Д-ДИМЕР, ФИБРИНОГЕН И УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ТОМСКА (ИССЛЕДОВАНИЕ ЭССЕ-РФ)

А.Б. Добровольский[1], д.б.н., профессор, **Е.В. Титаева**[1], к.б.н.,
Е.Б. Яровая[2], д.ф.-м.н., доцент, **А.Н. Сторожилова**[1], врач-лаборант,
И.А. Трубачева[3], д.м.н., **В.Н. Серебрякова**[3], к.м.н.,
В.С. Кавешников[3], к.м.н., **Е.П. Панченко**[1], д.м.н., профессор
[1] ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», Москва
[2] Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
[3] ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, Томск

В работе представлен анализ связи уровня фибриногена и Д-димера со степенью тяжести АГ в популяции взрослого неорганизованного населения Томска, выполненный в рамках проекта ЭССЕ-РФ — 2012. Показано, что уже у больных с АГ 1-й степени тяжести уровень фибриногена достоверно выше, чем у лиц с нормальным АД. Среди больных, принимавших гипотензивные препараты, целевые уровни АД были достигнуты только у 38,8%. Уровень фибриногена в этой подгруппе был достоверно ниже, чем у лиц, не достигавших целевого значения АД. По уровню Д-димера достоверно от лиц с нормальным АД отличались только больные с АГ 3-й степени тяжести. Достоверных различий в содержании Д-димера в группах, сформированных в зависимости от достижения целевых значений АД, не выявлено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпидемиологическое исследование, взрослое население, фибриноген, Д-димер, артериальная гипертония

ВВЕДЕНИЕ

Тромбозы являются ведущей причиной смертности в развитых странах мира. У лиц средней и старшей возрастных групп тромбозы развиваются в большинстве случаев как следствие основного заболевания (атеросклероз, рак, инфекции, травмы и др.). Еще в середине XIX в. Р. Вирхов выделил три основных фактора, ведущих к образованию тромбов, — повреждение стенки сосудов, нарушение кровотока и повышенная свертываемость крови. Гиперкоагуляционные изменения крови могут быть обусловлены как генетическими дефектами (врожденные тромбофилии), так и воздействием неблагоприятных факторов внешней среды и многих заболеваний. Врожденные тромбофилии выявляются чаще у лиц, перенесших тромботические осложнения в молодом возрасте [1–3]. Повышенное содержание ряда прокоагулянтных факторов и маркеров активации свертывания крови наблюдается при многих заболеваниях, включая нарушения обмена липидов и углеводов, ведущих к активации воспаления, повреждению эндотелия и развитию атеросклероза [4–7]. При этом, как

было показано еще в исследованиях, выполненных в 1980-х гг. прошлого века, сочетание повышенного уровня фибриногена (Фг) с артериальной гипертонией (АГ) или гиперлипидемией приводит к значительному увеличению риска тромботических осложнений ССЗ [8, 9]. В то же время данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ряд препаратов, назначаемых для коррекции нарушений метаболизма и лечения АГ, могут оказывать и антитромботическое действие, снижая активацию тромбоцитов, образование тромбина и стимулируя фибринолиз [10–12].

Данная работа является фрагментом многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в рЕгионах Российской Федерации), целью которого был анализ связей уровня фибриногена и Д-димера со степенью АГ и влияния антигипертензивной терапии на эти показатели в популяции взрослого населения среднеурбанизированного города Западной Сибири.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ были включены 1 104 из 1 600 лиц из случайной популяционной выборки неорганизованного населения Томска в возрасте 25–64 лет, у которых были определены уровни фибриногена и Д-димера [13]. Детали формирования выборки и обследования по программе кардиологического скрининга представлены в протоколе [14].

Забор крови для определения коагулогических показателей проводили с помощью вакутейнеров, содержащих 1/10 объема 0,109 М цитрата натрия. Плазму получали центрифугированием в течение 10 мин при 3 000 об/мин при комнатной температуре. Из среднего слоя плазмы отбирали 2 аликвоты объемом 0,5 мл, которые замораживали в пробирках Эппендорф и хранили при –18 °С до пересылки в центральную лабораторию. Для транспортировки использовали пенопластовые контейнеры, заполненные сухим льдом. Непосредственно перед проведением анализа пробы размораживались в твердотельном термостате при 37 °С в течение 10 мин. После размораживания и перемешивания проводилась визуальная оценка образца. Пробы, в которых обнаруживались сгустки или осадок, были выбракованы (n = 21), а имеющие высокую мутность или признаки гемолиза в анализ включались, но в базе помечались как подозрительные.

Фибриноген определяли по методу Клауса на автоматическом анализаторе STA-compact с использованием прекалиброванного набора реактивов STA-Fg производства Diagnostica Stago (Франция). Д-димер определяли ручным иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Asserachrom D-Di производства Diagnostica Stago (Франция). Измерения проводили на планшетном фотометре Multiscan Go производства ThermoFisher (Финляндия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ статистической обработки медицинской информации SPSS, версия 11,5 и STATISTICA, версия 7.0. Для коагулогических показателей приведено как среднее (M) и его стандартное отклонение (SD), так и медиана и интерквартильный размах (IQR). Характер распределения количественных признаков определяли методом визуальной оценки гистограмм распределения, при необходимости использовали критерий Шапиро — Уилка. Сравнение выборочных средних в двух группах осуществляли с использованием критерия t-Стьюдента для равных или неравных дисперсий или проводили сравнение распределений с помощью непараметрического U-критерия

ТАБЛИЦА 1. Фибриноген и Д-димер в зависимости от степени тяжести АГ

Степень АГ	Возраст, лет M ± SD (М/Ж)	Фибриноген (г/л)		Д-димер (нг/мл)	
		M ± SD	медиана (IQR)	M ± SD	медиана (IQR)
Без АГ (n = 682)	42,2 ± 12,1/46,7 ± 11,3	3,11 ± 0,79	3,14 (2,60, 3,64)	445 ± 554	282 (200, 476)
1-я степень (n = 251)	46,7 ± 11,3/49,5 ± 10,6	3,34 ± 0,76*	3,31 (2,85, 3,81)	449 ± 415	330 (212, 538)
2-я степень (n = 106)	52,1 ± 8,7/53,3 ± 8,6	3,27 ± 0,88	3,32 (2,68, 3,78)	436 ± 358	346 (207, 525)
3-я степень (n = 65)	55,4 ± 7,1/58,0 ± 4,6	3,33 ± 0,77	3,34 (2,90, 3,95)	499 ± 402	404** (259, 595)

** p = 0,002.*

*** p = 0,005 по сравнению с лицами без АГ. По возрасту все группы больных с АГ были достоверно старше лиц без АГ (p < 0,001).*

Манна — Уитни. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение уровней фибриногена и Д-димера в зависимости от уровня АД представлено в *таблице 1*. Распределение уровней фибриногена в обследованной популяции было близким к нормальному, и значения среднего и медианы оказались очень близкими как для всей обследованной популяции, так и для групп больных с АГ. Во всех группах больных АГ значения фибриногена были очень близкими, однако по этому показателю достоверно отличались только лица без АГ и больные с 1-й степенью тяжести АГ. Наиболее вероятной причиной этого представляется то, что в группу АГ 1-й степени тяжести вошло ~60% больных АГ, и она оказалась самой большой по объему выборки.

По уровню Д-димера от контрольной группы достоверно отличались только больные с 3-й степенью тяжести АГ, а различия с больными АГ 1-й степени не достигли статистической значимости ($p = 0,064$). Следует отметить, что с увеличением степени тяжести АГ в большей степени изменялась медиана Д-димера, чем его средний уровень. Из этого следует, что основное отличие по этому показателю заключается в увеличении частоты выявления повышенных значений Д-димера с увеличением степени тяжести АГ.

Из 580 лиц с диагнозом АГ, включенных в анализ, 387 принимали антигипертензивные препараты, преимущественно (55,3%) ингибиторы АПФ. На момент обследования целевые значения АД в группе терапии были достигнуты у 150 человек (38,8%).

По уровню Д-димера группы больных с нормальным и высоким АД на терапии не различались. Фибриноген был выше у больных, у которых целевое значение АД не было достигнуто, но эти больные были и старше по возрасту (*табл. 2*). При включении в анализ только лиц старше 45 лет различия по уровню фибриногена в группах больных с нормальным (3,23 ± 0,86 г/л, n = 124) и высоким АД (3,40 ± 0,77 г/л, n = 220) на терапии перестают быть статистически значимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значимость фибриногена как фактора риска ССЗ была показана во многих проспективных исследованиях, выполненных за последние 30 лет. Хотя во многих сравнительных исследованиях, включая и анализ популяции жителей Томска [13], выявлялась связь уровня фи-

ТАБЛИЦА 2. Фибриноген и Д-димер у больных при проведении гипотензивной терапии

Показатель	Возраст, лет M ± SD	Фибриноген (г/л)		Д-димер (нг/мл)	
		M ± SD	медиана (IQR)	M ± SD	медиана (IQR)
БАД < 140/90 мм рт. ст. (n = 150)	52,9 ± 8,7	3,21 ± 0,82	3,25 (2,67, 3,82)	556 ± 648	347 (243, 608)
АД ≥ 140/90 мм рт. ст. (n = 237)	55,7 ± 6,7	3,41 ± 0,76	3,40 (2,90, 3,87)	486 ± 404	373 (212, 538)
p	0,0005	0,018		НЗ	

бриногена с традиционными ФР, в большинстве проспективных исследований фибриноген проявлялся как независимый предиктор ССЗ, значимость которого увеличивалась при сочетании с гиперлипидемией или гипертонией [9, 15, 16]. Недавно выполненный метаанализ, объединивший результаты наблюдения за 185 892 пациентами, показал, что добавление данных по фибриногену к таким показателям, как возраст, пол, курение, общий холестерин и холестерин ЛВП, АД и диабет, повышает точность прогноза риска ССЗ [17].

Роль фибриногена в развитии сердечно-сосудистых осложнений может быть обусловлена тем, что он в значительной степени определяет вязкость плазмы, участвует в адгезии клеток, агрегации тромбоцитов, проникает в атеросклеротические бляшки, где превращается в фибрин, связывающий тромбин и стимулирующий миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток и моноцитов [18].

Д-димер является маркером образования и расщепления фибрина. На сегодняшний день наиболее часто определение Д-димера применяется для исключения венозных тромбозов, т. к. при высокой чувствительности ~95–98% его специфичность в диагностике не превышает 50% [19]. Сравнительно низкая специфичность обусловлена тем, что повышение активации свертывания крови наблюдается при многих заболевания, включая АГ, и в действительности предшествует клиническим проявлениям, которые развиваются тогда, когда тромботическая окклюзия сосуда достигает критического уровня [20–23].

В литературе уже достаточно давно обсуждается возможность того, что кардиопротективное действие статинов и ингибиторов АПФ может включать в себя и коррекцию протромботических изменений в системе гемостаза путем снижения экспрессии тканевого фактора и секреции ингибитора активаторов плазминогена типа 1 (ИАП-1) [10–12]. Подтверждение этого получено в небольших экспериментальных исследованиях [10, 23, 24]. Однако данные плацебо-контролируемых исследований по влиянию длительной терапии ингибиторами АПФ на систему гемостаза противоречивы [11, 25–27]. Так, снижение уровней Д-димера и других маркеров повреждения эндотелия и активации свертывания отмечено у больных стабильной ИБС [25] и у больных перемежающейся хромотой на фоне атеросклеротических поражений артерий нижних конечностей [11]. В то же время в исследовании TRAIN, критерием включения в которое было сочетание нескольких факторов риска ССЗ, достоверных изменений С-реактивного белка и ИАП-1 в период терапии фозиноприлом не обнаружено, а уровень Д-димера даже повы-

сился [26]. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании не выявлено и связи анализируемых биомаркеров с неблагоприятными исходами.

В данной статье мы приводим результаты одномоментного анализа взаимосвязи уровней АД, фибриногена и Д-димера. Мы подтвердили выявленную нами ранее [13] взаимосвязь уровня АД и фибриногена. В обследованной популяции уровень фибриногена оказался достоверно выше даже у лиц с АГ 1-й степени тяжести по сравнению с популяцией, не имеющей АГ. Отсутствие достоверности в повышении средних значений содержания фибриногена у лиц, имевших АГ 2-й и 3-й степени тяжести, скорее всего, связано с небольшим числом наблюдений.

В данном, как и в предыдущих, исследовании Д-димер имел неправильное распределение со скосом в сторону высоких значений. Взаимосвязь Д-димера с АГ проявилась в нарастании значений медиан Д-димера по мере нарастания степени тяжести АГ.

Среди лиц, принимавших гипотензивные препараты, целевые уровни АД были достигнуты только у 38,8%. Анализ подгруппы, принимавшей препараты, снижавшие АД, также обнаружил взаимосвязь уровня АД с содержанием фибриногена, который оказался достоверно выше у лиц, не достигавших целевого уровня АД. Однако следует отметить, что эта подгруппа оказалась и старше по возрасту. Достоверных различий в содержании Д-димера в группах, сформированных в зависимости от достижения целевых значений АД, обнаружено не было.

Для оценки влияния гипотензивного лечения на маркеры активации системы гемостаза целесообразно продление наблюдения за больными с оценкой динамики показателей гемостаза и уровня АД.

ИСТОЧНИКИ

1. Kenet G, LЯtkhoff LK, Albisetti M et al. Meta-Analysis of Observational Studies Sinovenous Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review and Impact of Thrombophilia on Risk of Arterial Ischemic Stroke or Cerebral Sinovenous Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circulation*, 2010, 121: 1838-1847.
2. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J*., 2003, 146 (6): 948-57.
3. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, Danesh J. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet,* 2006, 367: 651–8.
4. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *European Heart Journal* 2004, 25: 1197–1207.
5. Lemkes BA, Hermanides J, DeVries JH, Holleman F, Meijers JCM, Hoekstra JBL. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost* 2010, 8: 1663–9.
6. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, Navis G, van der Meer J. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008, 117: 224–30.
7. Kok MGM, Meijers JCM, Pinto-Sietsma S-J. Individuals with coronary artery disease at a young age and features of the metabolic syndrome have an increased prothrombotic potential. *Thrombosis and Haemostasis* 2014, 111(3): 381-564.
8. Wilhelmsen L, SvKrdsudd K, Korsan-Bengtsen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1984, 311 (8): 501-5.
9. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial

infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995, 332 (10): 635-41.
10. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Potaczek DP, Stobierska-Dzierzek B, Bryniarski L, Szczeklik A, Mann KG. Atorvastatin and quinapril inhibit blood coagulation in patients with coronary artery disease following 28 days of therapy. *J Thromb Haemost.* 2006,4: 2397–2404.
11. Ahimastos AA, Latouche C, Natoli AK, Reddy-luthmoodoo M, Golledge J, Kingwell BA. Potential vascular mechanisms of ramipril induced increases in walking ability in patients with intermittent claudication. *Circ Res.* 2014, 28,114(7): 1144-55.
12. Rajzer M, Wojciechowska W, Kawecka-Jaszcz K, Undas A. Plasma fibrin clot properties in arterial hypertension and their modification by antihypertensive medication. *Thrombosis Research* 2012, 130: 99–103.
13. Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Яровая Е.Б. и соав. Коагулогические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции взрослого населения Томска. *Системные гипертензии*, 2013, 10: 50-54.
14. Протокол многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» ЭССЕ-РФ. М., 2012.
15. Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen — a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract.* 1985, 35 (281): 565-9.
16. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The МЯnster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998, 19 (Suppl A): A2-11.
17. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med.* 2012, 367 (14): 1310–1320.
18. Koenig W. Fibrin (ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003, 89: 601–9.
19. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007, 5: 296–304.
20. Catena C, Colussi G, Fedrizzi S, Sechi LA. Association of a prothrombotic state with left-ventricular diastolic dysfunction in hypertension: a tissue-Doppler imaging study. *J Hypertens.* 2013, 31(10):2077-84.
21. Di Castelnuovo A, de Curtis A, Costanzo S et al on behalf of the *MOLI-SANI* Project Investigators. Association of D-dimer levels with all-cause mortality in a healthy adult population: findings from the *MOLI-SANI* study. *Haematologica* 2013, 98(9): 1476-80.
22. Willeit P, Thompson A, Aspelund T, Rumley A, Eiriksdottir G, et al. Hemostatic Factors and Risk of Coronary Heart Disease in General Populations: New Prospective Study and Updated Meta-Analyses. PLoS ONE 2013, 8(2): e55175. doi:10.1371/journal.pone.0055175.
23. Undas A, Celinska-LЪwenhoff M, Domagala TB et al. Early antithrombotic and anti-inflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 2005, 94: 193-9.
24. Potaczek DP, Undas A, Iwaniec T, Szczeklik A. The angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and effects of quinapril and atorvastatin on haemostatic parameters in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2005, 94: 224-5.
25. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and biomarkers of atherosclerosis and thrombosis: Results from the PERTINENT study. *Atherosclerosis,* 2009, 204: 273–275.
26. Cesari M, Kritchevsky SB, Atkinson HH, Penninx BW, Di Bari M, Tracy RP, Pahor M. Angiotensin-converting enzyme inhibition and novel cardiovascular risk biomarkers: results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors (TRAIN) study. *Am Heart J.*, 2009, 157(2): 334. e1-8.