УДК [616-005.1- 08:616.12- 008.331.1]:615.22

АНТИАГРЕГАЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ НАД ФОРМЕННЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ, ПРИНИМАВШИХ ЛОВАСТАТИН

Скорятина И.А.

Курский институт социального образования (филиал) Российского государственного социального университета, Курск, Россия (305029, г. Курск, ул. К. Маркса, 53), e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Цель работы – установить у лиц с артериальной гипертонией и дислипидемией влияние ловастатина на выраженность антиагрегационного контроля стенки сосудов над эритроцитами, тромбоцитами и лейкоцитами. Под наблюдением находились 29 пациентов с артериальной гипертонией 1–2 степени, риск 3 с дислипидемией IIб типа, среднего возраста. Группа контроля представлена 26 здоровыми добровольцами аналогичного возраста. Всем больным назначался ловастатин 20 мг на ночь. Регистрируемая у больных артериальная гипертония с дислипидемией, усиленная агрегация эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов развивается на фоне снижения контроля над нею сосудистой стенки во многом в результате нарушений в липидном обмене, активации перекисного окисления липидов плазмы, ослабления генерации оксида азота и простациклинобразования в стенке сосуда. В результате 52 недельного применения ловастатина у больных артериальной гипертонией с дислипидемией отмечается выраженное усиление антиагрегационной способности сосудистой стенки, не достигающее контроля.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, ловастатин, антиагрегационная активность сосудистой стенки, эритроциты, тромбоциты, нейтрофилы.

ANTIAGGREGATORY CONTROLS VASCULAR WALL ABOVE THE FINAL ELEMENTS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH DYSLIPIDEMIA TAKING LOVASTATIN

Skorjatina I.A.

Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, Russia (305029, Kursk, street K. Marx, 53), e-mail: ilmedv1@yandex.ru

The objective of the work is to establish in people with hypertension and dyslipidemia expressiveness of the positive impact of the expressiveness of antiaggregatory control lovastatin vascular walls of erythrocytes, leucocytes and platelets. Under the supervision of sick arterial hypertension were 29 1–2 degrees, the risk of 3 with dyslipidemia of type IIb, middle-aged. The monitoring group amounted to 26 healthy people of similar age. All the patients assigned to lovastatin 20 mg per night. Recorded in patients with arterial hypertension, dyslipidemia enhanced aggregation of platelets and erythrocytes, neutrophils develops against the background of reduced control over its vascular walls largely as a result of irregularities in the lipidnom exchange, plasma lipid peroxidation activation, reducing the generation of nitric oxide and formation of thromboxane in the wall of the receptacle. As a result of the 52 weeks of patients with arterial hypertension lovastatin dyslipidemic patients indicated by increased antiaggregatory the ability of vascular wall that are lower than the control.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, lovastatin, antiaggregatory activity of the vascular wall, erythrocytes, platelets, neutrophils.

Введение

В настоящее время в России в структуре сердечно-сосудистых заболеваний артериальная гипертония (АГ) по-прежнему сохраняет за собой лидирующие позиции, нередко сочетаясь с нарушениями обмена веществ, в т.ч. с дислипидемией (Д), что негативно сказывается на антиагрегационных возможностях стенок сосудов, существенно увеличивая риск сосудистых катастроф [6].

В настоящее время у лиц АГ с Д в качестве гиполипидемической терапии широко

применяются статины, что значимо понижает смертность от сердечно-сосудистых причин, улучшая качество жизни и общий прогноз [5] во многом за счет ослабления агрегационной способности различных форменных элементов крови [7]. В то же время ранее не оценивалось влияние отдельных представителей данной группы фармпрепаратов, в т.ч. нередко назначаемого в России ловастатина на антиагрегационный контроль со стороны сосудов над форменными элементами крови у данной категории пациентов.

В этой связи сформулирована цель работы – установить у лиц с АГ и Д влияние ловастатина на выраженность антиагрегационного контроля стенки сосудов над эритроцитами, тромбоцитами и лейкоцитами.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ФГБУ Медицинского учебно-научного клинического центра имени П.В. Мандрыка МО РФ. В исследование включены 29 больных АГ 1–2 степени, риск 3 с дислипидемией IIб типа, среднего возраста (53,0±2,4 года). Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Все обследуемые включались в исследование после подписания ими информированного согласия.

У всех обследованных определялось содержание в крови общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум». Уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли набором «Ольвекс Диагностикум» энзиматическим колориметрическим методом. Общие липиды (ОЛ) оценивали набором «Эрба-Рус». Общие фосфолипиды (ОФЛ) сыворотки крови регистрировали по содержанию в них фосфора. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли расчетным путем. Содержание ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) определяли по формуле (содержание ТГ/2,2). Полученные показатели общего ХС и ХС ЛПНП рассматривали как нормальные, пограничные или высокие в соответствии с Российскими рекомендациями, разработанными Комитетом экспертов ВНОК, секция атеросклероза (2009). Для выявления Д были использованы следующие критерии: общий ХС выше 5,0 ммоль/л, ТГ выше 1,7 ммоль/л и ХС ЛПНП выше 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л.

Выраженность перекисного окисления липидов в плазме оценивалась по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) [3]. Для оценки антиокислительного потенциала жидкой части крови определялась ее антиокислительная активность (АОА) [2].

Состояние контроля сосудистой стенки над агрегацией клеток крови выявляли по ослаблению последней в пробе с временной венозной окклюзией [1].

Агрегацию эритроцитов до и после временной ишемии стенки сосуда определяли с

помощью светового микроскопа, путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов [5].

Особенности контроля со стороны стенки сосуда над агрегацией тромбоцитов (АТ) выявляли визуальным микрометодом [9] до и после венозной окклюзии с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5x10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125ед/мл), ристомицина (0,8 мг/мл), адреналина ($5,0x10^{-6}$ М) и перекиси водорода ($7,3x10^{-3}$ М) со стандартизированным количеством тромбоцитов в исследуемой плазме $200x10^{9}$ тр. При делении времени развития АТ после венозной окклюзии на время без нее рассчитывали индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИААСС). Контроль стенки сосуда над внутрисосудистым агрегатообразованием тромбоцитов определялась с использованием фазовоконтрастного микроскопа также по числу малых, средних и больших агрегатов, а также вовлеченности в них тромбоцитов до и после временной венозной окклюзии [10].

Интенсивность агрегации нейтрофилов определяли на фотоэлектроколориметре [4] в суспензии отмытых нейтрофилов ресуспендированных в плазме, полученной без наложения манжетки, и с нею для выяснения степени торможения агрегации нейтрофилов с использованными в качестве индукторов лектина зародыша пшеницы в дозе 32 мкг/мл, конканавалина А –32 мкг/мл и фитогемагглютинина – 32 мкг/мл. У всех пациентов рассчитывался индекс торможения сосудистой стенкой агрегации нейтрофилов (ИТССАН) путем деления величины агрегации нейтрофилов без манжетки на ее величину с манжеткой.

Коррекция Д у всех больных производилась ловастатином (Мевакор®, Мерк Шарп и Доум, США) 20 мг на ночь на фоне эналаприла 10 мг 2 раза в сутки, применяемого в качестве гипотензивного препарата. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 16 и 52 недели терапии. Статистическая обработка результатов велась t-критерием Стьюдента.

Результаты исследования

Ни у одного из наблюдаемых больных 52 недельная гиполипидемическая терапия не сопровождалась побочными эффектами. Целевой уровень артериального давления был достигнут в 100 % случаев.

У включенных в исследование пациентов в исходе уровни ОЛ и ОХ оказались повышены по сравнению с контролем в 1,7 и 1,3 раза, соответственно, при снижении ОФЛ плазмы в 2,34 раза. При этом атерогенные фракции холестерина – ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП у больных оказались достоверно повышены с увеличением в крови в 1,6 и 1,7 раза, соответственно, уровня ТТ в 1,73 раза и понижением ХС ЛПВП в 1,51 раза.

У лиц, имеющих АГ и Д, отмечена активация ПОЛ плазмы – содержание в ней АГП

оказалось в 2,3 раза выше, чем у лиц контрольной группы, а уровень ТБК-активных продуктов у них превышал контрольные значения в 1,46 раза. При этом величина АОА плазмы пациентов уступала контролю в 1,5 раза.

Уже в результате 4-х недельного применения ловастатина удалось уменьшить у больных выраженность Д, вызвав повышение АОА и снижение АГП и ТБК-продуктов плазмы. Полученные позитивные изменения углублялись к 16 нед. лечения. Дальнейший прием больными препарата обеспечил дополнительную положительную динамику уровня ОЛ, ОХ, триглицеридов и ХС ЛПНП. Содержание ХС ЛПВП и ОФЛ в результате 52 недель лечения дополнительно возросло, достигнув 1,35±0,05 ммоль/л и 2,58±0,03 ммоль/л, соответственно. В результате 52 недель терапии у больных усиление АОА плазмы достигло уровня 28,6±0,04 %, вызвав значимое понижение уровня пероксидации липидов в жидкой части крови.

В пробе с временной венозной окклюзией установлено исходно повышенное суммарное количество эритроцитов в агрегате и количества самих агрегатов при увеличении числа свободно лежащих красных кровяных телец. Так, сумма всех эритроцитов в агрегатах у пациентов на фоне временной ишемии стенки сосуда превышала контроль на 76,3 % при повышении количества их агрегатов на 54,2 % и уменьшении числа свободных эритроцитов на 67,6 %.

Выявлено, что проведенная гиполипидемическая терапия способствовала снижению суммарного количества эритроцитов в агрегате и количества агрегатов при увеличении числа свободно лежащих красных кровяных телец на фоне временной венозной окклюзии. Так, в результате наложения манжетки сумма всех эритроцитов в агрегатах за время наблюдения снизилось на 42,6 %, количество агрегатов понизилось на 36,7 % при увеличении количества свободных эритроцитов на 36,3 %.

У больных отмечено ослабление контроля стенки сосуда над активностью тромбоцитарной агрегации. Это обеспечило выраженное понижение ИААСС для изолированных агонистов (для адреналина 1,35±0,12, для H_2O_2 1,31±0,15, ристомицина 1,25±0,10, для АДФ 1,25±0,15, для коллагена и тромбина 1,19±0,17 м 1,16±0,11, соответственно) и для их сочетаний (для АДФ+адреналин 1,27±0,13, АДФ+коллаген – 1,26±0,13, адреналин+коллаген – 1,17±0,09), сопровождаясь повышением содержания в крови пациентов количества тромбоцитарных агрегатов различных размеров, а также вовлеченности в них тромбоцитов без временной венозной окклюзии и на ее фоне.

Максимальный эффект терапии достигался через год лечения: ИААСС для адреналина составил 1,58±0,14, для H_2O_2 1,58±0,14, для АДФ 1,48±0,11, для коллагена и тромбина 1,39±0,18 и 1,38±0,14, соответственно. При сочетанном применении индукторов индексы

агрегационной активности сосудистой стенки на фоне 52 недель применения ловастатина также претерпели достоверную динамику, составив для АДФ+коллаген 1,48±0,13, адреналин+коллаген 1,47±0,14, АДФ+адреналин 1,40±0,09, так и не достигнув уровень контроля. К году наблюдения у больных отмечено достоверное снижение содержания свободно циркулирующих малых, средних и больших агрегатов при одновременном понижении уровня вовлеченности в них тромбоцитов на фоне временной венозной окклюзии и без нее, однако, данная динамика оказалась не достаточной для нормализации всех учитываемых показателей в течение года терапии.

До начала коррекции выраженность агрегации нейтрофилов у больных в плазме после временной венозной окклюзии была усилена со всеми индукторами (с лектином на 85,6 %, с конканавалином А на 54,5 %, с фитогемагглютинином на 63,1 %). Это обусловило снижение ИТССАН по сравнению с контролем для лектина на 16,8 %, для конканавалина А на 18,6 %, для фитогемагглютинина на 17,6 %.

Терапия ловастатином вызывала у лиц с АГ и Д достоверное усиление влияния стенки сосудов на активность агрегации нейтрофилов in vitro со всеми примененными индукторами. Это обусловило постепенное увеличение ИТССАН к 52 нед. терапии для лектина на 13,2 %, для конканавалина А на 14,1 %, для фитогемагглютинина на 12,0 %, что, однако, так и не позволило ему выйти на уровень, свойственный группе контроля.

Обсуждение

Значимая роль в возникновении реологических нарушений крови при АГ с Д отводится повышению агрегации форменных элементов крови [7]. В условиях Д и гипертензии неизбежно наступает ослабление АОА плазмы, приводя к усилению в ней процессов ПОЛ [6,7]. Избыточное количество продуктов переоксидации липидов в плазме вызывает перестройки мембран эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, негативно сказываясь на их реологических характеристиках. В условиях АГ и Д форменные элементы крови становятся гиперагрегабельными во многом за счет усиления экспрессии на них молекул адгезии и агрегации.

Кроме того, оценка выраженности агрегации клеток крови на фоне венозной окклюзии у больных АГ с Д свидетельствовала о понижении выраженности дезагрегирующих сигналов сосудистой стенки, создавая условия у этих пациентов для избыточного агрегатообразования эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов. Клиническим проявлением этого процесса в конечном итоге неизбежно является расстройство микроциркуляции в органах с ростом риска тромботических осложнений в сосудах любого калибра.

Найденное ослабление контроля сосудистой стенки над агрегацией эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов у больных АГ с Д нуждалось в адекватной коррекции. Было

решено испытать влияние ловастатина на дезагрегирующие способности сосудистой стенки в отношении всех форменных элементов крови.

В проведенном исследовании было выяснено, что применение ловастатина не только улучшает липидный профиль плазмы, но и усиливает ее антиоксидантную защиту с ослаблением в ней ПОЛ при невозможности полностью нормализовать регистрируемые показатели в течение года наблюдения.

Ослабление агрегации эритроцитов у пациентов, получавших ловастатин, вызвано с нарастанием дезагрегирующих влияний со стороны сосудистой стенки, оптимизацией одного из ведущих механизмов их агрегации – повышения электроотрицательности эритроцитов вследствие повышения количества на их мембране протеинов, несущих отрицательный заряд. Подавление образования активных форм кислорода уменьшает оксидативные повреждения электроотрицательных белков мембраны и глобулярных белков плазмы, способных выполнять роль «мостиков» между эритроцитами, ослабляя при этом силы сцепления клеток в уже образовавшихся агрегатах. Повышение контроля сосудистой стенки над выраженностью агрегации эритроцитов на фоне ловастатина, несомненно, обеспечивается на фоне повышения воздействия простациклина и NO в них активности аденилатциклазы, приводящей к увеличению в цитоплазме уровня цАМФ, ослаблению входа внутрь клетки Ca^{2+} и подавлению активности фосфодиэстеразы.

Торможение АТ и повышение сенситивности тромбоцитов к дезагрегирующим влияниям сосудистой стенки у больных, получавших ловастатин, говорит о его позитивном влиянии на тромбоцитарный гемостаз и выработку в сосудах простациклина и NO в результате существенного подавления дислипидемии, уменьшения интенсивности ПОЛ плазмы, не исключая прямого положительного воздействия препарата на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок. Нарастание длительности АТ под влиянием ристомицина у больных на фоне приема ловастатина обусловлено понижением содержания в крови выработки в эндотелии сосудов фактора Виллебранда. Положительная динамика АТ с H_2O_2 подтверждает возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах. Позитивная динамика АТ с использованными сочетаниями индукторов и количества агрегатов тромбоцитов в крови пациентов до и после венозной окклюзии свидетельствовала об оптимизации сосудисто-тромбоцитарных взаимодействий у больных в условиях, приближённых к реальному кровотоку.

Выявленное понижение лектин и конканавалин А-индуцированной агрегации нейтрофилов у больных АГ с Д, получавших ловастатин, обеспечивалось ослаблением экспрессии рецепторов адгезии и увеличением в их составе участков, содержащих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминовую кислоту и маннозу. Ослабление индуцированной

агрегации на действие фитогемагглютинина было обусловлено снижением в их рецепторах участков гликопротеинов, содержащих bD-галактозу, обуславливалась также во многом усилением влияния на эти клетки повышающегося в процессе лечения количества простациклина и NO.

Заключение

Избыточная агрегация эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов у больных АГ с Д возникает во многом вследствие снижения контроля над нею со стороны сосудистой стенки на фоне нарушений в липидном обмене и активации перекисного окисления липидов плазмы. На фоне 52 недельного применения ловастатина у больных АГ с Д возможно достоверное улучшение липидного состава плазмы и ослабление процессов ПОЛ в жидкой части крови и в ее форменных элементах, сопровождаясь значимой позитивной динамикой антиагрегационный способности сосудистой стенки, не позволяющей, однако, добиться полной нормализации учитываемых показателей в течение всего срока наблюдения.

Список литературы

1. Балуда В.П., Соколов Е.И., Балуда М.В. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза // Гематология и трансфузиология. – 1987. – № 9. – С.51-53.
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000. – 167 с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С.33-36.
4. Захария Е.А., Кинах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. – 1989. – № 1.– С.36-38.
5. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 5. – С.42-45.
6. Медведев И.Н., Скорятина И.А. Влияние флувастатина на агрегационные свойства клеток крови у больных артериальной гипертонией с дислипидемией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 2. – С.18-24.
7. Медведев И.Н., Скорятина И.А. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией на фоне флувастатина // Вестник РУДН, серия «Медицина». – 2010. – № 1. – С.81-87.

8. Чевари С., Андял Т., Штренгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С.9 -13.
9. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов // Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. – СПб., 1999. – С.49-53.
10. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1997. – № 2. – С.23-35.

Рецензенты:

Жукова Л.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск.

Громнацкий Н.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии № 2 Курского государственного медицинского университета, г. Курск.