

Алексеева И. В.¹, Уразгильдеева С. А.²

¹ Курортная кардиологическая клиника «Черная Речка», Санкт-Петербург, Россия

² Научно-клинический и образовательный Центр «Кардиология» медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

Обзорная статья посвящена описанию участия фактора фон Виллебранда (ФВ), играющего важную роль в тромбообразовании при повреждении сосудов, в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, обусловленной атеросклерозом. Избыточное образование и дисфункция ФВ, приводящие к внутрисосудистому тромбозу, способствует развитию дисфункции эндотелия, сосудистого воспаления, и, как следствие, инициации и прогрессированию атеросклероза. В обзоре представлена информация, основанная на анализе полнотекстовых публикаций в сервисе PubMed, содержащих данные о роли ФВ в развитии атеросклероза и его осложнений, а также о потенциальных возможностях влияния на этот показатель.

Ключевые слова Фактор фон Виллебранда; тромбоз; дисфункции эндотелия; сосудистое воспаление; атеросклероз

Для цитирования Alekseeva I.V., Urazgildeeva S.A. Functional heterogeneity of the von Willebrand factor: pathogenetic significance and practical aspects of use in cardiology. *Kardiologiia*. 2022;62(7):54–60. [Russian: Алексеева И.В., Уразгильдеева С.А. Функциональная гетерогенность фактора фон Виллебранда: патогенетическое значение и практические аспекты использования в кардиологии. *Кардиология*. 2022;62(7):54–60]

Автор для переписки Уразгильдеева Сорейя Асафовна; E-mail: docsau64@yandex.ru

Введение

Общепринятая тактика первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (АССЗ), основанная на пропаганде здорового образа жизни, достижениях лекарственной терапии и хирургического лечения, привела к существенному снижению числа неблагоприятных сердечно-сосудистых (СС) событий и связанной с ними смертности в развитых странах мира. В то же время не может не настораживать тот факт, что в отличие от тенденции к снижению частоты ССЗ у лиц более старших возрастных групп, среди молодых людей (в возрасте до 50 лет) распространенность этой патологии за тот же период времени либо оставалась стабильно высокой, либо возрастала [1, 2].

При этом необходимо отметить, что СС события происходят даже у пациентов, получающих оптимальную медицинскую помощь. Именно поэтому оправдан поиск новых и дополнительных маркеров СС риска, которые могут модифицировать подходы к профилактике СС осложнений (ССО), особенно у лиц молодого возраста. В качестве одного из таких показателей может выступать повышенный уровень фактора фон Виллебранда (ФВ), который играет важную роль в тромбообразовании при повреждении сосудов. Избыточное образование и дисфункция ФВ, приводящие к внутрисосудистому тромбозу, способствует, кроме того, по мнению некоторых авторов, развитию эндотелиальной дисфункции, со-

судистого воспаления, инициации и прогрессированию атеросклероза [3–5].

В настоящем обзоре представлена информация, основанная на анализе полнотекстовых публикаций базы данных PubMed за период с 1990 по декабрь 2020 г. по результатам поиска с использованием ключевых слов «von Willebrand factor, endothelium and atherosclerosis». В результате проведенного поиска было найдено 132 резюме статей. После проведения детального анализа на соответствие публикаций поставленным задачам 82 публикации было решено не включать в анализ в связи с отсутствием полного текста статьи или несоответствием предварительно разработанному плану обзора. Таким образом, было отобрано 50 полнотекстовых статей: 1 мета-анализ, 19 обзоров и 30 результатов оригинальных исследований. Кроме того, в обзор включены результаты 4 более ранних работ, содержащих важные базовые сведения о ФВ и данные, относящиеся к участию ФВ в развитии атеросклероза и его осложнений. Использование этих публикаций позволило более полно осветить роль ФВ в развитии сердечно-сосудистой патологии, обусловленной атеросклерозом.

Роль ФВ во внутрисосудистом тромбообразовании

Впервые заболевание, вызванное дефицитом ФВ, было описано в 1926 году профессором Эриком Адольфом фон Виллебрандом (Erik Adolf von Willebrand), который выявил новую форму наследственного кровотокащего диа-

теза у близких родственников в одной из семей на Аландских островах Финляндии [6]. Заболевание характеризуется возникновением эпизодических кровотечений за счет дисфункции тромбоцитов и связано с врожденным дефицитом ФВ.

ФВ – мультимерный плазменный гликопротеин, необходимый для осуществления нормального гемостаза при повреждении сосудов. ФВ синтезируется в мегакариоцитах и клетках эндотелия в виде крупных полимеров, содержащих четыре повторяющиеся субъединицы или домена [5, 7, 8]. Мультимеризация ФВ – это сложный многоступенчатый процесс: мономеры ФВ сначала димеризуются в эндоплазматическом ретикулуме, образуя про-ФВ, затем соединяются в зрелые мультимеры в аппарате Гольджи. Зрелые мультимеры ФВ хранятся в тельцах Вейбеля-Паладе (Weibel-Palade) в эндотелиальных клетках и α -гранулах мегакариоцитов и тромбоцитов. В процессе эндопротеолитической трансформации про-ФВ, кроме зрелого ФВ, образуется также его пропептид (ФВ-Аг II), играющий роль в модуляции воспалительных процессов [9, 10].

При стимуляции клеток эндотелия в случае повреждения ткани и воспалительной реакции тельца Вейбеля-Паладе транслицируются на плазматическую мембрану клетки, а зрелый ФВ и ФВ-Аг II совместно секретируются. ФВ контролирует адгезию и агрегацию тромбоцитов в местах повреждения сосудов и участвует в тромбоцит-тромбоцитарном взаимодействии через связывание гликопротеина IIb/IIIa. Кроме того, ФВ действует как белок-шаперон для фактора свертывания VIII, обеспечивая его стабильность и функционирование в процессе образования фибрина [7]. Сверхбольшие мультимеры ФВ чрезвычайно реактивны и гиперадгезивны, при взаимодействии с тромбоцитами вызывают их спонтанную адгезию/агрегацию. Самые большие мультимеры ФВ, содержащиеся в гранулах для хранения, могут определяться в нормальной плазме только временно, например, после индукции секреции ФВ из эндотелиальных хранилищ [8]. В месте повреждения сосудов и воспаления физиологические секретagogи, такие как тромбин, фибрин и гистамин, могут вызывать высвобождение этих необычно больших, биологически активных мультимеров ФВ из тельца Вейбеля-Паладе [11]. Чтобы избежать накопления мультимеров ФВ, размер белка регулируется металлопротеазой ADAMTS13 (disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motif). ADAMTS13 связывается с доменом A2 и, действуя как ферментативные ножницы, расщепляет длинноцепочечные мультимеры, высвобождая мелкие, менее активные молекулы ФВ. В поврежденных сосудах, когда скорость сдвига (или величина градиента скорости движения слоев крови) низкая, ФВ циркулирует в шаровидной форме в виде «свернутой пружины». Адгезия тромбоцитов, опосредован-

ная ФВ, происходит наиболее интенсивно при высоких скоростях сдвига, т. е. в артериях и артериолах, а также в микроциркуляторном русле. При высоких скоростях сдвига шаровидный ФВ быстро разворачивается и удлиняется в длинноцепочечную молекулу, изменяя свой функциональный статус от неактивного до высокорективного [8].

Недавние исследования подтверждают гипотезу о том, что группа крови АВО оказывает количественное и качественное воздействие на ФВ, а также влияет на конкретные аспекты тромбообразования. Так, уровень ФВ в плазме крови здоровых лиц с группой крови О (I) примерно на 25% ниже, чем у здоровых носителей других групп крови. Кроме того, ФВ у лиц с группой крови О (I) демонстрирует повышенную восприимчивость к протеолиту ADAMTS13 и меньшую способность к взаимодействию с тромбоцитами [12].

ФВ и воспаление

Предположение о том, что ФВ может выступать в качестве одного из белков острой фазы воспаления, было выдвинуто рядом исследователей достаточно давно. Ассоциация повышенного уровня ФВ с воспалением и повреждением эндотелия наблюдалась при гломерулонефрите, артериите, диабете и сепсисе [6]. Так, В. Е. Pottinger et al. выявили повышение уровня ФВ у 19 пациентов с острыми инфекционными заболеваниями бактериального, вирусного или паразитарного происхождения [13].

Воспаление – это сложный биологический ответ на повреждающее воздействие, начинающийся с активации резидентных иммунных клеток, в первую очередь тканевых макрофагов, и высвобождения медиаторов воспаления, таких как интерлейкин 1 (IL-1) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Эти цитокины связывают рецепторы и активируют эндотелиальные клетки, вследствие чего из тельца Вейбеля-Паладе высвобождается ФВ и Р-селектин, действующий как молекула клеточной адгезии и принимающий активное участие в процессе миграции лейкоцитов в участок повреждения. В кровотоке ФВ также связывается с нейтрофилами в составе нейтрофильных внеклеточных сетей (neutrophil extracellular networks или NETs) и медиаторами воспаления, высвобождаемыми активированными нейтрофилами. В результате сеть, в которую попадают как тромбоциты, так и лейкоциты, способствует образованию тромбов, а также поддержанию воспаления, в том числе и асептического, развивающегося при таких метаболических нарушениях, как ожирение или диабет [8]. При этом у пациентов с системным воспалением наблюдается снижение активности ADAMTS13 [14], то есть воспаление может потенциально активировать тромбоз, вызывая выраженный дисбаланс между ФВ и ADAMTS13.

ФВ также активирует систему комплемента, участвующего в патогенезе воспалительных и тромботических нарушений, а том числе при аутоиммунных заболеваниях [8]. Недавно были получены данные, свидетельствующие о том, что ФВ может способствовать активации комплемента по альтернативному пути [15]. Кроме того, некоторые белки поздних стадий каскада комплемента могут напрямую активировать протромбиназный комплекс, катализирующий превращение протромбина в тромбин. Так, в экспериментальных моделях, созданных из эндотелиальных клеток почечной вены человека, было обнаружено, что компоненты системы комплемента прикрепляются к длинноцепочечным молекулам (или так называемым «струнам») ФВ на поверхности эндотелия и способствуют каскадной активации белков свертывающей системы [16]. При тромботических микроангиопатиях дефицит ADAMTS13 связан с аномальной активацией комплемента [17]. Известно, что у многих пациентов во время воспалительных заболеваний, чаще всего инфекционной природы, могут возникать сходные проявления [18]. С этой точки зрения, как дефицит ADAMTS13, так и сами воспалительные стимулы могут увеличивать концентрацию сверхкрупных комплексов ФВ на поверхности эндотелиальных клеток и, в свою очередь, вызывать активацию комплемента с неконтролируемым синтезом анафилатоксинов/мембраноатакующего комплекса (МАК), что усугубляет повреждение тканей [16, 17, 19].

ФВ и дисфункция эндотелия

Более тридцати лет назад Вонен В. и его коллеги опубликовали отчет о повышенном уровне плазменного ФВ у пациентов с артериитом, диабетом и сепсисом. Они пришли к выводу, что повышенные уровни этой молекулы указывают на повреждение эндотелия и, возможно, могут быть фактором, способствующим тромбозу при артериальных заболеваниях [20]. На процесс прикрепления тромбоцитов к эндотелию влияют силы отталкивания, обусловленные электроотрицательным зарядом как мембран тромбоцитов, так и эндотелиальных клеток. Важен также синтез и высвобождение ингибиторов активации тромбоцитов простаглицина (PGI₂) и оксида азота (NO), которые могут действовать локально на тромбоциты, находящиеся вблизи стенки сосуда. Кроме того, существуют вещества, экспрессируемые на поверхности эндотелиальных клеток, способные снижать интенсивность активации тромбоцитов за счет удаления потенциальных агонистов. Например, АДФ-азы разрушают аденозиндифосфат, гепарансульфат участвует в инактивации тромбина, а тромбомодулин индуцирует изменение субстратной специфичности тромбина, делая его неспособным стимулировать тромбоциты [21–23]. С другой стороны, дисфункция эндотелия может создавать условия для адгезии тромбоцитов даже без воздействия дополнительных стиму-

лов. Мембраны эндотелиальных клеток содержат несколько рецепторов адгезии: интегрины, кадгерины, молекулы клеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов и селектины, присутствующие также на мембранах тромбоцитов (за исключением кадгеринов) [24–26]. Уровни экспрессии этих рецепторов могут значительно варьировать при активации или стимуляции клеток [21, 27].

В 2006 г. U. M. Vichert в своем обзоре, освещающем роль ФВ в качестве маркера эндотелиальной дисфункции, обобщил представления о секреции и катаболизме ФВ в культивируемых клетках, а также особенности регуляции уровней ФВ в плазме. В статье подробно обсуждаются экспериментальные и эпидемиологические данные, связывающие уровни ФВ в плазме с атеросклерозом и СС событиями в связи с другими традиционными или новыми факторами СС риска [28]. Автор приводит сведения о том, что вазоактивные гормоны, такие как адреналин и вазопрессин, а также его аналог десмопрессин, резко повышают уровень ФВ в плазме крови за счет экзоцитоза из клеток эндотелия. Другие факторы, такие как гипоксия и напряжение сдвига, также могут индуцировать секрецию ФВ из культивируемых эндотелиальных клеток [29, 30], а цитокины TNF-α, IL-8 и IL-6 потенцируют высвобождение ФВ [8, 30]. NO – один из наиболее мощных эндогенных вазодилататоров, стимулирующий продолжительную релаксацию сосудов, оказывает ингибирующее действие на высвобождение ФВ из клеток эндотелия [29]. Гормон инсулин, который активирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), также является возможным ингибитором секреции ФВ [31]. Таким образом, по мнению некоторых исследователей, эндотелиальная дисфункция представляет собой некий фон, который связывает ФВ, воспаление и тромбоз.

Участие ФВ в патогенезе атеросклероза

Одним из важнейших аспектов взаимодействия тромбоцитов и эндотелиальных клеток является возможность их влияния на инициацию и прогрессирование атеросклероза. Причем это влияние может быть реализовано, в числе прочих, и через гиперпродукцию ФВ. Однако участие ФВ в атерогенезе до сих пор полностью не доказано [32]. Так, было установлено, что в эндотелиальных клетках атеросклеротического поражения у экспериментальных животных наблюдается высокая концентрация телец Вайбеля–Паладе, содержащих ФВ, а окисленные липопротеины низкой плотности и высокое напряжение сдвига – два фактора, участвующие в атерогенезе, могут индуцировать экзоцитоз телец Вайбеля–Паладе и выброс ФВ и P-селектина в плазму [30, 33, 34].

В экспериментальных работах G. Theilmeier et al., изучалось влияние гиперхолестеринемии (ГХС) на эндотелиально-тромбоцитарное взаимодействие у лаборатор-

ных животных. Пути иммобилизации тромбоцитов человека были подробно описаны в ходе перфузионных исследований *in vitro*. *In vitro* связывание тромбоцитов, в основном было, опосредовано тромбоцитарным GPIIb. Авторы исследования считают, что ГХС приводит к рекрутированию тромбоцитов через ФВ, GPIIb альфа и Р-селектин в места, подверженные поражению, прежде чем сами повреждения будут обнаружены [35].

Еще в 70-х годах прошлого века V. Fuster et al. наблюдали отсутствие атеросклероза аорты у гомозиготных свиней с удаленным с помощью методики «gene knockout» геном ФВ (ФВ (-/-)). В то же время у свиней с ФВ (+/+), содержащихся в тех же условиях, определялись выраженные атеросклеротические изменения аорты [34]. В 2001 году N. Methia et al. продемонстрировали, что ранние атеросклеротические поражения, жировые полосы и фиброзные бляшки, образовавшиеся в синусе аорты ФВ (-/-) мышей, были меньше и содержали меньше макрофагов, чем таковые у ФВ (+/+) мышей [36]. В 2003 году F. Qin et al. доказали *in vitro*, в экспериментах на аорте мышей, что ФВ непосредственно, в прямой дозозависимой форме стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток – одного из основных компонентов атеросклеротических бляшек [37].

ADAMTS13 также косвенно модулирует атеросклероз путем расщепления сверхкрупных мультимеров ФВ, которые могут активно участвовать в рекрутировании макрофагов и нейтрофилов при воспалении бляшки, обладая потенциальным защитным действием на прогрессирование атеросклеротического поражения [38]. Также на животных моделях было обнаружено, что анти-ФВ агенты оказывают защитное действие в отношении атерогенеза [39]. Несколько более поздних исследований на мышях показывают, что ось ФВ/ADAMTS13 модулирует сосудистое воспаление в дополнение к тромбозу в экспериментальных моделях [40]. Несмотря на достаточное количество доказательств на животных моделях, однозначная защитная роль дефицита ФВ для развития атеросклероза у человека продемонстрирована не была. Результаты выполненных аутопсий показали, что даже пациенты с врожденным дефицитом ФВ типа 3, когда ФВ вообще не вырабатывается, не были полностью защищены от атеросклероза [41].

Данные о связи между ФВ и атерогенезом были недавно дополнены исследованиями взаимодействия между ФВ и липопротеидами высокой плотности (ЛВП). В работах D.W. Chung et al. было продемонстрировано, что ЛВП и его основной аполипопротеин АпоА-I могут оказывать

ATTR-КМП – ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

ВИНДАМЭКС® ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА МОЖЕТ ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТАМ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ С МЕНЬШЕЙ ЧАСТОТой ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ*

Виндамэкс® — первое и единственное лекарственное средство в России для лечения транстиретинового амилоидоза, обусловленного транстиретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП)^{1,3}

Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших Тафамидис, была сопоставима с частотой в группе плацебо¹



Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше о диагностике и лечении ATTR-КМП



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ВИНДАМЭКС®. Международное непатентованное название: тафамидис. Форма выпуска*: капсулы 61 мг. 3 блистера по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия. Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний нервной системы. Показания к применению: Препарат Виндамэкс показан для лечения транстиретинового амилоидоза, обусловленного транстиретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП). Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Особые указания¹: Женщинам, способным к деторождению, следует использовать надежные методы контрацепции в период приема тафамидиса и продолжить применение надежного метода контрацепции на протяжении 1 месяца после прекращения приема тафамидиса. Тафамидис следует добавлять к стандарту оказания медицинской помощи для пациентов с транстиретиновым амилоидозом. Врачам следует проводить наблюдение за пациентами и продолжать оценивать потребность пациента в ином лечении, включая необходимость трансплантации органа, как часть стандарта оказания медицинской помощи. В связи с отсутствием доступных данных в отношении применения тафамидиса при трансплантации органов, применение тафамидиса следует прекратить у пациентов, которым проводится трансплантация органа. Может возникать повышение показателей функциональных печеночных проб и снижение уровня тироксина. Этот лекарственный препарат содержит не более 44 мг сорбитола в каждой капсуле. Сорбитол является источником фруктозы. Следует учитывать аддитивный эффект принимаемых одновременно препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), а также потребление сорбитола (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбитола в лекарственных препаратах для перорального применения может повлиять на биодоступность других лекарственных препаратов для перорального применения при одновременном применении. Способ применения и дозы²: Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт оказания медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Если у пациента имеется специфический медицинский анамнез или признаки сердечной недостаточности или кардиомиопатии, этиологический диагноз должен устанавливаться врачом, обладающим знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией, для того, чтобы подтвердить ATTR-КМП и исключить AL-амилоидоз до начала приема тафамидиса при помощи соответствующих инструментов оценки, таких как сканирование с остеопоном радиофармацевтическими препаратами и анализы крови/мочи или гистологическое исследование биоптатов, а также генотипирование транстиретина (TTR) для того, чтобы охарактеризовать процесс как дикого типа или наследственный. Рекомендуемая доза препарата Виндамэкс составляет одну капсулу 61 мг тафамидиса внутрь один раз в сутки. Для приема внутрь. Капсулы следует глотать целиком, не измельчая и не разжевывая. Препарат Виндамэкс можно принимать в независимости от приема пищи. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглимина. Тафамидис и тафамидис метглимин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Применение Виндамэкса следует начинать как можно раньше в течение заболевания, когда клиническая польза в отношении прогрессирования заболевания может быть более очевидной. В то же время, если обусловленное амилоидом повреждение сердца является более выраженным, как в случае класса II по NYHA, решение о начале или продолжении терапии должно приниматься на усмотрение врача, обладающего знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Имеются ограниченные клинические данные у пациентов с классом IV по NYHA. Если после приема препарата возникает рвота, и в рвотных массах обнаруживается неповрежденная капсула Виндамэкса, то при возможности следует принять дополнительную дозу Виндамэкса. Если капсула не обнаружена, то нет необходимости принимать дополнительную дозу и следует вернуться к обычному режиму приема препарата на следующий день. Побочное действие: Резюме профиля безопасности. В данных по безопасности отражен уровень воздействия у 176 пациентов с ATTR-КМП, которые получали по 80 мг (которые принимались как 4 × 20 мг) тафамидиса метглимина ежедневно в 30-месячном плацебо контролируемом исследовании у пациентов с установленным диагнозом ATTR-КМП. Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших лечение с применением 80 мг тафамидиса метглимина, была сходной и сопоставимой с плацебо. О следующих нежелательных явлениях сообщалось чаще у пациентов, получавших лечение тафамидисом метглимином в дозе 80 мг, в сравнении с плацебо: метеоризм (8 пациентов (4,5%) в сравнении с 3 пациентами (1,7%)) и повышение значений функциональных печеночных проб (6 пациентов (3,4%) в сравнении с 2 пациентами (1,1%)). Причинно-следственная связь не была установлена. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглимина. Тафамидис и тафамидис метглимин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Данные по безопасности для тафамидиса 61 мг недоступны, так как эта лекарственная форма не оценивалась в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании фазы 3. Срок годности: 2 года. Не применять препарат по истечении срока годности. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: По рецепту. * - Полная информация по разделу приведена в полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Виндамэкс® ЛП-007319. 000 «Пфайзер Инновации», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С), Телефон: +7(495)287-5000, <https://www.pfizer.ru>

* - Виндамэкс® 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглимина. Тафамидис и тафамидис метглимин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг.
1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Виндамэкс ЛП-007319
3. [http://grf.mosmedinf.ru/grf_View_v2.aspx?routingid=33562727-e840-44c7-b38d-48d94b6bec8781=](http://grf.mosmedinf.ru/grf_View_v2.aspx?routingid=33562727-e840-44c7-b38d-48d94b6bec8781)



анти-ФВ эффект, снижая секрецию ФВ, предотвращая самоассоциацию гиперактивных сверхкрупных мультимеров ФВ и препятствуя связыванию ФВ с сосудистой стенкой [42]. Авторы считают, что способность ФВ поддерживать адгезию тромбоцитов на интактном эндотелии и, возможно, также в местах повреждения эндотелия, зависит от скорости секреции ФВ, локального напряжения сдвига и скорости самоассоциации ФВ, связывания ЛВП и расщепления ADAMTS13. Самоассоциация ускоряется при высоких концентрациях ФВ и высоком напряжении сдвига или при низких уровнях ЛВП и ADAMTS13.

ФВ у больных с АССЗ, как предиктор неблагоприятного прогноза

Несмотря на очевидную роль ФВ в сосудисто-тромбоцитарном взаимодействии и развитии эндотелиальной дисфункции, до сих пор нет единого мнения в отношении значимости повышения его уровня у человека в качестве дополнительного фактора СС риска и маркера неблагоприятного течения заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Большинство исследователей склоняется к тому, что повышение уровня ФВ у здоровых людей не позволяет прогнозировать риск развития коронарных событий, в отличие от традиционных факторов риска. С другой стороны, авторы проспективного исследования ARIC (the Atherosclerosis Risk in Communities) высказали предположение, что такие общепринятые факторы риска атеросклероза, как курение, гипертония, диабет и гиподинамия, могут оказывать свое воздействие на развитие заболевания опосредованно, через повышение уровня фибриногена плазмы, фактора VIII, а также ФВ [43].

Достаточно полно изучена динамика изменений содержания ФВ у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС). Так, X. Wang et al. опубликовали в 2017 году крупный мета-анализ, включающий результаты 11 исследований, выполненных у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [44]. Авторы отметили, что уровень ФВ был значительно выше у пациентов с ОИМ как по сравнению со здоровыми добровольцами, так и с больными хронической ИБС. В большинстве случаев уровень ФВ нормализовался к исходу первой недели после развития ОИМ. Авторы полагают, что повышение ФВ могло быть вызвано острой реакцией системы гемостаза на СС событие и проводимую терапию. В. Yap et al. (2020), изучавшие содержание ФВ в плазме больных в остром периоде ИМ, продемонстрировали связь уровня ФВ со степенью тяжести поражения коронарных артерий и предположили, что скрининг ФВ во время ОИМ может иметь некое прогностическое значение с точки зрения тяжести коронарного стеноза [45]. Группа японских авторов исследовала связь между уровнем ФВ и со-

стоянием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях пациентов с ИБС. Была выявлена положительная корреляция ФВ с выраженностью коронарного атеросклероза, оцененной в процентах объема атеромы [46]. Другие исследователи также отмечали неблагоприятную прогностическую значимость повышенного уровня ФВ у больных с проявлениями коронарного атеросклероза. Так, I. Fuchs et al., наблюдавшие в течение более двух лет 208 пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), показали, что концентрация ФВ в плазме крови была значительно выше у пациентов с рецидивирующими ОКС, по сравнению с теми, у кого повторных острых коронарных эпизодов не было [47].

В 2019 году коллективом авторов из Университетской клиники Лейпцига и центра LIFE (Leipzig Research Center for Civilization Diseases) были опубликованы результаты исследования, в котором оценивалось содержание некоторых параметров гемостаза у 1491 пациента с коронарным атеросклерозом. Целью исследования было создание прогностической модели неблагоприятного течения заболевания, основанной на маркерах первичного гемостаза. Хотя авторам не удалось разработать действующую модель риска развития острых осложнений ИБС, были выявлены значительные различия между подгруппами с острым инфарктом миокарда и хроническим течением заболевания по уровню растворимого гликопротеина VI, гематокриту, содержанию фибриногена (у мужчин) и ФВ [48].

Потенциальные возможности влияния на уровень ФВ

Исходя из представления о том, что ФВ способствует повышенному внутририсудистому тромбообразованию, препараты, непосредственно влияющие на уровень ФВ или его взаимодействие с тромбоцитами и эндотелием, способны оказывать антитромботическое действие. Так, мощными средствами, нарушающими взаимодействие между ФВ и GPIIb, являются моноклональные антитела AJvW-2 и AJW200, предотвращающие агрегацию тромбоцитов человека *in vitro*, а также у экспериментальных животных [39, 49].

Являясь ингибиторами взаимодействия GPIIb с ФВ, эти препараты могли бы стать новыми антитромботическими агентами с более низким риском кровотечения, чем антагонисты GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Ранее на экспериментальных моделях изучались также эффекты других препаратов: VCL, представляющего собой рекомбинантный мономерный фрагмент ФВ, содержащий домен, связывающийся с GPIIb [50], и ауринтрикарбоновой кислоты, также нарушающей связывание ФВ с тромбоцитарным GPIIb [51]. Все проведенные исследования показали существенное замед-

ление образования и роста неоинтимы после процедуры ангиопластики, за счет ингибирования адгезии тромбоцитов к стенке сосуда и пролиферации гладкомышечных клеток. Перечисленные агенты, нарушающие взаимодействие ФВ и тромбоцитов, потенциально способны предотвращать развитие как тромбогенных реакций у больных атеросклерозом, так и отсроченных осложнений после процедуры стентирования артерий, пока изучаются в экспериментах на лабораторных животных.

Традиционно применяемые в настоящее время в кардиологической практике антиагреганты и антикоагулянты, вероятно, могут воздействовать на функциональную активность ФВ, однако этот аспект терапии в клинических исследованиях не изучался. С другой стороны, необходимо отметить, что на уровень ФВ оказывают влияние такие широко применяемые в первичной и вторичной профилактике СС осложнений препараты, как статины. Помимо основного гиполипидемического действия, последние обладают дополнительными свойствами, в том числе антиагрегантными. В 2016 г. A. Sahebkar et al. опубликовали мета-анализ 21 рандомизированного контролируемого исследования, в кото-

рых была проведена оценка влияния терапии статинами на содержание ФВ [52]. Терапия статинами приводила к значимому снижению уровня ФВ в плазме крови, причем выраженность эффекта зависела от длительности терапии и дозы препарата.

Заключение

Представленная в обзоре информация позволяет приблизиться к более полному пониманию роли ФВ в процессах тромбообразования, сосудистого воспаления, нарушения функции эндотелия, а также возможном участии в инициации и прогрессировании атеросклероза. Не исключено, что изучение влияния на ФВ препаратов, традиционно используемых в лечении больных ИБС, а также поиски новых фармакологических средств воздействия на этот гематологический показатель позволят модифицировать подходы к медикаментозному лечению, что, в свою очередь, будет способствовать снижению риска прогрессирования заболевания и развития СС осложнений.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 27.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(4):230–40. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.154
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
3. Wu MD, Atkinson TM, Lindner JR. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *Blood*. 2017;129(11):1415–9. DOI: 10.1182/blood-2016-07-692673
4. Cucuianu M, Cucuianu A. Von Willebrand factor and cardiovascular disease. Restricted relevance. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2006;44(1):3–15. PMID: 17236283
5. Blann AD, McCollum CN. von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *European Journal of Vascular Surgery*. 1994;8(1):10–5. DOI: 10.1016/S0950-821X(05)80112-4
6. Chen J, Chung DW. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Blood*. 2018;132(2):141–7. DOI: 10.1182/blood-2018-02-769000
7. Romani de Wit T, van Mourik JA. Biosynthesis, processing and secretion of von Willebrand factor: biological implications. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2001;14(2):241–55. DOI: 10.1053/beha.2001.0132
8. Gragnano F, Sperlongano S, Golia E, Natale F, Bianchi R, Crisci M et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators of Inflammation*. 2017;2017:5620314. DOI: 10.1155/2017/5620314
9. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(7):1335–42. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00260.x
10. Ruggeri ZM. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2001;14(2):257–79. DOI: 10.1053/beha.2001.0133
11. Wagner DD, Bonfanti R. Von Willebrand Factor and the Endothelium. *Mayo Clinic Proceedings*. 1991;66(6):621–7. DOI: 10.1016/S0025-6196(12)60522-9
12. Ward SE, O'Sullivan JM, O'Donnell JS. The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor and primary hemostasis. *Blood*. 2020;136(25):2864–74. DOI: 10.1182/blood.2020005843
13. Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, Higgins PG, Pearson JD. von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thrombosis Research*. 1989;53(4):387–94. DOI: 10.1016/0049-3848(89)90317-4
14. Bockmeyer CL, Claus RA, Budde U, Kentouche K, Schneppenheim R, Losche W et al. Inflammation-associated ADAMTS13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor. *Haematologica*. 2008;93(1):137–40. DOI: 10.3324/haematol.11677
15. Thurman JM, Holers VM. The Central Role of the Alternative Complement Pathway in Human Disease. *The Journal of Immunology*. 2006;176(3):1305–10. DOI: 10.4049/jimmunol.176.3.1305
16. Turner NA, Moake J. Assembly and Activation of Alternative Complement Components on Endothelial Cell-Anchored Ultra-Large Von Willebrand Factor Links Complement and Hemostasis-Thrombosis. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59372. DOI: 10.1371/journal.pone.0059372
17. Turner N, Nolasco L, Nolasco J, Sartain S, Moake J. Thrombotic Microangiopathies and the Linkage between von Willebrand Factor and the Alternative Complement Pathway. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2014;40(05):544–50. DOI: 10.1055/s-0034-1383547
18. Cserti CM, Landaw S, Uhl L. Do infections provoke exacerbations and relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Journal of Clinical Apheresis*. 2007;22(1):21–5. DOI: 10.1002/jca.20114
19. Réti M, Farkas P, Csuka D, Rázsó K, Schlammadinger Á, Udvardy ML et al. Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(5):791–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04674.x
20. Boneu B, Abbal M, Barret A, Fournie A, Bierme R. Von Willebrand factor activity and thrombophilic states. A review. *Pathologie-Biologie*. 1976;24(Suppl):48–53. PMID: 796810

21. Blann AD. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thrombosis and Haemostasis*. 2006;95(1):49–55. PMID: 16543961
22. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH, Islam N, Alyonycheva TN, Safer LB et al. The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(6):1351–60. DOI: 10.1172/JCI119294
23. Esmon NL, Carroll RC, Esmon CT. Thrombomodulin blocks the ability of thrombin to activate platelets. *The Journal of Biological Chemistry*. 1983;258(20):12238–42. PMID: 6313646
24. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion Molecules. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(23):1526–9. DOI: 10.1056/NEJM199606063342308
25. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion Molecules – Blood Vessels and Blood Cells. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(1):43–5. DOI: 10.1056/NEJM199607043350108
26. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood*. 1994;84(7):2068–101. PMID: 7522621
27. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popyhova E.B., Lagutina D.D. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019;64(1):34–41. [Russian: Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Е.В., Попыхова Е.В., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(1):34–41]. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41
28. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(6):1186–93. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x
29. Pinsky DJ, Naka Y, Liao H, Oz MC, Wagner DD, Mayadas TN et al. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(2):493–500. DOI: 10.1172/JCI118440
30. Galbusera M, Zoja C, Donadelli R, Paris S, Moriggi M, Benigni A et al. Fluid shear stress modulates von Willebrand factor release from human vascular endothelium. *Blood*. 1997;90(4):1558–64. PMID: 9269774
31. Kim F, Tysseling KA, Rice J, Pham M, Haji L, Gallis BM et al. Free Fatty Acid Impairment of Nitric Oxide Production in Endothelial Cells Is Mediated by IKK β . *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(5):989–94. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160549.60980.a8
32. Van Galen KPM, Tuinenburg A, Smeets EM, Schutgens REG. Von Willebrand factor deficiency and atherosclerosis. *Blood Reviews*. 2012;26(5):189–96. DOI: 10.1016/j.blre.2012.05.002
33. Vora DK, Fang Z-T, Liva SM, Tyner TR, Parhami F, Watson AD et al. Induction of P-Selectin by Oxidized Lipoproteins: Separate Effects on Synthesis and Surface Expression. *Circulation Research*. 1997;80(6):810–8. DOI: 10.1161/01.RES.80.6.810
34. Fuster V, Bowie EJW, Lewis JC, Fass DN, Owen CA, Brown AL. Resistance to Arteriosclerosis in Pigs with von Willebrand's Disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1978;61(3):722–30. DOI: 10.1172/JCI108985
35. Theilmeyer G, Michiels C, Spaepen E, Vreys I, Collen D, Vermynen J et al. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood*. 2002;99(12):4486–93. DOI: 10.1182/blood.V99.12.4486
36. Methia N, André P, Denis CV, Economopoulos M, Wagner DD. Localized reduction of atherosclerosis in von Willebrand factor-deficient mice. *Blood*. 2001;98(5):1424–8. DOI: 10.1182/blood.V98.5.1424
37. Qin F, Impeduglia T, Schaffer P, Dardik H. Overexpression of von Willebrand factor is an independent risk factor for pathogenesis of intimal hyperplasia: Preliminary studies. *Journal of Vascular Surgery*. 2003;37(2):433–9. DOI: 10.1067/mva.2003.63
38. Gandhi C, Ahmad A, Wilson KM, Chauhan AK. ADAMTS13 modulates atherosclerotic plaque progression in mice via a VWF-dependent mechanism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(2):255–60. DOI: 10.1111/jth.12456
39. Kageyama S, Yamamoto H, Yoshimoto R. Anti-Human von Willebrand Factor Monoclonal Antibody A β W-2 Prevents Thrombus Deposition and Neointima Formation After Balloon Injury in Guinea Pigs. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(10):2303–8. DOI: 10.1161/01.ATV.20.10.2303
40. Doddapattar P, Dhanesha N, Chorawala MR, Tinsman C, Jain M, Nayak MK et al. Endothelial Cell-Derived Von Willebrand Factor, But Not Platelet-Derived, Promotes Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(3):520–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309918
41. Federici AB, Mannucci PM, Fogato E, Ghidoni P, Matturri L. Autopsy findings in three patients with von Willebrand disease type IIB and type III: presence of atherosclerotic lesions without occlusive arterial thrombi. *Thrombosis and Haemostasis*. 1993;70(5):758–61. PMID: 8128431
42. Chung DW, Chen J, Ling M, Fu X, Blevins T, Parsons S et al. High-density lipoprotein modulates thrombosis by preventing von Willebrand factor self-association and subsequent platelet adhesion. *Blood*. 2016;127(5):637–45. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599530
43. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective Study of Hemostatic Factors and Incidence of Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997;96(4):1102–8. DOI: 10.1161/01.CIR.96.4.1102
44. Wang X, Zhao J, Zhang Y, Xue X, Yin J, Liao L et al. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(52):90371–9. DOI: 10.18632/oncotarget.20091
45. Yan B, Wang Q, Du W, Zhai S, Gou C, Hu T et al. Elevated Plasma von Willebrand Factor Antigen and Activity Levels Are Associated With the Severity of Coronary Stenosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020;26:107602961990055. DOI: 10.1177/1076029619900552
46. Kato Y, Iwata A, Futami M, Yamashita M, Imaizumi S, Kuwano T et al. Impact of von Willebrand factor on coronary plaque burden in coronary artery disease patients treated with statins. *Medicine*. 2018;97(17):e0589. DOI: 10.1097/MD.00000000000010589
47. Fuchs I, Frossard M, Spiel A, Riedmüller E, Lagner AN, Jilma B. Platelet function in patients with acute coronary syndrome (ACS) predicts recurrent ACS. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(12):2547–52. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02239.x
48. Villmann J-M, Burkhardt R, Teren A, Villmann T, Thiery J, Drogies T. Atherosclerosis, myocardial infarction and primary hemostasis: Impact of platelets, von Willebrand factor and soluble glycoprotein VI. *Thrombosis Research*. 2019;180:98–104. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.06.014
49. Yamashita A, Asada Y, Sugimura H, Yamamoto H, Marutsuka K, Hatakeyama K et al. Contribution of von Willebrand Factor to Thrombus Formation on Neointima of Rabbit Stenotic Iliac Artery Under High Blood-Flow Velocity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(6):1105–10. DOI: 10.1161/01.ATV.0000077206.35631.B2
50. Zahger D, Fishbein MC, Garfinkel LI, Shah PK, Forrester JS, Regnstrom J et al. VCL, an Antagonist of the Platelet GP1b Receptor, Markedly Inhibits Platelet Adhesion and Intimal Thickening After Balloon Injury in the Rat. *Circulation*. 1995;92(5):1269–73. DOI: 10.1161/01.CIR.92.5.1269
51. Matsuno H, Kozawa O, Niwa M, Uematsu T. Inhibition of von Willebrand Factor Binding to Platelet GP Ib by a Fractionated Aurintricarboxylic Acid Prevents Restenosis After Vascular Injury in Hamster Carotid Artery. *Circulation*. 1997;96(4):1299–304. DOI: 10.1161/01.CIR.96.4.1299
52. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, Mikhailidis DP, Undas A, Lip GYH et al. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen: Systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115(03):520–32. DOI: 10.1160/th15-08-0620