

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

ВОССТАНОВЛЕНИЕ АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРОМБОЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ, НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ 1-2 СТЕПЕНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Медведев И.Н., Даниленко О.А.

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

Сохранение и поддержание здоровья населения – важная задача, остро стоящая перед современной военной медициной. Цель работы – оценить возможности коррекции нарушений антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных с артериальной гипертензией 1-2 степени при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию периферических сосудов, с помощью комплекса из лизиноприла, пиоглитазона и немедикаментозных средств лечения. В случае применения у обследованного спецконтингента оцениваемого комплекса лечения уже через 4 месяца отмечается полная нормализация антиагрегационной активности сосудистой стенки. Полученные результаты сохраняются в течение года лечения даже при нестрогом соблюдении пациентами немедикаментозного компонента коррекции после 4 месяцев наблюдения.

Ключевые слова: сосудистая стенка, артериальная гипертензия, метаболический синдром, тромбоз сосудов в анамнезе, офицеры.

RESTORE THE ANTIAGREGACIONNOJ ACTIVITY OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS UNDERGOING PERIPHERAL VASCULAR THROMBOSIS, ARTERIAL HYPERTENSION 1-2 DEGREE IN METABOLIC SYNDROME

Medvedev I.N., Danilenko O.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

Preserve and maintain the health of the population is an important task, the challenge facing modern military medicine. The aim of this study was to evaluate the possibility of correction of antiaggregative activity of the vascular wall in patients with arterial hypertension 1-2 degree in metabolic syndrome with occlusion of peripheral vessels, through a mix of lisinopril, pioglitazon and non-drug treatments. In the case of the surveyed prisoners estimated the complex treatment after 4 months the full normalization of antiaggregative activity of the vascular wall. The results are saved for a year of treatment, even if strict compliance with patients of non-medical component of correction after 4 months of observation.

Keywords: vascular wall, arterial hypertension, metabolic syndrome, pulmonary vascular disease, officers.

Введение

Сохранение и поддержание здоровья населения – важная задача, остро стоящая перед современной военной медициной [1]. В связи с распространением среди населения артериальной гипертензии (АГ) и ее нередким сочетанием с метаболическим синдромом (МС), включающим гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР) и связанное с ними нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), у больных нередко создаются условия для возникновения внутрисосудистого тромбообразования различной локализации [1; 9; 10]. Это сопряжено с выраженной дисфункцией форменных элементов крови [8] по сравнению со здоровыми людьми [7] и особенно в результате формирования вазопатии, неизбежно

развивающейся на фоне АГ при МС и хроническом эмоциональном напряжении. Замечено, что окклюзионные поражения периферических сосудов встречаются при АГ в сочетании с МС в более чем 60% случаев [10]. Вместе с тем состояние антиагрегационной активности стенки сосудов у лиц с АГ при МС, перенесших окклюзию периферических сосудов, остается изучено недостаточно. Представляется необходимым поиск комплексной коррекции, способной эффективно влиять на АГ и обменные нарушения, повышая антиагрегационную способность сосудов у пациентов. Представлялось целесообразным назначение этим больным комплексной терапии, включающей сочетание современного ингибитора АПФ, гипогликемического препарата, рациональной диетотерапии и дозированных физических нагрузок.

Цель работы – оценить возможности коррекции нарушений антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных с АГ 1-2 степени при МС, перенесших окклюзию периферических сосудов, с помощью комплекса из лизиноприла, пиоглитазона и немедикаментозных средств лечения.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 25 больных АГ 1-2 степени, риск 4, среднего возраста ($49,2 \pm 1,6$ года). У всех больных отмечалось сочетание АГ с метаболическим синдромом, состоящим из НТГ, гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м^2 , отношение объема талии к объему бедер более 1,0). Взятые под наблюдение пациенты прошли первичное обследование при выписке из госпиталя, где они проходили лечение по поводу окклюзионных поражений периферических сосудов и где им была проведена стандартная комплексная местная и общая терапия. Группу контроля составили 25 здоровых лиц аналогичного возраста. Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум», общие липиды (ОЛ) набором фирмы «Эрба Рус», ХС ЛПНП определяли расчетным путем, ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы выявляли по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО «Агат-Мед», ацилгидроперекисей (АГП) [4] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [3]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева. Агрегационная способность тромбоцитов исследовалась визуальным микрометодом [5] с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4} \text{ М}$), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125 \text{ ед/мл}$), ристомицина ($0,8 \text{ мг/мл}$), адреналина ($5 \times 10^{-6} \text{ М}$) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3} \text{ М}$), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и

коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Внутрисосудистая активность стенки (ВАТ) сосуда определялась с фазовым контрастом [5]. Антиагрегационная активность стенки сосуда выявлялась по торможению АТ со всеми использованными индукторами и степени уменьшения ВАТ на фоне временной венозной окклюзии [2]. С целью коррекции артериального давления больным назначался препарат лизиноприл в дозе 20 мг один раз в сутки, для оптимизации углеводного и липидного обмена – пиоглитазон, в дозе 30 мг, один раз в сутки. Немедикаментозная терапия включала в себя гипокалорийную диету и усиленные регулярные физические тренировки, осуществлявшиеся в виде трёх форм: 1) утренняя гигиеническая гимнастика; 2) лечебно-профилактическая гимнастика; 3) дробные занятия физическими упражнениями на протяжении дня [6]. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 2 и 4 месяца терапии и через 12 месяцев, при нестрогом соблюдении немедикаментозной составляющей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

В ходе динамического контроля состояния обследованных в течение 12 месяцев побочных эффектов терапии не выявлено. Цифры артериального давления у пациентов в исходе составляли – систолическое – $161,4 \pm 1,8$ мм.рт.ст, диастолическое – $96,5 \pm 1,7$ мм.рт.ст. Спустя 2 нед. лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – $129,2 \pm 1,4$ мм.рт.ст., диастолическое – $87,7 \pm 0,6$ мм.рт.ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

У всех наблюдаемых на момент взятия в исследование выявлена гиперлипидемия II б типа с активацией свободнорадикального окисления липидов плазмы (АГП $3,25 \pm 0,04$ Д₂₃₃/1 мл, ТБК-активные продукты $5,32 \pm 0,02$ мкмоль/л). Уже через 2 месяца после начала терапии коэффициент атерогенности плазмы снизился на 28,2%, нормализовавшись к концу 4 месяца коррекции, сохраняясь в пределах нормы до конца наблюдения ($1,69 \pm 0,04$). К 2 месяцам лечения у больных отмечено небольшое, но достоверное снижение, а к 4 месяцам наблюдения нормализация уровня первичных продуктов ПОЛ – АГП и вторичных ТБК-активных соединений. Содержание АГП в их плазме через 4 месяца составляло $1,68 \pm 0,02$ Д₂₃₃/1 мл, через год – $1,65 \pm 0,06$ Д₂₃₃/1 мл, количество ТБК-активных продуктов в эти сроки достигало $3,45 \pm 0,08$ и $3,47 \pm 0,04$ мкмоль/л соответственно.

Количество кровяных пластинок в крови обследованных не отличалось от контроля. Агрегация тромбоцитов на фоне венозной окклюзии в исходном состоянии у лиц с АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов, оказалась ускоренной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ($29,5 \pm 0,8$ с), несколько медленнее с АДФ и ристомицином, еще позднее с H₂O₂ ($43,9 \pm 0,8$ с) и тромбином ($47,5 \pm 0,04$ с). Позднее всего АТ

у больных наступала под влиянием адреналина ($91,8 \pm 0,5$ с). Сочетание индукторов в условиях временной ишемии сосудистой стенки способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти вдвое быстрее, чем в контроле.

Назначение наблюдавшимся больным лизиноприла и пиоглиитазона в комплексе с немедикаментозной терапией обусловило положительную динамику сосудистого гемостаза уже через 2 месяца лечения, нормализовавшегося к 4 месяцам.

В пробе с временной венозной окклюзией к 4 мес. отмечено замедление АТ, сохранившееся до конца наблюдения (12 мес.). Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда к 4 месяцам найдена для коллагена, АДФ и ристомицина – $47,7 \pm 0,8$, $64,2 \pm 0,33$ и $69,6 \pm 0,25$ с, соответственно, с сохранением данной тенденции через год ($47,4 \pm 0,09$, и $63,8 \pm 0,2$ и $68,2 \pm 0,06$ с). Медленнее АТ при венозной окклюзии развивалась у наблюдаемых пациентов под влиянием H_2O_2 - $77,2 \pm 0,8$ с к 4 мес. и $76,2 \pm 0,12$ с к году. В условиях искусственно созданного венозного застоя тромбиновая и адреналиновая АТ также замедлились и приблизились к контролю, тромбиновая - $83,9 \pm 0,5$ с и $83,7 \pm 0,15$ с, к 4 и 12 месяцам, соответственно, адреналиновая – $166,1 \pm 0,35$ с и $163,7 \pm 0,25$ с. Также была найдена значительная достоверная динамика времени развития АТ при венозном застое у больных на фоне 4 и 12 мес. лечения при сочетании индукторов: АДФ+адреналин – $50,8 \pm 0,15$ и $50,3 \pm 0,10$ с, АДФ+коллаген – $37,6 \pm 0,08$ и $36,4 \pm 0,08$ с, адреналин+коллаген – $44,3 \pm 0,6$ и $43,6 \pm 0,25$ с, соответственно.

В ходе оценки состояния внутрисосудистой активности тромбоцитов у наблюдаемого спецконтингента с АГ при МС, перенесших окклюзию периферических сосудов, были получены следующие результаты: дискоциты в крови больных до компрессии составили - $51,4 \pm 0,25\%$ (в контроле – $82,1 \pm 0,11\%$). Численное содержание дискоэхиноцитов было у них увеличено вдвое. При этом количество прочих активных форм сфероцитов, сферозхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов также значительно превышало контрольные значения и достигало у больных $14,4 \pm 0,15$, $5,7 \pm 0,08$ и $1,6 \pm 0,02\%$ соответственно. Сумма активных форм тромбоцитов больных была равна $48,6 \pm 0,2\%$ (в контроле – $17,9 \pm 0,09\%$). Малых и больших агрегатов в кровотоке пациентов содержалось $17,3 \pm 0,04$ и $4,3 \pm 0,02$, в контроле – $2,9 \pm 0,06$ и $0,2 \pm 0,06$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов соответственно, причем количество тромбоцитов в агрегатах у наблюдаемых офицеров достигало $13,2 \pm 0,06\%$, против $6,7 \pm 0,08\%$ в контроле, что говорит о выраженном повышении у больных ВАТ во многом за счёт ослабления контроля над ней со стороны сосудистой стенки.

При проведении пробы с временной венозной окклюзией содержание дискоидных форм тромбоцитов в крови больных составило $64,6 \pm 0,06\%$, при увеличении в кровотоке количества дискоэхиноцитов, сфероцитов, сферозхиноцитов и биполярных форм

тромбоцитов. Общее количество активных форм тромбоцитов больных при венозном застое превышало контроль в 6,2 раза. Малых и больших агрегатов в кровотоке пациентов на фоне венозной окклюзии содержалось $16,1 \pm 0,09$ и $3,1 \pm 0,02$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов, в контроле $1,8 \pm 0,5$ и $0,02 \pm 0,004$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов соответственно, при увеличении количества тромбоцитов в агрегатах, что говорит о недостаточности влияния сосудистой стенки на ВАТ у больных с АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза.

При обследовании через 2 месяца лечения у наблюдаемого контингента найдена положительная динамика ($p < 0,05$), а к 4 месяцам значительное уменьшение ВАТ, с сохранением достигнутых результатов до конца наблюдения (12 мес.).

Спустя 4 месяца применения у наблюдаемых больных лизиноприла и пиоглитазона в комплексе с гипокалорийной диетой и дозированной физической нагрузкой содержание в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок приблизилось к контролю ($81,4 \pm 0,12\%$), при достоверной нормализации содержания активированных тромбоцитов ($18,6 \pm 0,09\%$) за счет сокращения количества и оптимизации соотношения всех их разновидностей (дискоэхиноцитов, сфероцитов, сфероэхиноцитов и биполярных форм). Количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов ($3,1 \pm 0,02$ на 100 свободно лежащих тромбоцитов), средних и больших агрегатов ($0,28 \pm 0,04$ на 100 свободно лежащих тромбоцитов) также нормализовалось. Количество тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, достигло уровня контроля ($6,9 \pm 0,04\%$).

Уже через 4 месяца лечения кратковременная искусственная венозная окклюзия снижала содержание и величину соотношения активных форм тромбоцитов и их агрегатов в крови наблюдаемых больных, получавших примененное лечение, до уровня контроля. Количество дискоцитов при этом практически сравнялось с контролем – $93,4 \pm 0,2\%$. Сумма активных форм, количество свободно циркулирующих в крови малых, средних и больших агрегатов соответствовала уровню нормы с оптимизацией числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты. Достигнутые результаты не претерпели значимой динамики до конца наблюдения, несмотря на нестрогое соблюдение пациентами немедикаментозной коррекции.

Обсуждение

Метаболические нарушения у населения России все чаще носят сложный характер, сопровождаясь выраженным ослаблением функций сосудистой стенки [1]. Негативные явления в липидном составе крови и усиление в ней ПОЛ вызывают ослабление антиагрегационной активности стенки сосудов, способствуя ускорению АТ, что было показано при ее оценке с различными индукторами *in vitro* [5]. При этом отмечается рост синтеза в стенке сосуда, участвующего в процессе адгезии фактора Виллебранда, косвенно зарегистрированного по ускорению АТ с ристомицином. Уменьшение реакции тромбоцитов

на временную венозную окклюзию было связано с ослаблением в стенке сосуда обмена арахидоновой кислоты и сокращением образования в ней ведущего вазодилатора и антиагреганта – простаглицлина [10]. Это было подтверждено высокой активностью АТ с сочетаниями индукторов агрегации, имеющих место в кровотоке, на фоне временной венозной окклюзии. При этом малая динамика АТ при сочетании индукторов и ВАТ у пациентов с АГ при МС, перенесших тромбоз периферических сосудов, на фоне временной ишемии сосудистой стенки свидетельствует не только о достоверном ослаблении ее антиагрегационной активности в условиях кровотока, но и о высоком риске у них повторного тромбообразования.

Назначение наблюдаемому спецконтингенту разработанного комплекса лечения, состоящего из ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – лизиноприла, гипогликемического препарата – пиоглитазона, гипокалорийной диеты и дозированной физической нагрузки, полностью нормализовало АД и липидный спектр крови, что приблизило к норме функцию сосудистого эндотелия, обеспечив нормализацию в крови проагрегантных и антиагрегантных механизмов в отношении активности тромбоцитов. Найденное у обследованных замедление АТ и уменьшение ВАТ без венозной окклюзии и на ее фоне до уровня контроля во многом обуславливается достигнутым ослаблением интенсивности ПОЛ жидкой части крови, облегчая функционирование рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе. Ослабление выраженности адгезивной способности тромбоцитов во многом обуславливается развивающимся на фоне примененного лечения понижением до уровня контроля синтеза в стенке сосуда фактора Виллебранда. Выраженное усиление резистентности тромбоцитов к перекиси водорода в результате лечения, зарегистрированное по достоверному удлинению АТ с H_2O_2 , указывает на возрастание активности системы антиокисления в тромбоцитах, и в частности каталазы и супероксиддисмутазы. Это обеспечило полное восстановление чувствительности кровяных пластинок к дезагрегационным воздействиям со стороны стенки сосудов.

Таким образом, примененный лечебный комплекс способен нормализовать у больных с АГ при МС, перенесших окклюзию периферических сосудов, за 4 месяца лечения антиагрегационную функцию сосудистой стенки. Нестрогое соблюдение ими немедикаментозного компонента в более отдаленные сроки терапии при условии продолжения приёма препаратов в прежнем режиме дозирования сохраняет достигнутый положительный эффект лечения до конца наблюдения. Полученные сведения дают право авторам рекомендовать широкому контингенту больных с АГ и МС разработанный ими комплекс лечения, обеспечивая тем самым эффективную профилактику у них сосудистых осложнений и сохраняя их боеспособность.

Выводы

1. Применение лечебного комплекса, включающего лизиноприл и пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки, у больных, имеющих артериальную гипертензию при метаболическом синдроме и перенесших окклюзию периферических сосудов, в течение 4 месяцев полностью нормализует антиагрегационную активность их сосудистой стенки.
2. Достигнутые у обследованного контингента за 4 месяца терапии результаты применённого в работе комплексного лечения способны полностью сохраняться до 12 месяцев даже при нестрогом соблюдении его немедикаментозной составляющей.

Список литературы

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. - СПб. : Изд. СПб. ГМУ, 1999. - 203 с.
2. Балуда В.П., Лукьянова Т.И., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека // Лабораторное дело. – 1983. – № 6. – С. 17-20.
3. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000. – 167 с.
4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33-36.
5. Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Медведев И.Н. Методические вопросы исследования функциональной активности тромбоцитов при различных состояниях // В мире научных открытий. – 2012. – № 2. – С. 145-147.
6. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Даниленко О.А., Беспарточный Б.Д. Способ нормализации функциональной реактивности сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии с метаболическим синдромом : Патент на изобретение № 2391082, приоритет 1 апреля 2009 г.
7. Медведев И.Н., Кутафина Н.В. Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых лиц второго зрелого возраста // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8 (часть 2). – С. 362-366.
8. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Розувастатин в снижении риска тромботической опасности у больных артериальной гипертензией с дислипидемией // Медицинский альманах. – 2013. – № 4 (28). – С. 105-108.

9. Симоненко В.Б., Медведев И.Н. Артериальная гипертония и тромбоцитарные дисфункции. – М. : ЭКО-ПРЕСС, 2010. – 202 с.
10. Симоненко В.Б., Медведев И.Н. Артериальная гипертония и сосудистые дисфункции. – М. : ЭКО-ПРЕСС, 2012. – 288 с.

Рецензенты:

Смахтин М.Ю., д.б.н., профессор, профессор кафедры биохимии Курского государственного медицинского университета, г. Курск.

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