

АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОСНОВНЫХ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ НА ФОНЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ И АТОРВАСТАТИНА

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: выяснить возможности комплексного воздействия аторвастатина и немедикаментозной терапии на агрегационные свойства форменных элементов крови у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. Под наблюдением находилось 59 пациентов с артериальной гипертензией 1-2-й степени, риск 3 с дислипидемией IIb типа, среднего возраста. Группа контроля представлена 26 здоровыми добровольцами аналогичного возраста. Для коррекции дислипидемии всем больным назначались аторвастатин и немедикаментозное лечение. Гипотензивная терапия велась эналаприлом 10 мг 2 раза в сутки. Регистрация клинических и лабораторных показателей проводилась перед началом лечения, через 6, 12, 18, 52 и 104 недели терапии. Комплексное лечение пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией в течение 104 недель позитивно влияло на липидный профиль, уровень перекисного окисления липидов в плазме и форменных элементах крови, выводя данные показатели на уровень контроля за 6 недель. Проведенная терапия стабильно нормализовала у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией агрегационные возможности эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов через 6 недель терапии за счет достижения в эти сроки оптимума механизмов реализации их агрегации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, аторвастатин, немедикаментозное лечение, агрегационная активность, клетки крови.

THE AGGREGATION ACTIVITY OF BLOOD CELLS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA ON THE BACKGROUND OF NON-MEDICAL TREATMENT AND ATORVASTATIN

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

Objective: To explore the possibilities of integrated effects of atorvastatin and non-pharmacological treatment for aggregation properties of blood cells in patients with arterial hypertension and dyslipidemia. We observed 59 patients with arterial hypertension of 1-2 degrees, the risk of 3 IIb dyslipidemia type of middle age. The control group consisted 26 healthy volunteers of similar age. For the correction of dyslipidemia all patients received atorvastatin and non-pharmacological treatment. Antihypertensive therapy was conducted with enalapril 10 mg 2 times a day. Registration of clinical and laboratory parameters was performed before treatment, at 6, 12, 18, 52 and 104 weeks of therapy. Complex treatment of patients with arterial hypertension and dyslipidemia for 104 weeks, a positive effect on the lipid profile, the level of lipid peroxidation in plasma and blood elements, bringing these indicators on the level of control for 6 weeks. The therapy is stable normalized in patients with arterial hypertension and dyslipidemia aggregation properties of erythrocytes, platelets and leukocytes after 6 weeks of treatment, due to advances in these terms optimum mechanisms for the implementation of their aggregation.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, atorvastatin, non-pharmacological treatment, aggregation activity, blood cells.

Широкая распространенность сердечно-сосудистой патологии в современном обществе и колоссальная доля в ней артериальной гипертензии (АГ) сохраняют ее в фокусе внимания современной медицинской науки [5]. Положение дел усугубляется все более частым сочетанием АГ с метаболическими нарушениями, среди которых дислипидемия (Д) занимает видное место [1,4,6]. Особая опасность сочетания АГ с Д связана с резким ускорением на ее

фоне формирования целого ряда патологических процессов, значимо повышающих риск возникновения тромбозов, негативно сказывающихся на общем прогнозе [3].

Было доказано, что наличие у больного АГ и Д неизбежно приводит к нарушениям функционально-структурных характеристик всех форменных элементов крови [7,8], что в конечном итоге негативно отражается на процессе микроциркуляции. Высокая концентрация атерогенного холестерина в крови этих больных, сопровождающаяся гемодинамическими нарушениями и депрессией антиоксидантной защиты организма, ведет к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в их организме [6]. Избыточное количество продуктов ПОЛ дестабилизирует мембранно-рецепторные и пострецепторные структуры форменных элементов крови, негативно сказываясь на их функциональных параметрах [7]. Формирующиеся нарушения неизбежно усиливают агрегационные свойства всех клеток крови, что ухудшает ее реологические свойства, особенно в сосудах микроциркуляторного русла, и повышает риск тромбозов различной локализации [8].

Большое значение в коррекции состояния больных АГ с Д играют гиполипидемическая диета, дозированные физические нагрузки и длительное фармакологическое воздействие с помощью статинов [6]. В литературе есть сведения о влиянии отдельных статинов на агрегационные свойства клеток крови, причем наибольшая их активность в этом плане отмечена у симвастатина, аторвастатина и розувастатина [9,10]. Вызывает большой практический интерес разработка подходов к быстрой коррекции агрегационной способности форменных элементов крови у больных АГ с Д на фоне сочетанного применения немедикаментозного лечения и каждого из этих статинов.

Цель работы: выяснить возможности комплексного воздействия аторвастатина и немедикаментозной терапии на агрегационные свойства форменных элементов крови у больных АГ с Д.

Материалы и методы

Работа выполнена на 59 больных АГ 1–2-й степени, риск 3 с дислипидемией Пб типа, среднего возраста. Группа контроля представлена 26 здоровыми людьми аналогичного возраста.

Концентрации общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) были оценены энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора «Витал Диагностикум». ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) регистрировались при помощи набора «Ольвекс Диагностикум». Количество общих липидов (ОЛ) оценивали набором «Эрба-Русс». Содержание общих фосфолипидов (ОФЛ) в плазме определяли по содержанию в них фосфора с последующим расчетом соотношения в плазме ОХС/ОФЛ. Количество ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) выявляли расчетным путем. Уровень ХС

липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) определяли по формуле: ТГ/2,2. Коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле ХС ЛПНП/ХС ЛПВП.

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме оценивались по количеству в ней ацилгидроперекисей (АГП) и тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором «Агат-Мед» с учетом ее антиокислительной активности (АОА) общепринятым методом.

Уровень ПОЛ в форменных элементах крови определяли по количеству в отмытых и ресуспендированных клетках малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты и содержанию АГП. В отмытых и ресуспендированных клетках крови количественно оценены уровни холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и ОФЛ по содержанию в них фосфора с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ. В клетках крови также выявлялась активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Выраженность агрегации эритроцитов оценивалась на световом микроскопе путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов [2].

Активность агрегации тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [2] с применением в качестве агонистов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомицина (0,8 мг/мл), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М) со стандартизированным количеством тромбоцитов в исследуемой плазме 200×10^9 тр. Степень внутрисосудистого агрегатообразования тромбоцитов выяснялась при помощи фазово-контрастного микроскопа [2].

Выраженность агрегационных свойств нейтрофилов определяли на фотоэлектроколориметре в их суспензии, полученной после отмытия и ресуспендирования с лектином зародыша пшеницы 32 мкг/мл, конканавалином А 32 мкг/мл и фитогемагглютинином – 32 мкг/мл.

С целью коррекции дислипидемии всем больным назначались гиполипидемическая диета, дозированные физические нагрузки и аторвастатин 10 мг на ночь. Гипотензивная терапия велась эналаприлом 10 мг 2 раза в сутки. Регистрация клинических и лабораторных показателей проводилась перед началом лечения, через 6, 12, 18, 52 и 104 недели терапии. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась t-критерием Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты исследования

У включенных в исследование пациентов количество ОЛ и ОХ в крови были повышены по сравнению с контролем почти в 1,6 и 1,3 раза соответственно при уменьшении ОФЛ в их

плазме почти в 2,3 раза, что обеспечивало превалирование величины отношения ОХС/ОФЛ в 3 раза по сравнению с контролем. Атерогенные фракции холестерина – ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП у наблюдавшихся больных были достоверно повышены в 1,7 и 1,7 раз соответственно с увеличением в крови уровня ТГ в 1,7 раза при понижении ХС ЛПВП на более чем 50% и повышении коэффициента атерогенности плазмы в 2,5 раза.

В жидкой части крови у наблюдаемых лиц с АГ и Д отмечено превалирование количества АГП и ТБК-активных продуктов почти в 2,3 и 1,4 раза над значениями здоровых людей, составивших контрольную группу, вследствие ослабления у них величины антиоксидантного потенциала плазмы в 1,4 раза.

У обследованных больных в мембранах форменных элементов крови отмечено достоверное увеличение ХС, сопровождающееся уменьшением ОФЛ и нарастанием в них градиента ХС/ОФЛ. При этом во всех учитываемых клетках крови лиц с АГ и Д выявлена активация ПОЛ в результате ослабления их антиоксидантной защиты. Также у больных зарегистрировано достоверное усиление агрегации эритроцитов с повышением в крови уровня суммарного вовлечения эритроцитов в агрегаты (на 63,9%), увеличением количества самих агрегатов (на 45,5%) и уменьшением на 56,9% содержания в ней свободно перемещающихся эритроцитов.

У больных найдено выраженное сокращение времени развития АТ с отдельными индукторами и их комбинациями. Наиболее рано АТ возникала под действием коллагена. Чуть позже она развивалась в ответ на АДФ. Еще позднее АТ наступала в ответ на ристомицин, H_2O_2 , тромбин и адреналин. Процесс АТ с сочетаниями индукторов также был ускорен. При этом число свободно циркулирующих в крови больных тромбоцитарных агрегатов различного размера и степень вовлеченности в них тромбоцитов у лиц с АГ и Д достоверно превышали значения контроля.

В исходе у пациентов агрегация нейтрофилов наступала раньше, чем в контроле со всеми испытанными индукторами (с лектином на 57,0%, с конканавалином А на 33,1%, с фитогемагглютинином на 37,5%).

Уже через 6 недель комплексной коррекции у пациентов выявлена нормализация показателей липидного спектра крови, АОА и количества в плазме АГП и ТБК-продуктов. Достигнутые результаты сохранялись у наблюдаемых пациентов до конца наблюдения.

В результате комплексной коррекции во всех случаях отмечена быстрая нормализация липидного состава мембран эритроцитов. Уже через 6 недель лечения в мембранах красных кровяных телец, тромбоцитов и нейтрофилов выявлено понижение содержания ХС и увеличение ОФЛ до уровня контроля, сохраняясь на достигнутых значениях до конца наблюдения.

На фоне комплексного лечения у наблюдаемых больных с АГ и Д было получено стремительное снижение ПОЛ во всех форменных элементах крови за счет повышения их антиоксидантной защищенности. Так, за 6 недель лечения в эритроцитах, тромбоцитах и нейтрофилах пациентов отмечена нормализация активности СОД и каталазы.

В группе наблюдения на фоне лечения отмечено быстрое ослабление исходно усиленной агрегационной способности форменных элементов крови. Так, у пациентов, получавших комплексную терапию, отмечена нормализация суммарного количества эритроцитов в агрегате, количества самих агрегатов и количества свободных эритроцитов к 6-й неделе наблюдения.

Проведенное лечение сопровождалось у пациентов ослаблением до уровня контроля процесса агрегации тромбоцитов *in vitro* и *in vivo* через 6 недель лечения. Так, у наблюдаемых пациентов в эти сроки наиболее активным индуктором сохранялся коллаген, время развития АТ с которым оказалось наименьшим ($33,2 \pm 0,11$ с). Второе место по скорости развития АТ принадлежало АДФ. Чуть позднее возникала АТ с ристомицином и H_2O_2 , еще позднее — с тромбином и адреналином. Длительность АТ с сочетаниями индукторов на фоне терапии также достоверно увеличивалась. Наиболее ранняя АТ к концу наблюдения возникала под действием сочетания АДФ+коллаген. При этом комбинация адреналина и коллагена вызвала агрегацию через $29,1 \pm 0,10$ с, а под влиянием АДФ и адреналина она наступала через $34,6 \pm 0,03$ с. Это сопровождалось постепенным сокращением числа свободно перемещающихся в крови тромбоцитарных агрегатов на фоне уменьшения включения в них тромбоцитов, достигая уровня показателей контроля к 6-й неделе наблюдения.

У пациентов на фоне лечения найдено быстрое ослабление выраженности агрегации нейтрофилов со всеми примененными индукторами, в наибольшей степени проявившееся к концу наблюдения. Так, к 6-й неделе лечения отмечено суммарное снижение выраженности их агрегации в ответ на лектин на 56,0%, на конканавалин А на 32,2%, на фитогемагглютинин на 37,1%, позволившее данным показателям выйти на уровень показателей группы контроля.

Обсуждение

В результате проведения комплексной терапии у лиц с АГ и Д был достигнут быстрый рост антиоксидантной защиты плазмы крови с ускоренной нормализацией в ней ПОЛ. Оптимизация за 6 недель лечения количества холестерина в их крови сопровождалась нормализацией содержания в эти сроки ХС и градиента ХС/ОФЛ в мембранах форменных элементов крови.

У пролеченных больных отмечено быстрое понижение агрегационной способности эритроцитов, что в значительной мере является основой для оптимизации у них реологических характеристик крови. Очевидно, нормализация агрегации эритроцитов у

больных АГ с Д, принимавших аторвастатин на фоне немедикаментозной терапии, вызвано быстрой оптимизацией важного механизма их агрегации – увеличением электроотрицательности поверхности эритроцитов вследствие нарастания на их мембране числа протеинов, имеющих отрицательный заряд [8]. Ослабление генерации активных форм кислорода понижает оксидативную альтерацию электроотрицательных белков мембраны и глобулярных белков плазмы, осуществляющих роль «мостиков» между отдельными эритроцитами, понижая при этом силы сцепления клеток в возникающих агрегатах. Ослабление агрегации эритроцитов на фоне комплексной терапии, видимо, обеспечивается увеличением до значений здоровых людей активности в них аденилатциклазы, что ведет к нарастанию в цитоплазме красных кровяных телец уровня цАМФ, понижению входа внутрь клетки Ca^{2+} с подавлением активности фосфодиэстеразы [8].

Быстрое торможение до уровня контроля АТ у пациентов, получавших комплексную терапию, оказалось возможным во многом за счет нормализации липидного состава плазмы и уровня ПОЛ в ней и в кровяных пластинках при устранении липидного дисбаланса их мембран, что в короткие сроки оказывало положительное влияние на их рецепторные и пострецепторные механизмы реализации агрегации [3]. Удлинение до контрольного уровня времени АТ в ответ на ристомицин у больных, получавших комплексное лечение, можно объяснить понижением до значения здоровых лиц содержания в крови фактора Виллебранда, а на поверхности тромбоцитов — числа рецепторов к нему. Нормализация времени наступления АТ с H_2O_2 подтверждала достигнутое усиление системы антиокисления в тромбоцитах, в том числе выявленное при прямом исследовании активности каталазы и супероксиддисмутазы. Торможение АТ в случае применения сочетаний индукторов доказывало оптимизацию функционирования у больных рецепторных систем кровяных пластинок во внутрисосудистых условиях.

Нормализация у пациентов агрегации нейтрофилов за 6 недель комплексной терапии обеспечивалась уменьшением в их мембранах соотношения ХС/ОФЛ и количества локусов в составе гликопротеиновых рецепторов, связывающих лектины. Так, фитогемагглютинин способен взаимодействовать в основном с участками bD-галактозы гликопротеинов, лектин зародыша пшеницы — с N-ацетил-D-глюкозамином и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислотой, а конканавалин А — с содержащими маннозу N-гликанами. Найденное уменьшение лектинстимулированной агрегации нейтрофилов у больных АГ с Д, получавших комплексное лечение, происходило в результате ослабления экспрессии рецепторов адгезии при нарастании в их составе участков, содержащих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминовую кислоту и маннозу, о чем можно было судить по понижению агрегационного ответа нейтрофилов на действие лектина зародыша пшеницы и конканавалина А.

Нормализация на фоне терапии выраженности индуцированной агрегации под влиянием фитогемагглютина, видимо, связана со снижением в их рецепторах участков гликопротеинов, содержащих bD-галактозу.

Таким образом, применение аторвастатина в сочетании с немедикаментозным воздействием в течение 6 недель у лиц с АГ и Д обеспечивает нормализацию агрегации эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, что существенно понижает риск тромбообразования.

Заключение

Прием аторвастатина на фоне немедикаментозной терапии пациентами с АГ и Д нормализует липидный состав и уровень ПОЛ в плазме и форменных элементах крови за 6 недель наблюдения. В эти же сроки комплексная терапия понижает у больных с АГ и Д агрегационные возможности эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов до уровня контроля.

Список литературы

1. Медведев И.Н., Носова Т.Ю. Корректирующие возможности диуретиков в лечении нарушений агрегации тромбоцитов больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением // *Современные проблемы науки и образования*. – 2007. – № 6. – С. 69.
2. 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.
3. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Воздействие флувастатина на интраваскулярную тромбоцитарную активность у больных артериальной гипертонией с дислипидемией // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2010. – № 7. – С. 36–37.
4. Медведев И.Н., Гамолина О.В. Агрегационные и цитоархитектонические свойства эритроцитов у пациентов с артериальной гипертонией и нарушением толерантности к глюкозе на фоне гипотензивной терапии ингибитором АПФ // *Научное мнение*. – 2011. – № 1. – С. 151–155.
5. Медведев И.Н. Влияние вальсартана и амлодипина в составе комплексной коррекции на антиагрегационную активность сосудистой стенки у больных осложненной артериальной гипертонией при метаболическом синдроме // *Кардиология в Беларуси*. – 2011. – № 5. – С. 321.
6. Медведев И.Н., Скорятин И.А. Агрегационная способность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получавших флувастатин // *Кардиология в Беларуси*. – 2011. – № 5. – С. 144–145.

7. Медведев И.Н., Скорятина И.А. Влияние сосудистой стенки на агрегационную активность нейтрофилов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получающих флувастатин // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 71–72.
8. Медведев И.Н., Скорятина И.А. Аторвастатин в коррекции антиагрегационных возможностей сосудистой стенки в плане основных форменных элементов крови больных артериальной гипертонией с дислипидемией // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2012. – № 4. С. 41–47.
9. Медведев И.Н., Скорятина И.А. Состояние антиагрегационного контроля сосудистой стенки над нейтрофилами у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получавших симвастатин // Евразийский кардиологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 45–51.
10. Медведев И.Н., Скорятина И.А. Влияние аторвастатина на агрегационные свойства нейтрофилов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – № 3. – С. 76–78.

Рецензенты:

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

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