, compared with the group of patients with IS, however, the values of this indicator did not go beyond the reference interval in patients of both groups. At the same time, the ADAMTS13:AC index at all points of the study was statistically significantly higher in patients with IS, compared with the group of patients with AMI, and the ADAMTS13:AB index. On the contrary, in the group of AMI patients, this indicator was statistically significantly higher in all points of the study when compared with that for the group of patients with IS.

Conclusion. The study of two pathogenetic models of thrombosis demonstrated the absence of a relationship between the vWF:Ag index and the quantitative or qualitative characteristics of the ADAMTS13 metalloprotease. At the same time, an increase in ADAMTS13:AB in AMI can be considered as the reason for the decrease in ADAMTS13:AC in these patients.

Keywords: ADAMTS13 activity, ADAMTS13 antigen, antibodies to ADAMTS13, von Willebrand factor antigen, acute myocardial infarction, ischemic stroke

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Beliaeva E.L., Koloskov A.V., Gutkin I.M., Philippova O.I., Chernova E.V., Kurnikova E.A., Dorofeeva G.B. Comparison of quantitative and qualitative characteristics of the system von Willebrand factor — metalloprotease ADAMTS13 in patients with acute myocardial infarction and ischemic stroke. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(3): 367–376 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-367-376>

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения в развитых странах. Распространение ССЗ в мире заставило во второй половине XX в. говорить об эпидемии ССЗ, что отражает сегодняшнюю картину. В настоящее время смертность от ССЗ занимает лидирующие позиции в мире, ни одна другая причина не приводит к такому количеству смертей, как ССЗ. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. от ССЗ умерли 17,9 млн человек, что составило 31 % всех случаев смерти в мире, 85 % этих смертей произошло в результате инфаркта и инсульта [1].

Система гемостаза играет ключевую роль в патогенезе ССЗ, что подтверждено в многочисленных исследованиях. Воздействие на систему гемостаза является основной позицией при консервативном лечении ССЗ. Рассматривая процесс тромбообразования как сложнейшую многокомпонентную системную реакцию организма, зависящую от огромного количества факторов, интерес представляет их взаимодействие. В последние десятилетия ведется изучение физиологического и патологического взаимодействия между металлопротеазой A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) и фактором фон Виллебранда (vWF) на различных клинических моделях. Обсуждаются гипотезы о наличии взаимосвязи между локализацией тромбоза и показателями ADAMTS13 и vWF [2–5]. Высказано предположение, что если значимый дефицит ADAMTS13 лежит в основе тромбообразования при тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуре, то умеренный недостаток ADAMTS13 может рассматриваться в качестве фактора риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) и ишемического инсульта (ИИ) [6]. Дисбаланс в плазме крови в виде низкой активности ADAMTS13 и высокой концентрации vWF может predisполагать к ССЗ, в частности к ОИМ и ИИ [4, 5]. Однако конкретные механизмы, реализующие эту взаимосвязь, не определены. Кроме того, в большинстве исследований оценивали только одну характеристику ADAMTS13 — антиген ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag) или активность ADAMTS13 (ADAMTS13:AC) и не исследовали наличие антител к ADAMTS13 (ADAMTS13:AB). Представление о механизмах взаимодействия в системе vWF и ADAMTS13 может повлиять на понимание о функционировании свертывающей системы крови в целом [5, 7].

Цель настоящего исследования — оценить изменения количественных и качественных характеристик ADAMTS13 и антигена vWF (vWF:Ag) у больных ОИМ и ИИ.

Материалы и методы

Исследование выполнено с 05.04.2021 по 28.02.2022 на базе Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская больница № 26». В исследование включили 110 больных в возрасте 42–95 лет (медиана возраста — 64 года), получавших стационарное лечение в связи с ОИМ с элевацией сегмента ST на электрокардиограмме, верифицированным при выполнении коронарографии тромбозом коронарных артерий, а также больные ИИ, у которых при выполнении церебральной ангиографии был выявлен тромбоз интракраниальных отделов брахиоцефальных артерий. При включении в исследование все больные подписали добровольное информированное согласие. Получено положительное заключение локального этического комитета СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» (протокол № 1 от 25.02.2021).

Диагнозы ОИМ и ИИ были установлены на основании общепринятых клинических и лабораторно-инструментальных критериев, изложенных в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» [8] и «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» [9].

Для исключения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) выполняли исследования назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции. Критериями исключения, помимо выявления у больных COVID-19, было указание в анамнезе на ранее перенесенные тромбозы, кровотечения, которые требовали обращения за медицинской помощью, наличие злокачественных новообразований и системных заболеваний соединительной ткани.

Задачей исследования было изучить изменения показателей ADAMTS13:Ag, ADAMTS13:AC, ADAMTS13:AB и антигена vWF (vWF:Ag) на протяжении первых 5 сут. от момента установки диагноза у больных ОИМ, обусловленным тромбозом коронарных артерий, и у больных ИИ с тромбозом церебральных артерий. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

После выполнения, в соответствии с медицинскими показаниями, коронароангиографии или церебральной ангиографии, больные были разделены на две группы в зависимости от бассейна тромбоза: коронарный (ОИМ) или церебральный (ИИ).

В первую группу вошли 65 больных ОИМ в возрасте от 42 до 81 года (медиана возраста — 56 лет): 55 мужчин (84,6 %) и 10 женщин (15,4 %). Всем больным данной группы, по результатам коронарографии, были выполнены баллонная ангиопластика и стентирование симптом-связанной артерии. Фармакотерапию назначали с учетом показаний и противопоказаний к применению лекарственных средств [8], она носила персонифи-

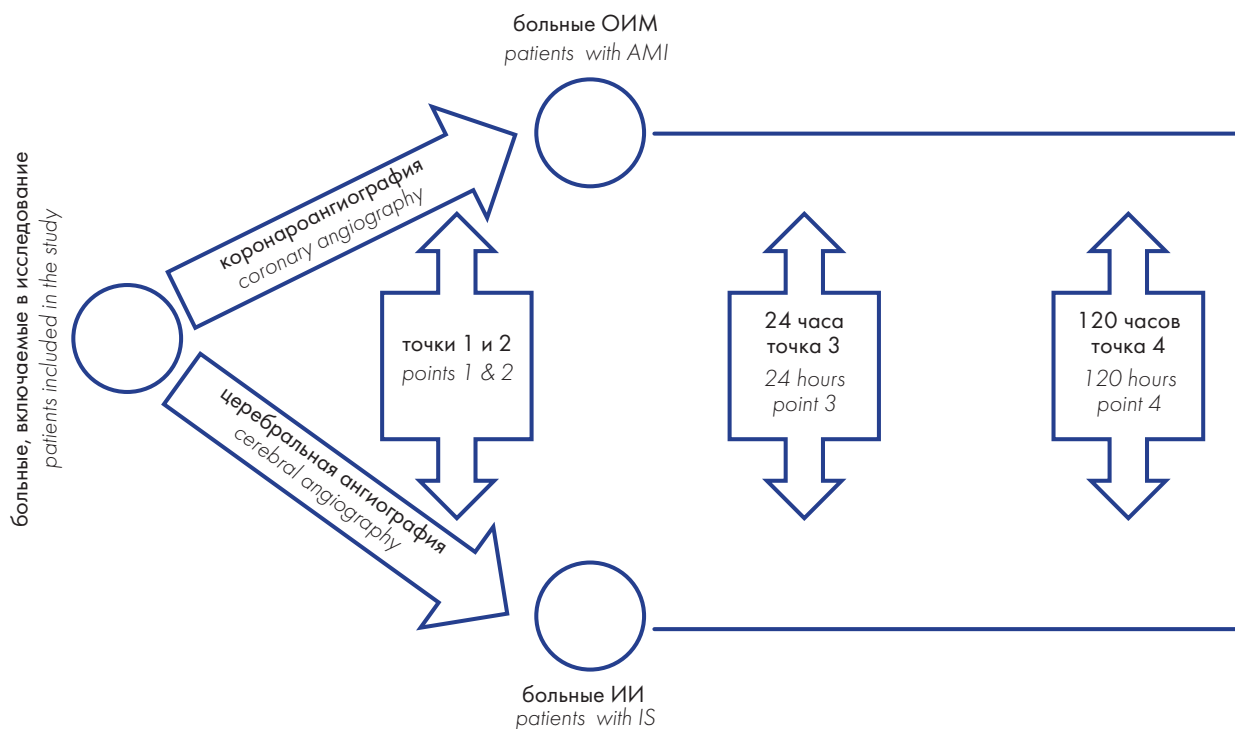


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design

цированный характер и включала антиангинальную, гипотензивную, гиполипидемическую (высокие дозы статинов), антитромботическую (ацетилсалициловая кислота, ингибиторы P2Y₁₂-, GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов, нефракционированный или низкомолекулярный гепарин), при необходимости — антиаритмическую терапию, инотропную и вазопрессорную поддержку, протезирование витальных функций.

Вторую группу составили 45 больных ИИ: 18 мужчин (40 %) и 27 женщин (60 %) в возрасте от 40 до 95 лет (медиана возраста — 70 лет). Все больные, включенные в группу, имели клинические и нейрорадиологические (ранние косвенные признаки церебральной ишемии по данным компьютерной томографии (КТ), КТ-перфузии, окклюзирующее поражение интракраниальных отделов брахиоцефальных артерий по данным КТ-ангиографии, признаки острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу на фоне окклюзии крупной церебральной артерии). Всем больным этой группы для восстановления кровотока была выполнена операция тромбэкстракции из интракраниальных отделов сонных артерий, направленная на восстановление кровотока в церебральных артериях. Фармакотерапию назначали с учетом показаний и противопоказаний к применению лекарственных средств [9], она носила персонализированный характер, включала гипотензивную, гиполипидемическую, антитромботическую (ацетилсалициловая кислота, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, низкомолекулярный гепарин с учетом выраженности неврологического дефицита), нейропротекторную те-

рапию, терапию, направленную на улучшение восстановления неврологических функций, при необходимости — протезирование витальных функций.

У всех больных, включенных в исследование, были определены следующие показатели: vWF:Ag, ADAMTS13:Ag, ADAMTS13:AC и ADAMTS13:AB. Исследовали образцы крови, отобранные в 4 точках исследования. Точка 1 — артериальная кровь, полученная при выполнении коронароангиографии у больных ОИМ и церебральной ангиографии у больных ИИ. Точка 2 — венозная кровь, полученная у этих же больных в этот же момент времени. Точки 3 и 4 — венозная кровь, полученная через 24 ч и 120 ч от момента выполнения коронарографии или церебральной ангиографии. Для исследования в пробирку с цитратом натрия 3,2 % забирали 5 мл крови и центрифугировали (лабораторная центрифуга «Beckman Coulter»). Полученную плазму (два идентичных образца по 1,0 мл) переносили в микроцентрифужные пробирки и замораживали при температуре –20 °C.

Количественную оценку vWF:Ag выполняли с использованием тест-системы «HemosiIL» на автоматическом анализаторе «ACL Elite Pro» (Instrumentation Laboratory, США). Количественный (ADAMTS13:Ag) и качественный (ADAMTS13:AC) показатели, а также ADAMTS13:AB исследовали иммуноферментным методом на анализаторе «Infinite®F50» (Tecan, Англия). В исследовании использовали реагенты фирмы «TECHNOZYM».

Для оценки полученных результатов использовали референсные интервалы, установленные производителем.

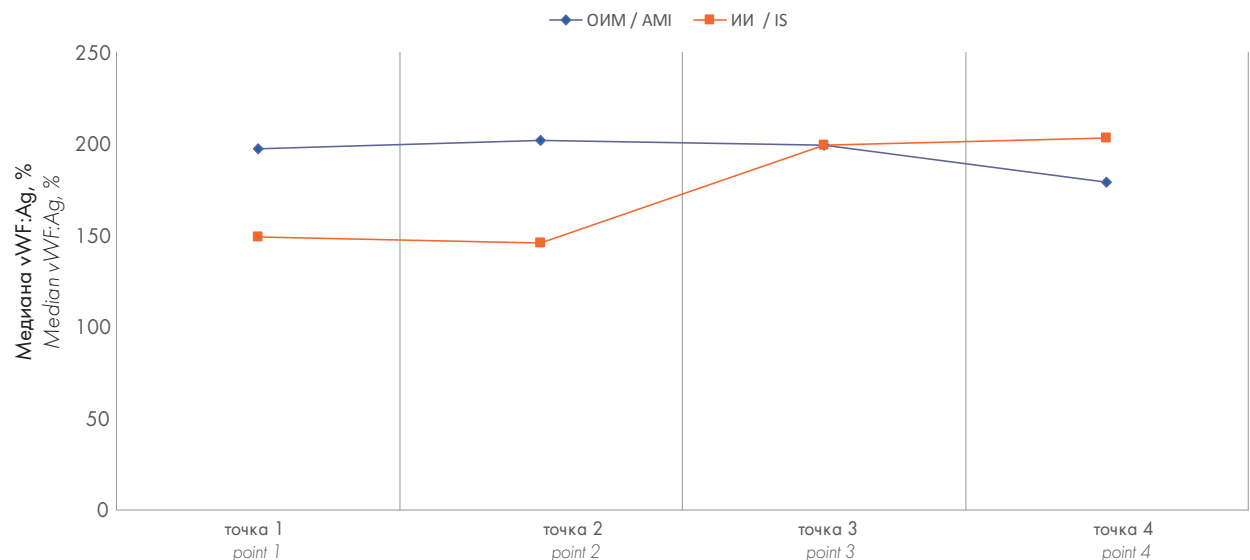


Рисунок 2. Изменения показателей vWF:Ag у больных ОИМ ($n = 65$) и больных ИИ ($n = 45$). Различия между сравниваемыми группами статистически значимы в точках исследования 1, 2 и 4 ($p = 0,017$; $p = 0,003$ и $p = 0,005$ соответственно)

Figure 2. Changes of vWF:Ag in patients with AMI ($n = 65$) and in patients with IS ($n = 45$). The differences between the two groups at points of the study 1, 2 and 4 are statistically significant ($p = 0.017$; $p = 0.003$ and $p = 0.005$ respectively)

лем лабораторных реагентов для применяемых методов исследования: vWF:Ag — 50–160 %; ADAMTS13:Ag — 0,41–1,41 МЕ/мл; ADAMTS13:AC — 0,4–1,3 МЕ/мл и ADAMTS13:AB — 0,1–12 МЕ/мл.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнили с применением 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 межквартильного интервала [МКИ].

Результаты

Медианы показателя vWF:Ag образцов артериальной и венозной крови, взятой при поступлении (точки исследования 1 и 2), не имели различий как в группе больных ОИМ, так и в группе больных ИИ (рис. 2).

При этом различия этих показателей при сравнении между двумя изучаемыми группами были статистически значимыми (197 % [132–240] и 202 % [142,3–256,9] против 149,3 % [128–193] и 146,3 % [124,8–201]; $p = 0,017$; $p = 0,003$ для точек исследования 1 и 2 соответственно). В группе больных ИИ медиана показателя vWF:Ag не выходила за верхнюю границу референсного интервала, в то время как в группе больных ОИМ — превышала ее. В точке исследования 3 (24 ч от момента выполнения ангиографии) в группе больных ИИ зарегистрировано статистически значимое, выходящее за верхнюю границу референсного интервала, увеличение медианы показателя vWF:Ag

($p = 0,008$ и $p = 0,019$, для точки 1 (149,3 % [128–193]) и точки 3 (199,8 % [144,5–230])); точки 2 (146,3 % [124,8–201]) и точки 3 (199,8 % [144,5–230]) соответственно), при этом различия при сравнении с показателем vWF:Ag в точке 3 для группы больных ОИМ не отмечалось. Данная закономерность для группы больных ИИ также имела место в точке исследования 4 (120 ч от момента выполнения ангиографии) ($p = 0,002$ для точек 1 (149,3 % [128–193]) и 4 (203,5 % [176,5–329,3]) и для точек 2 (146,3 % [124,8–201]) и 4 (203,5 % [176,5–329,3])). При этом показатель vWF:Ag для группы больных ОИМ в точке 4 (178,9 % [144,8–211,7]) был статистически значимо ниже ($p = 0,005$) по сравнению с таковым для группы больных ИИ (203,5 % [176,5–329,3]).

У больных ОИМ показатель ADAMTS13:Ag был статистически значимо выше в образцах артериальной крови (1,25 МЕ/мл [1,14–1,28] и 1,1 МЕ/мл [0,97–1,29] для точек 1 и 2 соответственно; $p = 0,031$). В группе больных ИИ такая закономерность не отмечалась. Медиана показателя ADAMTS13:Ag у больных ОИМ во всех точках исследования (1,25 [1,14–1,28]; 1,1 МЕ/мл [0,97–1,29]; 1,13 МЕ/мл [1,05–1,27]; 1,27 МЕ/мл [1,19–1,34]) была статистически значимо выше, при сравнении с аналогичными результатами у больных ИИ (0,96 МЕ/мл [0,86–1,09]; 1,01 [0,88–1,12]; 1,02 [0,89–1,14]; 1,01 [0,88–1,12]; $p = 0,001$; $p = 0,027$; $p = 0,003$; $p = 0,001$ соответственно) (рис. 3).

В то же время, показатель ADAMTS13:AC (рис. 4) во всех точках исследования был статистически значимо выше у больных ИИ, по сравнению с группой больных ОИМ: 1,36 МЕ/мл [0,96–1,56] и 0,99 МЕ/мл [0,85–1,2], $p = 0,01$; 1,46 МЕ/мл [1,12–1,67] и 1,08 МЕ/мл [0,98–1,46], $p = 0,003$; 1,47 МЕ/мл [1,21–1,67] и 1,12 МЕ/мл [0,94–1,33], $p = 0,001$; 1,46 МЕ/мл [1,24–1,68] и 1,11 МЕ/

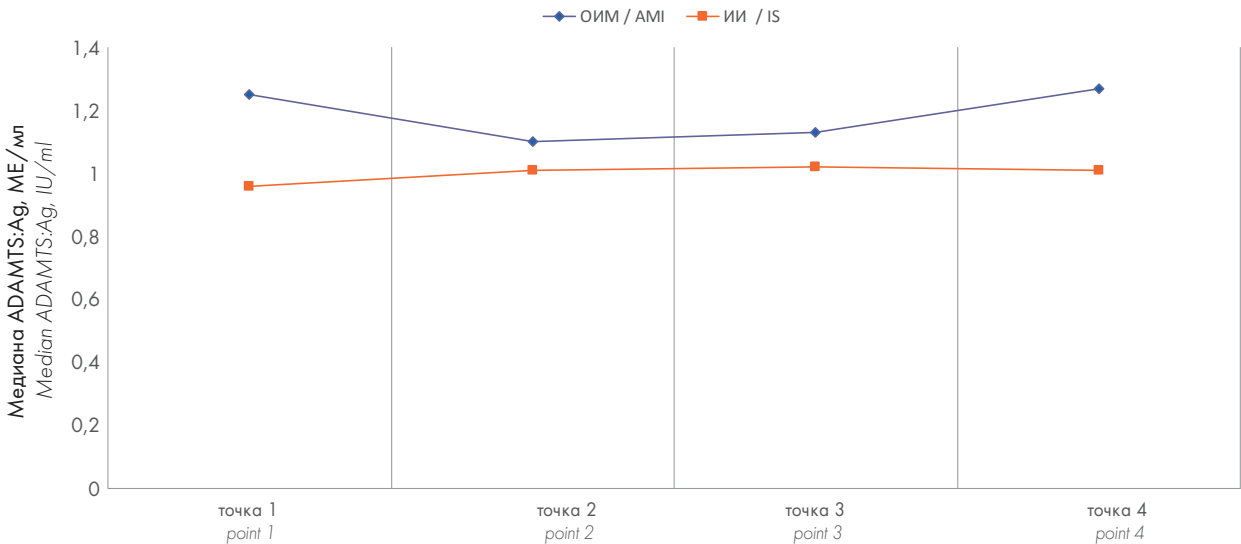


Рисунок 3. Изменения показателей ADAMTS13:Ag у больных ОИМ ($n = 65$) и больных ИИ ($n = 45$). Различия между сравниваемыми группами статистически значимы во всех точках исследования ($p = 0,001$; $p = 0,027$; $p = 0,003$ и $p = 0,001$ соответственно)
Figure 3. Changes of ADAMTS13:Ag in patients with AMI ($n = 65$) and in patients with IS ($n = 45$). The differences between the two groups at all points of the study are statistically significant ($p = 0.001$; $p = 0.027$; $p = 0.003$ and $p = 0.001$ respectively)

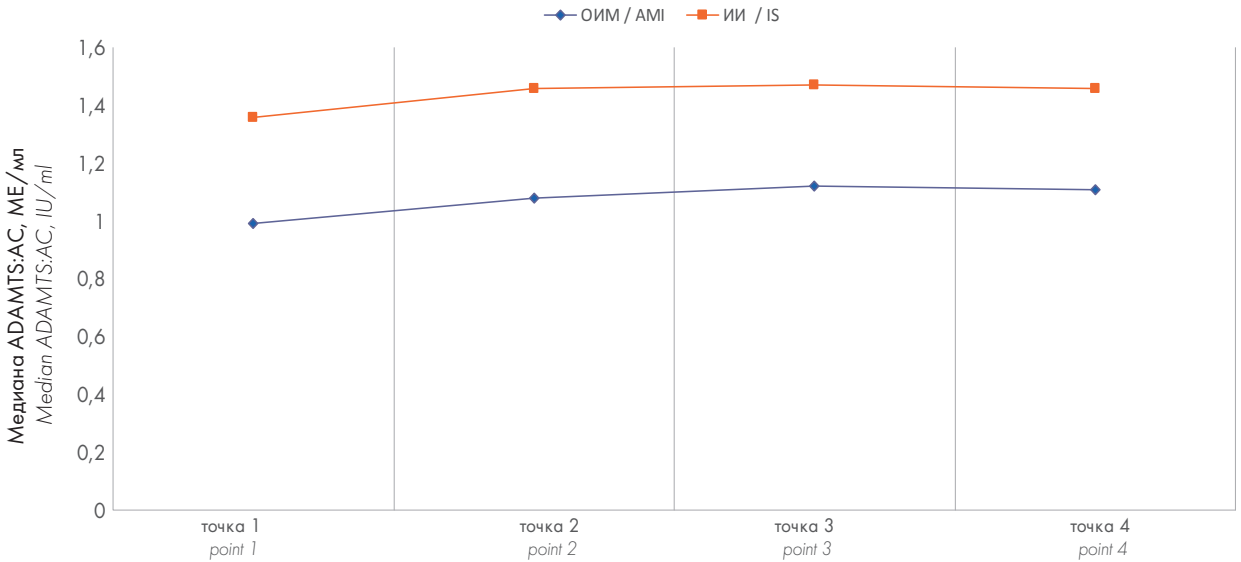


Рисунок 4. Изменения показателей ADAMTS13:AC у больных ОИМ ($n = 65$) и больных ИИ ($n = 45$). Различия между сравниваемыми группами статистически значимы во всех точках исследования ($p = 0,01$; $p = 0,003$; $p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно)
Figure 4. Changes of ADAMTS13:AC in patients with AMI ($n = 65$) and in patients with IS ($n = 45$). The differences between the two groups at all points of the study are statistically significant ($p = 0.01$; $p = 0.003$; $p = 0.001$ and $p = 0.001$ respectively)

Таблица 1. ADAMTS13:AC и частота встречаемости случаев с высокими значениями ADAMTS13:AC у больных ИИ и ОИМ
Table 1. ADAMTS13:AC and incidence of cases with high levels of ADAMTS13:AC in patients with IS and AMI

Группы больных Groups of patients	ADAMTS13:AC			
	точка 1 / point 1	точка 2 / point 2	точка 3 / point 3	точка 4 / point 4
Больные ИИ Patients with IS	$n = 23$ (51,1 %) 1,56 [1,47–1,65]	$n = 29$ (64,4 %) 1,59 [1,47–1,68]	$n = 27$ (60 %) 1,66 [1,54–1,75]	$n = 32$ (71,1 %) 1,63 [1,48–1,72]
Больные ОИМ Patients with AMI	$n = 13$ (23,1 %) 1,53 [1,31–1,82]	$n = 25$ (38,5 %) 1,54 [1,47–1,69]	$n = 20$ (30,8 %) 1,39 [1,35–1,50]	$n = 15$ (23,1 %) 1,70 [1,32–1,77]
p	$p = 0,65$	$p = 0,34$	$p = 0,006$	$p = 0,99$

Таблица 2. vWF:Ag у больных ИИ и ОИМ со значениями ADAMTS13:AC выше верхних референсных значений 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
Больные ИИ с высокими значениями ADAMTS13:AC Patients with IS with high values of ADAMTS13:AC	n = 23 166,6 [120,5–189,9]	n = 29 145,3 [124,8–182,4]	n = 27 184,1 [136,1–208,4]	n = 32 199,1 [176,6–287]
Больные ИИ с нормальными значениями ADAMTS13:AC Patients with IS with normal values of ADAMTS13:AC	n = 22 142,5 [130,8–183]	n = 16 173,6 [129,3–210,9]	n = 18 205,6 [186,6–236]	n = 13 303 [197,7–336]
p	p = 0,69	p = 0,34	p = 0,1	p = 0,19
Больные ОИМ с высокими значениями ADAMTS13:AC Patients with AMI with high values of ADAMTS13:AC	n = 13 293,7 [238–349,4]	n = 25 180,1 [123,7–219,5]	n = 20 197,5 [177,8–200,5]	n = 15 142,8 [130,1–177,9]
Больные ОИМ с нормальными значениями ADAMTS13:AC Patients with AMI with normal values of ADAMTS13:AC	n = 42 189,9 [111,1–221,5]	n = 40 217,8 [171,8–256,5]	n = 45 241,7 [158,5–242,7]	n = 15 182,8 [145,1–239,3]
p	p = 0,81	p = 0,18	p = 0,07	p = 0,04

Таблица 3. Частота встречаемости случаев с высоким уровнем активности ADAMTS13:AB в группах больных ИИ и ОИМ**Table 3.** The incidence of cases with a high level of ADAMTS13:AB activity in groups of patients with IS and AMI

Группы больных Groups of patients	ADAMTS13:AB			
	точка 1 / point 1	точка 2 / point 2	точка 3 / point 3	точка 4 / point 4
Больные ИИ Patients with IS	n = 5 (11,1 %)	n = 3 (6,7 %)	n = 2 (4,4 %)	n = 3 (6,7 %)
Больные ОИМ Patients with AMI	n = 15 (23,1 %)	n = 20 (30,8 %)	n = 15 (23,1 %)	n = 10 (15,4 %)

мл [0,89–1,23], $p = 0,001$ для точек 1, 2, 3 и 4 соответственно. Кроме того, у ряда больных из обеих групп показатель ADAMTS13:AC выходил за пределы верхнего референсного уровня. Как видно из данных, представленных в таблице 1, в группе больных ИИ повышение значений ADAMTS13:AC во всех контрольных точках исследования обнаружено более чем у половины больных, в то время как у больных ОИМ это явление встречалось реже. При этом медиана показателя ADAMTS13:AC, рассчитанная для подгруппы больных ИИ, и повышенным значением ADAMTS13:AC, была статистически значимо больше, при сравнении с аналогичным показателем для подгруппы больных ОИМ и повышенным значением ADAMTS13:AC.

Кроме того, в группе больных ОИМ отмечено статистически значимое увеличение медианы показателя ADAMTS13:Ag в точке исследования 4 по сравнению с точками исследования 2 и 3 (1,27 МЕ/мл [1,19–1,34] против 1,1 МЕ/мл [0,97–1,29] и 1,13 МЕ/мл [1,05–1,27]; $p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно).

При сопоставлении показателей vWF:Ag в группах больных ИИ и ОИМ, разделенные на подгруппы с высокими и нормальными значениями ADAMTS13:AC

(табл. 2), значимых различий не выявлено, за исключением точки 4 у больных ОИМ.

При исследовании показателя ADAMTS13:AB выявлены следующие закономерности (рис. 5): медиана показателя ADAMTS13:AB в группе больных ОИМ была значимо больше во всех точках исследования при сравнении с таковой для группы больных ИИ (3,72 МЕ/мл [3,04–10,2] против 2,89 МЕ/мл [1,47–5,92], $p = 0,005$; 4,21 МЕ/мл [2,83–15,47] против 2,6 МЕ/мл [1,46–5,21], $p = 0,001$; 4,08 МЕ/мл [2,29–11,4] против 2,08 МЕ/мл [1,46–4,56], $p = 0,001$; 4,73 МЕ/мл [3,37–10,7] против 3,76 МЕ/мл [1,85–5,28], $p = 0,001$; для точек 1, 2, 3 и 4 соответственно). У ряда больных из обеих исследуемых групп значения показателя ADAMTS13:AB находились выше верхней референсной границы, при этом данное явление чаще отмечалось у больных ОИМ (табл. 3).

Обсуждение

В группе больных ОИМ выявлено увеличение значения vWF:Ag, выходявшее за верхнюю границу референсного интервала (рис. 2), что являлось ожидаемым результатом [10]. В то время как у больных ИИ этот показатель был значимо ниже в точках 1

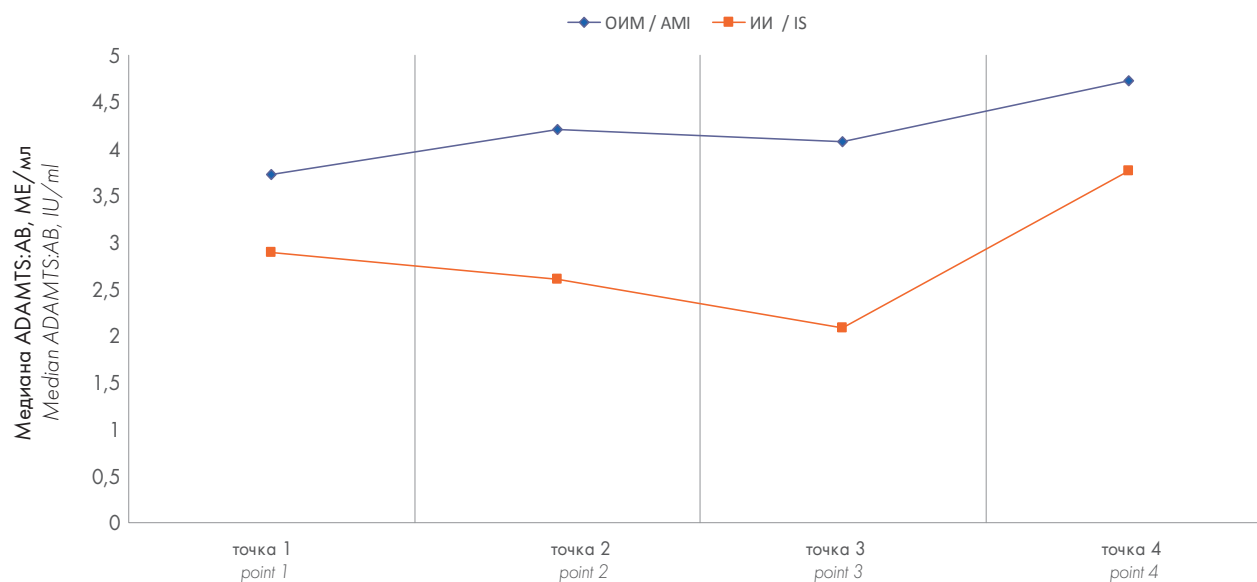


Рисунок 5. Изменения показателей ADAMTS13:AB у больных ОИМ ($n = 65$) и больных ИИ ($n = 45$). Различия между сравниваемыми группами статистически значимы во всех точках исследования ($p = 0,005$; $p = 0,001$; $p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно)

Figure 5. Changes of ADAMTS13:AB in patients with AMI ($n = 65$) and in patients with IS ($n = 45$). The differences between the two groups at all points of the study are statistically significant ($p = 0.005$; $p = 0.001$; $p = 0.001$ and $p = 0.001$ respectively)

и 2, при сравнении с группой больных ОИМ, и только через сутки (точка 3) значение vWF:Ag у больных ИИ значимо увеличивалось, достигая максимума в точке исследования 4 и значимо превышало аналогичный показатель у больных ОИМ. Выявленное в настоящем исследовании отсутствие значимого увеличения показателей vWF:Ag у больных ИИ позволяет предположить, что повышение значения vWF:Ag в большей степени отражает реакцию организма на стресс и, в меньшей степени, — процесс тромбообразования.

Несмотря на более низкие значения показателя vWF:Ag в группе больных ИИ по сравнению с аналогичным показателем у больных ОИМ в точках исследования 1 и 2, медиана показателя ADAMTS13:AC в группе больных ИИ была статистически значимо выше, по сравнению с больными ОИМ, и это различие было значимо во всех четырех точках исследования. При этом, несмотря на преобладание в группе больных ИИ больных с показателями ADAMTS13:AC, выходящими за верхнюю границу референсного интервала (табл. 2), отсутствовали статистически значимые различия между показателями vWF:Ag при сравнении подгрупп больных с высокими и нормальными значениями ADAMTS13:AC как в группе больных ИИ, так и в большинстве точек исследования у больных ОИМ (исключение — точка 4). Полученные результаты подтверждают ранее высказанную концепцию о том, что для активации ADAMTS13 необходимо взаимодействие с конформационно-активной (нитевидной) формой молекулы vWF, а собственно увеличение концентрации vWF:Ag не является достаточным стимулом для активации ADAMTS13 [7, 10].

При анализе изменений показателя ADAMTS13:Ag установлено, что он был значимо больше во всех точ-

ках исследования у больных ОИМ по сравнению с больными ИИ, однако значения данного показателя не выходили за пределы референсного интервала у больных обеих групп (рис. 3). Это свидетельствует о том, что активность ADAMTS13 является более значимой характеристикой этого фермента в реализации механизма, противостоящего процессу образования тромба. Однако пока остается неясным, почему при исследовании двух клинических моделей обнаружены различия в величинах активности ADAMTS13 и концентрации ADAMTS13:Ag, и имеют ли данные различия какую-либо взаимосвязь с локализацией тромбоза.

При тромботической тромбоцитопенической пурпуре у взрослых больных имеет место значительное снижение ADAMTS13:AC вследствие действия специфических антител, фиксирующихся, главным образом, на спейсормом домене ADAMTS13 и блокирующих протеолитическую функцию металлопротеазы по отношению к vWF [7]. В этой связи вызывает интерес обнаруженное в настоящем исследовании статистически значимое увеличение показателя ADAMTS13:AB во всех точках наблюдения в группе больных ОИМ по сравнению с аналогичными показателями у больных ИИ (рис. 5). Более того, у больных ОИМ показатель ADAMTS13:AB чаще, чем у больных ИИ, выходил за верхнюю границу референсного интервала (табл. 3).

Можно предположить, что именно более высокие значения ADAMTS13:AB у больных ОИМ являются причиной снижения показателя ADAMTS13:AC в этой группе. Механизм выработки анти-ADAMTS13 антител в настоящее время остается неясным [7]. Ранее обсуждалось [11], что для продукции антител, направленных против ADAMTS13, необходимо кон-

формационное изменение этого фермента, открывающее скрытые (криптические) эпитопы. Для этого требуется более или менее длительное взаимодействие ADAMTS13 со своим специфическим субстратом — vWF, причем находящимся в активной, нитевидной конформации. Можно высказать предположение, что чем дольше существует протромботическая ситуация, например, воспалительная реакция, значительное атеросклеротическое поражение стенок сосудов, тем чаще осуществляются конформационные переходы мультимеров vWF в открытую конформацию вследствие фиксации к поверхности измененного эндотелия и/или атеросклеротической бляшке и дальнейшего раскручивания под влиянием силы сдвига крови, с последующей активацией ADAMTS13, которая, в свою очередь, переходит в открытую конформацию и об-

нажает криптические эпитопы, служащие триггером для выработки антител.

Таким образом, при исследовании двух патогенетических моделей тромбообразования, различающихся, в том числе, по локализации тромбоза, продемонстрировано, что изменения показателя vWF:Ag в данных группах больных не находятся в видимой взаимосвязи с количественными и качественными характеристиками ADAMTS13. В то же время, увеличение показателя ADAMTS13:AB отмечалось с большей частотой у больных ОИМ по сравнению с больными ИИ. Представляется логичным предположить, что более высокая концентрация антител к ADAMTS13 у больных ОИМ может рассматриваться как причина уменьшения активности показателя ADAMTS13:AC у этой группы больных.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. 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.
3. 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.
4. Crawley J.T., Lane D.A., Woodward M., et al. Evidence that high von Willebrand factor and low ADAMTS13 levels independently increase the risk of a non-fatal heart attack. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4): 583–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02902.x.
5. Sonneveld M.A.H., de Maat M.P.M., Portegies M.L.P., et al. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood.* 2015; 126(25): 2739–46. DOI: 10.1182/blood-2015-05-643338.
6. Zheng X.L. Structure-function and regulation of ADAMTS13 protease. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(0 1): 11–23. DOI: 10.1111/jth.12221.
7. 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.
8. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». М.; 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/157_4
9. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». М.; 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2
10. 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.
11. Verbij F.C., Turksma A.W., de Heij F., et al. CD4+ T cells from patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura recognize CUB2 domain-derived peptides. *Blood.* 2016; 127(12): 1606–9. DOI: 10.1182/blood-2015-10-668053.

References

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (In Russian).
2. 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.
3. 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.
4. Crawley J.T., Lane D.A., Woodward M., et al. Evidence that high von Willebrand factor and low ADAMTS13 levels independently increase the risk of a non-fatal heart attack. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4): 583–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02902.x.
5. Sonneveld M.A.H., de Maat M.P.M., Portegies M.L.P., et al. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood.* 2015; 126(25): 2739–46. DOI: 10.1182/blood-2015-05-643338.
6. Zheng X.L. Structure-function and regulation of ADAMTS13 protease. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(0 1): 11–23. DOI: 10.1111/jth.12221.
7. Koloskov A.V., Mangushlo A.A. Metalloprotease ADAMTS13. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2019; 64(4): 471–82. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482. (In Russian).
8. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Acute myocardial infarction with an elevation of the ST segment of the electrocardiogram”. Moscow; 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/157_4. (In Russian).
9. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults”. Moscow; 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2. (In Russian).
10. 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.
11. Verbij F.C., Turksma A.W., de Heij F., et al. CD4+ T cells from patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura recognize CUB2 domain-derived peptides. *Blood.* 2016; 127(12): 1606–9. DOI: 10.1182/blood-2015-10-668053.

Информация об авторах

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>

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>

Гуткин Игорь Михайлович, заведующий отделением кардиореанимации, СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»,
e-mail: gutkin91@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-5385>

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: milidocor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

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

Курникова Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Kurnikovaelena221281@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6405-1646>

Дорофеева Гулистан Бешимовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dorofeevagb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6079-6272>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 11.05.2022

Принята в печать: 29.08.2022

Information about the authors

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>

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>

Igor M. Gutkin, Head of the Department of Cardioreanimation, St. Petersburg City Hospital No 26,
e-mail: gutkin91@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-5385>

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: milidocor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

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

Elena A. Kurnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: Kurnikovaelena221281@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6405-1646>

Gulistan B. Dorofeeva, Professor of Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: dorofeevagb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6079-6272>

* Corresponding author

Received 11.05.2022

Accepted 29.08.2022