

Сравнительная оценка терапевтических возможностей двух лечебных комплексов в плане коррекции сосудистого гемостаза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме

Завалишина С. Ю., Медведев И. Н.

Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО “Российский государственный социальный университет”. Курск, Россия

Несмотря на большой прогресс медицинской науки и практики, артериальная гипертензия (АГ) сохраняет широкую распространенность среди населения экономически развитых стран, и все чаще сочетается с метаболическим синдромом (МС). Это способствует у этой категории больных выраженному ослаблению функций сосудистой стенки и созданию условий для возникновения внутри-сосудистого тромбообразования различной локализации.

Цель. Сравнительная оценка эффективности коррекции гемостатической функции сосудистой стенки у больных АГ при МС с помощью комплексов из вальсартана (Вс) или лозартана (Лт) в сочетании с метформинем (Мф) и немедикаментозными средствами лечения.

Материал и методы. Под наблюдением находились 47 больных АГ 1-2 степени, риск 4, среднего возраста. Группу контроля составили 25 здоровых людей аналогичного возраста. Проведена оценка биохимических и гематологических показателей. Для коррекции артериального давления 24 больным назначали Вс 160 мг/сут., 23 больным — Лт 100 мг/сут. Для оптимизации обмена веществ всем пациентам назначали Мф 500 мг 2 раза в сут., гипокалорийную диету и посильные регулярные физические тренировки.

Результаты. Применение лечебного комплекса, в состав которого входит Вс, способен нормализовать у больных АГ при МС функцию

сосудистой стенки за 4 мес. лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии при продолжении приема препаратов сохраняет достигнутый положительный эффект до конца наблюдения (12 мес.). Использование Лт улучшает, но не нормализует функцию сосудистой стенки к 4 мес. лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии, несмотря на продолжение приема Лт и Мф, снижает достигнутый положительный эффект лечения.

Заключение. Применение лечебного комплекса из гипокалорийной диеты, дозированных физических нагрузок и Мф способно обеспечить выраженное позитивное действие на сосудистый гемостаз у больных АГ при МС в случае включения в него Вт и оказывает менее эффективное воздействие при его замене на Лт.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, сосудистая стенка, гемостаз, комплексное лечение, вальсартан, лозартан.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 15–21
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-15-21>

Поступила 27/04-2016

Принята к публикации 12/12-2016

Comparison of opportunities from two therapeutical complexes for correction of vascular hemostasis in hypertensives with metabolic syndrome

Zavalishina S. Yu., Medvedev I. N.

Kursk Institute of Social Education (branch) of FSBEI HPE “Russian State Social University”. Kursk, Russia

Though there is a progress in medical science and practice, hypertension remains widely prevalent in economically developed countries, and is comorbid with metabolic syndrome. This leads to weakening of vascular wall functioning in these patients and developing conditions for the formation of intravascular thrombi of various location.

Aim. Comparative assessment of hemostatic function correction of vessel wall in hypertensives with metabolic syndrome (MS) with the complex of valsartan and losartan together with metformin and non-medication treatments.

Material and methods. Under follow-up, there were 47 hypertensives, of 1-2 grade, risk 4, middle age. Controls were 25 healthy persons of the same age. The assessment of biochemical and hematological parameters was performed. For blood pressure correction, 24 patients were prescribed valsartan 160 mg daily, 23 patients — losartan 100 mg daily. For metabolism optimization all patients were prescribed metformin

500 mg b.i.d., hypocaloric diet and regular physical activity of tolerable intensity.

Results. The application of a complex with valsartan leads to normalization in hypertensives with MS the function of vascular wall in 4 months. Further non-strict adherence to the prescribed non-medication part of the complex retains positive effect by the end of follow-up (12 months). Usage of losartan improves, but does not normalize vessel wall function in 4 months. Further non-strict adherence of non-medication part of treatment, regardless the continuation of losartan and metformin intake, decreases the achieved effect of treatment.

Conclusion. Usage of treatment complex of hypocaloric diet, physical exercise and metformin helps to influence positively vascular hemostasis in hypertensives with MS in case of valsartan inclusion, and is less effective if replaced by losartan.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 273-22-63

e-mail: ilmedv1@yandex.ru

[Завалишина С. Ю. — доцент кафедры адаптивной физической культуры и медико-биологических наук, Медведев И. Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой].

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, vascular wall, hemostasis, complex treatment, valsartan, losartan.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 15–21
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-15-21>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — ацилгидроперекиси, АДФ — аденозиндифосфат, АТ — агрегация тромбоцитов, АТ-III — антитромбин III, ИААСС — индекс антиагрегационной активности стенки сосудов, ИАКАСС — индекс антикоагуляционной активности стенки сосудов, ИФАСС — индекс фибринолитической активности стенки сосудов, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, МС — метаболический синдром, ОХС — общий холестерин, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ТБК — тиобарбитуровая кислота.

Несмотря на серьезный прогресс медицинской науки и практики, артериальная гипертензия (АГ) сохраняет широкую распространенность среди населения экономически развитых стран и все чаще сочетается с метаболическим синдромом (МС) [1]. Это способствует у данной категории больных выраженному ослаблению функций сосудистой стенки и созданию у них условий для возникновения внутрисосудистого тромбообразования различной локализации [2]. Не вызывает сомнений, что АГ при МС требует комплексной коррекции, способной эффективно повышать у больных антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную функции сосудов [3, 4]. В этой связи при выборе антигипертензивных и метаболически активных препаратов для комплексной терапии таких пациентов необходимо учитывать не только их основное фармакологическое действие, но и способность позитивно влиять на агрегацию клеток крови [5, 6] и гемостатические функции сосудистого эндотелия [7, 8]. В фокусе внимания исследователей уже довольно длительно находится немедикаментозное воздействие на больных АГ при МС, способное также позитивно влиять на агрегационно-деагрегационные явления в крови и потенцировать различные фармакологические воздействия [9]. В настоящем исследовании проведена оценка эффективности двух вариантов комплексной терапии, включающей в себя сочетание гипогликемического препарата — метформина (Мф), немедикаментозной коррекции, состоящей из диетотерапии и дозированных физических нагрузок, а также одного из блокаторов рецепторов ангиотензина: вальсартана (Вс) или лозартана (Лт).

Цель работы — провести сравнительную оценку эффективности коррекции гемостатической функции сосудистой стенки у больных АГ при МС с помощью комплексов из Вс или Лт в сочетании с Мф и немедикаментозными средствами лечения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 47 больных АГ 1-2 степеней, риск 4. Все участники исследования пациенты до включения в исследование были информированы о наличии у них АГ и МС, но систематически по их поводу не лечились. Эпизодически они принимали индапамид, небиволол или атенолол. При взятии под наблюдение все больные были разделены на две равные, сравнимые, однородные группы. Первую группу составили 24 больных,

средний возраст $47,4 \pm 2,4$ лет, в т.ч. 10 мужчин и 14 женщин, вторую — 23 больных, средний возраст которых — $48,5 \pm 1,8$ лет, в т.ч. 11 мужчин и 12 женщин.

Распределение больных по группам происходило случайным образом, путем раскладывания перевернутых протоколов исследований на 2 группы, что исключило субъективный компонент в распределении обследуемых. У больных обеих групп отмечалась АГ при МС: нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия II б типа, абдоминальное ожирение — индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, отношение объема талии к объему бедер $>0,85$ у женщин и $>1,0$ у мужчин. Группу контроля составили 25 здоровых людей аналогичного возраста.

Взятие крови производилось после 14-часового голодания у всех обследованных. Определяли содержание в крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум”, общих липидов набором фирмы “Эрба-Русс”. Количество холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) определялось расчетным путем. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы оценивали по содержанию в ней тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором “Агат-Мед” и ацилгидроперекисей (АГП) с учетом величины антиокислительного потенциала жидкой части крови [10]. У всех обследованных определяли активность антитромбина III (АТ-III) [11] до венозной окклюзии и в условиях искусственно созданной ишемии, вызывающей секрецию сосудистой стенкой в кровь дополнительной порции АТ-III. Производилось вычисление индекса антикоагуляционной активности стенки сосудов (ИАКАСС) путем деления величины активности АТ-III после временной венозной окклюзии на ее значение до нее.

Для изучения влияния сосудистой стенки на фибринолитическую активность крови использован метод определения времени лизиса фибринового сгустка в плазме, полученной до наложения манжетки на сосуд и на ее фоне, что вызывало выброс из стенки сосуда в кровь в условиях временной ишемии тканевого активатора плазминогена [11]. Производился расчет индекса фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС) путем деления величины лизиса фибринового сгустка в плазме, полученной без временной венозной окклюзии на его длительность в плазме, полученной на ее фоне. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева.

Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [12] с использованием в качестве индукторов аденозиндифосфата (АДФ) ($0,5 \cdot 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125$ ед./мл), ристомина ($0,8$ мг/мл), адреналина

Таблица 1

Динамика антропометрических характеристик и биохимических показателей плазмы пациентов на фоне двух оцениваемых видов комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей, М±m						Контроль, n=25, М±m
	Вс в составе комплексной терапии, n=24			Лт в составе комплексной терапии, n=23			
	Исход	4 мес.	12 мес.	Исход	4 мес.	12 мес.	
Индекс массы тела, кг/м ²	33,4±0,08 p<0,01	28,6±0,09 p ₁ <0,01	27,8±0,06	33,8±0,06 p<0,01	28,0±0,08 p ₁ <0,01	28,7±0,07	24,8±0,04
Отношение объема талии к объему бедер	1,21±0,004 p<0,01	0,92±0,008 p ₁ <0,01	0,91±0,07	1,19±0,004 p<0,01	0,94±0,009 p ₁ <0,01	0,98±0,005	0,86±0,002
ОХС, ммоль/л	6,10±0,02 p<0,01	4,85±0,02 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	4,76±0,04	6,12±0,002 p<0,01	5,73±0,02 p ₁ <0,01	5,36±0,04 p ₂ <0,05	4,79±0,02
ХС ЛВП, ммоль/л	1,16±0,02 p<0,01	1,54±0,002 p ₁ <0,01	1,52±0,001	1,21±0,003 p<0,01	1,43±0,01 p ₁ <0,01	1,40±0,02	1,53±0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,86±0,04 p<0,01	2,58±0,02 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	2,54±0,04 p ₃ <0,05	3,81±0,04 p<0,01	3,38±0,03 p ₁ <0,05	3,00±0,02 p ₂ <0,05	2,56±0,03
ХС ЛОНП, ммоль/л	1,08±0,002 p<0,01	0,73±0,04 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	0,72±0,06 p ₃ <0,05	1,10±0,013 p<0,01	0,92±0,01 p ₁ <0,01	0,96±0,04	0,70±0,002
Триглицериды, ммоль/л	2,38±0,04 p<0,01	1,61±0,02 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,58±0,02 p ₃ <0,05	2,42±0,06 p<0,01	2,03±0,02 p ₁ <0,01	2,11±0,02	1,56±0,01
Общие липиды, г/л	8,79±0,05 p<0,01	5,40±0,04 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	5,30±0,06 p ₃ <0,01	8,57±0,02 p<0,01	6,43±0,03 p ₁ <0,01	6,19±0,03 p ₂ <0,05	5,26±0,04
АГП плазмы, Д ₂₃₃ /1 мл	3,18±0,04 p<0,01	1,66±0,03 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	1,63±0,01	3,26±0,02 p<0,01	2,18±0,04 p ₁ <0,01	1,99±0,02	1,62±0,02
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,44±0,06 p<0,01	3,42±0,06 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	3,40±0,04 p ₃ <0,05	5,49±0,04 p<0,01	4,12±0,02 p ₁ <0,01	3,89±0,03 p ₂ <0,05	3,38±0,06
Антиокислительный потенциал плазмы, %	19,8±0,4 p<0,01	36,4±0,02 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	36,6±0,02	20,3±0,03 p<0,01	28,6±0,012 p ₁ <0,01	32,2±0,04 p ₂ <0,05	36,8±0,03

Примечание: p — достоверность различий показателей между контролем и исходным состоянием больных, p₁ — достоверность различий исходных данных и результатов 4 мес. лечения, p₂ — достоверность различий результатов 4-месячного и 12-месячного лечения, p₃ — достоверность различий результатов лечения между группами.

(5 · 10⁻⁶ М) и перекиси водорода (7,3 · 10⁻³ М). Антиагрегационная активность стенки сосуда выявлялась по торможению АТ со всеми использованными индукторами на фоне временной венозной окклюзии и по величине ИААСС (индекса антиагрегационной активности сосудистой стенки) получаемого путем деления времени АТ для каждого индуктора на фоне временной венозной окклюзии на АТ без нее.

С целью коррекции артериального давления 24 больным назначали препарат Вс в дозе 160 мг один раз в сут., 23 больным — Лт в дозе 100 мг один раз в сут. Всем пациентам назначался Мф в дозе 500 мг 2 раза в сут. и немедикаментозная терапия, включающая в себя гипокалорийную диету и посильные регулярные физические тренировки [9].

Оценки клинических и лабораторных показателей проводили в начале лечения, через 4 мес. строгого соблюдения всех элементов терапии и еще через 8 мес. при нестрогом соблюдении ее немедикаментозной составляющей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты

В ходе наблюдения за больными в течение 12 мес., побочных эффектов терапии не было выявлено ни в одном случае. Исходные цифры артериального давления у пациентов составляли — систолическое — 158,2±1,6 мм рт.ст. и 160,3±1,3 мм рт.ст., диастолическое — 97,8±1,2 мм рт.ст. и 98,9±1,22 мм рт.ст., в первой и второй группах, соответственно. Через 2 нед. лечения артериальное давление стабилизировалось у пациентов обеих групп на уровне: систолическое — 128,4±0,2 мм рт.ст. и 130,2±1,4 мм рт.ст., диастолическое — 88,4±0,4 мм рт.ст. и 87,9±1,2 мм рт.ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения. Соматометрические показатели на фоне проводимой терапии подверглись в обеих группах статистически значимой положительной динамике к 4 мес. лечения и сохранялись на достигнутом уровне до конца наблюдения (таблица 1).

Таблица 2

Антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки у больных на фоне двух оцениваемых видов комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей, $M \pm m$						Контроль, $n=25$, $M \pm m$
	Вс в составе комплексной терапии, $n=24$			Лт в составе комплексной терапии, $n=23$			
	Исход	4 мес.	12 мес.	Исход	4 мес.	12 мес.	
Активность АТ-III в плазме до компрессионной пробы, %	81,8±0,04 $p < 0,01$	98,3±0,09 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	99,2±0,1 $p_3 < 0,01$	83,2±0,08 $p < 0,01$	94,4±0,03 $p_1 < 0,05$	89,7±0,06	99,8±0,30
Активность АТ-III в плазме после компрессионной пробы, %	94,4±0,06 $p < 0,01$	146,9±0,15 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	139,2±0,12 $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	92,1±0,3 $p < 0,01$	119,3±0,04 $p_1 < 0,01$	110,2±0,2 $p_2 < 0,05$	147,6±0,6
ИАКАСС	1,15±0,006 $p < 0,01$	1,49±0,004 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	1,43±0,006 $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	1,10±0,003 $p < 0,01$	1,26±0,008 $p_1 < 0,05$	1,24±0,009	1,48±0,002
Время лизиса фибринового сгустка до компрессии, мин	9,2±0,40 $p < 0,05$	8,8±0,40 $p_1 < 0,05$	8,6±0,20	9,3±0,20 $p < 0,05$	9,1±0,20	9,1±0,40	8,8±0,10
Время лизиса фибринового сгустка после компрессии, мин	7,6±0,41 $p < 0,01$	6,0±0,20 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	6,2±0,40 $p_3 < 0,05$	7,8±0,03 $p < 0,01$	7,1±0,04 $p_1 < 0,05$	7,2±0,04	5,9±0,20
ИФАСС	1,20±0,030 $p < 0,01$	1,47±0,020 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	1,43±0,020 $p_3 < 0,01$	1,19±0,004 $p < 0,01$	1,27±0,040 $p_1 < 0,05$	1,26±0,040	1,49±0,040

Примечание: p — достоверность различий показателей между контролем и исходным состоянием больных, p_1 — достоверность различий исходных данных и результатов 4 мес. лечения, p_2 — достоверность различий результатов 4-месячного и 12-месячного лечения, p_3 — достоверность различий результатов лечения между группами.

У больных обеих групп в начале исследования выявлена гиперлипидемия II б типа, с активацией свободно-радикального окисления липидов плазмы. Исходные показатели липидного спектра плазмы крови у пациентов сравниваемых групп, не имели значимых достоверных различий (таблица 1). В группе пациентов, получавших в составе комплексной терапии Вс, к 4 мес. наблюдения была достигнута достоверная положительная динамика всех показателей липидного спектра плазмы крови с их стабилизацией на достигнутом уровне до конца наблюдения. Содержание АГП в плазме через 4 мес. составляло $1,66 \pm 0,03$ Д₂₃₃/1 мл, через год — $1,63 \pm 0,01$ Д₂₃₃/1 мл, ТБК-активных продуктов — $3,42 \pm 0,06$ и $3,40 \pm 0,04$ мкмоль/л, соответственно. При использовании в составе лечебного комплекса Лт к 4 мес. терапии наблюдалась менее выраженная положительная динамика учитываемых показателей липидного спектра и ПОЛ плазмы, несколько углубляющаяся к 12 мес. терапии.

Активность АТ-III в плазме крови у больных обеих групп перед началом терапии не имела достоверных различий и была снижена до и после пробы с временной венозной окклюзией, обуславливая низкий уровень ИАКАСС — $1,15 \pm 0,006$ и $1,10 \pm 0,003$, в первой и второй группах, соответственно (контроль $1,48 \pm 0,02$). К 4 мес. комплексного лечения с Вс активность АТ-III до компрессии увеличилась на 16,5%, после пробы с венозной окклюзией на 52,5% при нарастании ИАКАСС до $1,49 \pm 0,004$ ($p_1 < 0,01$). Применение лечебного комплекса с Лт привело к увеличе-

нию аналогичных показателей на 11,2% и 17,0% при повышении ИАКАСС до $1,26 \pm 0,008$ ($p < 0,05$). Несмотря на дальнейшее нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции, применение комплекса с Вс способствовало сохранению достигнутых результатов до конца наблюдения. В группе же больных, получавших Лт, полученные данные были нестабильны и имели тенденцию к снижению.

В исходе у больных обеих групп отмечено значительное угнетение фибринолитической активности сосудистой стенки: время лизиса фибринового сгустка было увеличено в первой группе до $9,2 \pm 0,40$ мин, во второй до $9,3 \pm 0,20$ мин, составляя на фоне временной венозной окклюзии $7,6 \pm 0,41$ мин и $7,8 \pm 0,03$ мин, соответственно, что обуславливало снижение в них уровня ИФАСС до $1,20 \pm 0,002$ и $1,19 \pm 0,004$, соответственно (контроль $1,49 \pm 0,040$). В результате 4-месячной коррекции Вс в комплексе с Мф и немедикаментозным лечением достигнуто снижение времени лизиса фибринового сгустка до и после компрессии до уровня нормы и увеличение ИФАСС до $1,47 \pm 0,040$ при сохранении достигнутых результатов до конца наблюдения (1 год). Применение Лт в составе аналогичного комплекса к 4 мес. терапии приводило к снижению времени лизиса фибринового сгустка, но не позволяя ему достичь контрольных значений до и после компрессионной пробы. Нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции в дальнейшем вызвало у этих пациентов понижение фибринолитической активности стенки сосудов (таблица 2).

Таблица 3

Результаты оценки антиагрегационного контроля сосудов больных над тромбоцитами на фоне двух оцениваемых видов комплексного лечения

Учитываемые параметры	Динамика показателей, М±m						Контроль, n=25, М±m
	Вс в составе комплексной терапии, n=24			Лт в составе комплексной терапии, n=23			
	Исход	4 мес.	12 мес.	Исход	4 мес.	12 мес.	
АТ с АДФ, сек	25,6±0,02 p<0,01	43,4±0,06 p ₁ <0,01	40,9±0,08	24,8±0,08 p<0,01	39,2±0,02 p ₁ <0,01	36,6±0,06	42,9±0,10
АТ с АДФ в пробе с временной венозной окклюзией, сек	33,4±0,12 p<0,01	66,8±0,12 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	62,6±0,08	32,1±0,04 p<0,01	59,3±0,06 p ₁ <0,01	50,0±0,04 p ₂ <0,05	65,4±0,22
Величина ИААСС с АДФ	1,30±0,006 p<0,01	1,54±0,004 p ₁ <0,01	1,53±0,004 p ₃ <0,05	1,29±0,002 p<0,01	1,51±0,005 p ₁ <0,01	1,39±0,003 p ₂ <0,05	1,52±0,012
АТ с коллагеном, сек	21,8±0,08 p<0,01	31,8±0,10 p ₁ <0,01	31,2±0,04	22,6±0,04 p<0,01	29,2±0,01 p ₁ <0,01	26,2±0,02 p ₂ <0,05	32,4±0,04
АТ с коллагеном в пробе с временной венозной окклюзией, сек	27,6±0,06 p<0,01	48,3±0,15 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	46,9±0,08	28,2±0,10 p<0,01	41,4±0,04 p ₁ <0,01	37,7±0,04	48,9±0,09
Величина ИААСС с коллагеном	1,27±0,001 p<0,01	1,52±0,006 p ₁ <0,01	1,50±0,006 p ₃ <0,05	1,25±0,008 p<0,01	1,41±0,005 p ₁ <0,05	1,40±0,003	1,51±0,008
АТ с тромбином, сек	37,4±0,06 p<0,01	55,8±0,04 p ₁ <0,01	56,1±0,12	37,9±0,02 p<0,01	53,4±0,03 p ₁ <0,01	48,7±0,04	56,9±0,10
АТ с тромбином в пробе с временной венозной окклюзией, сек	46,2±0,12 p<0,01	85,0±0,12 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	82,8±0,02	45,8±0,09 p<0,01	75,2±0,04 p ₁ <0,01	63,8±0,06 p ₂ <0,05	84,2±0,12
Величина ИААСС с тромбином	1,23±0,009 p<0,01	1,52±0,009 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,47±0,012	1,21±0,002 p<0,01	1,40±0,004 p ₁ <0,01	1,31±0,002 p ₂ <0,05	1,48±0,008
АТ с ристомидином, сек	25,8±0,09 p<0,01	45,1±0,08 p ₁ <0,01	44,1±0,09	24,4±0,12 p<0,01	41,5±0,06 p ₁ <0,01	39,5±0,05	45,9±0,12
АТ с ристомидином в пробе с временной венозной окклюзией, сек	32,4±0,15 p<0,01	70,2±0,10 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	68,6±0,08	31,9±0,10 p<0,01	60,9±0,04 p ₁ <0,01	56,2±0,04	70,8±0,15
Величина ИААСС с ристомидином	1,25±0,006 p<0,01	1,56±0,009 p ₁ <0,01	1,55±0,003 p ₃ <0,05	1,30±0,002 p<0,01	1,47±0,004 p ₁ <0,05	1,42±0,002	1,54±0,009
АТ с перекисью водорода, сек	30,6±0,08 p<0,01	50,1±0,12 p ₁ <0,01	48,9±0,50	31,1±0,08 p<0,01	41,5±0,04 p ₁ <0,01	36,7±0,10	48,7±0,11
АТ с перекисью водорода в пробе с временной венозной окклюзией, сек	39,2±0,12 p<0,01	79,0±0,09 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	76,8±0,08	38,7±0,04 p<0,01	63,6±0,02 p ₁ <0,01	48,8±0,06 p ₂ <0,05	77,8±0,12
Величина ИААСС с перекисью водорода	1,28±0,008 p<0,01	1,58±0,004 p ₁ <0,01	1,57±0,002 p ₃ <0,01	1,24±0,005 p<0,01	1,53±0,004 p ₁ <0,01	1,33±0,005 p ₂ <0,01	1,60±0,006
АТ с адреналином, сек	65,6±0,04 p<0,01	97,8±0,10 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	98,2±0,12	66,2±0,04 p<0,01	83,7±0,05 p ₁ <0,01	78,8±0,06 p ₂ <0,05	99,9±0,09
АТ с адреналином в пробе с временной венозной окклюзией, сек	89,2±0,09 p<0,01	165,9±0,06 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	162,9±0,06	88,4±0,12 p<0,01	128,3±0,04 p ₁ <0,01	113,7±0,04 p ₂ <0,01	167,6±0,15
Величина ИААСС с адреналином	1,36±0,004 p<0,01	1,70±0,010 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,66±0,009	1,33±0,008 p<0,01	1,53±0,002 p ₁ <0,01	1,44±0,003 p ₂ <0,05	1,68±0,010

Примечание: p — достоверность различий показателей между контролем и исходным состоянием больных, p₁ — достоверность различий исходных данных и результатов 4 мес. лечения, p₂ — достоверность различий результатов 4-месячного и 12-месячного лечения, p₃ — достоверность различий результатов лечения между группами.

АТ в плазме, полученной без временной венозной окклюзии и на ее фоне, в исходном состоянии у лиц с АГ при МС оказалась сходным образом ускоренной в обоих исследуемых группах. Наиболее активно АТ в плазме после временной венозной окклюзии развивалась под влиянием коллагена —

27,6±0,06 сек и 28,2±0,10 сек, в первой и второй группах, соответственно (контроль 48,9±0,09 сек). Несколько медленнее АТ наступала с АДФ и ристомидином, еще позднее с H₂O₂ — 39,2±0,12 сек и 38,7±0,04 сек, в первой и второй группах, соответственно (контроль 77,8±0,12 сек) и тромбином —

46,2±0,12 сек и 45,8±0,09 сек в первой и второй группах, соответственно (контроль 84,2±0,12 сек). Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина — 89,2±0,09 сек и 88,4±0,12 сек в первой и второй группах, соответственно (контроль 167,6±0,15 сек). Выявленное ускорение АТ в плазме, полученной без наложения манжетки, и АТ в плазме, полученной на фоне временной венозной окклюзии, обусловило снижение ИААСС в отношении всех индукторов в обеих группах наблюдаемых ($p < 0,01$).

Применение Вс и Мф в комплексе с немедикаментозной терапией обусловило положительную динамику антиагрегационных свойств сосудов с их нормализацией к 4 мес. При венозной окклюзии к 4 мес. отмечено замедление АТ и увеличение ИААСС до значений, характерных для контроля, сохраняющихся до конца наблюдения (12 мес.). Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда к 4 мес. лечения отмечена у этих больных в ответ на коллаген и ристомицин — 48,3±0,15 сек и 70,2±0,10 сек, соответственно, с сохранением достигнутого результата в течение последующих 8 мес. — 46,9±0,08 сек и 68,6±0,08 сек.

Применение Лт и Мф в комплексе с немедикаментозной терапией также вызвало положительную динамику антиагрегационных свойств сосудов к 4 мес. лечения, однако нормализации исследуемых показателей не наступало. Дальнейшее наблюдение за пациентами на фоне лечения примененным комплексом при нестрогом соблюдении немедикаментозной коррекции выявило отрицательную динамику достигнутых результатов. Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда у этих больных к 4 мес. найдена для коллагена — 41,4±0,04 сек, при исследовании через год — 37,7±0,04 сек. Медленнее АТ развивалась у этих больных под влиянием АДФ — 59,3±0,06 сек к 4 мес. и 50,0±0,04 сек к году, ристомицина — 60,9±0,04 сек, к году — 56,2±0,04 сек, H₂O₂ — 63,6±0,02 сек к 4 мес. и 48,8±0,06 сек к году. При этом, на фоне искусственного венозного застоя тромбиновая и адреналиновая АТ также замедлялась, но не достигала контрольных значений: к 4 и 12 мес. тромбиновая — 75,2±0,04 сек и 63,8±0,06 сек, адреналиновая — 128,3±0,04 сек и 113,7±0,04 сек, соответственно (таблица 3).

Обсуждение

Обменные нарушения при МС носят сложный характер и неизбежно сказываются на различных функциях организма [13]. Изменения липидного спектра крови и активация ПОЛ вызывают ослабление антиагрегационной активности стенки сосудов [7], приводя к росту АТ, что было показано ранее в отношении различных индукторов *in vitro* [6, 8]. При этом, в стенке сосуда отмечается рост синтеза фактора Виллебранда, участвующего в процессе адгезии, косвенно регистрируемого по ускорению

АТ с ристомицином. Применение временной венозной окклюзии позволило выявить ослабление в стенке сосуда обмена арахидоновой кислоты с сокращением образования в ней ведущего вазодилатора и антиагреганта — простаглицина. Это подтверждалось высокой активностью АТ на фоне временной венозной окклюзии со слабыми и сильными индукторами агрегации, имеющими место в кровотоке.

Применение у включенных в исследование больных испытываемых комплексов лечения из Мф, гипокалорийной диеты и дозированных физических нагрузок, различающихся назначаемым антигипертензивным средством из числа блокаторов рецепторов ангиотензина (Вс или Лт), привело к нормализации артериального давления. Использование в составе лечебного комплекса Вс позволило нормализовать липидный спектр крови к 4 мес. коррекции, тогда как включение в его состав Лт не обеспечило данный эффект даже к 12 мес. лечения. Нестрогое соблюдение немедикаментозного лечения в случае применения в качестве антигипертензивного средства Вс не сопровождалось достоверной динамикой достигнутой нормализации липидного профиля плазмы. Данные результаты позволяют считать Вс препаратом, способным в значительной степени потенцировать гиполлипидемический эффект лечебного комплекса из Мф, гипокалорийной диеты и дозированных физических нагрузок даже в случае нестрожного соблюдения двух последних компонентов комплекса. Вероятно, во многом за счет данного эффекта только в группе больных, получавших Вс, удалось вывести активность сосудистого гемостаза на уровень здоровых лиц, тогда как включение Лт в лечебный комплекс не позволило добиться таких высоких результатов.

Есть основания считать, что нормализация АТ без венозной окклюзии и на ее фоне при назначении лечебного комплекса с Вс, во многом обуславливается ранней оптимизацией интенсивности ПОЛ жидкой части крови, что облегчает функционирование рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе [14]. Быстрое ослабление адгезивной способности тромбоцитов у этих больных в значительной мере вызвано понижением к 4 мес. лечения синтеза фактора Виллебранда в стенке сосуда. Выраженное повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода уже в результате 4 мес. комплексного лечения с Вс, зарегистрированное по удлинению до контрольных цифр АТ с H₂O₂, указывает на нормализацию активности системы антиокисления в тромбоцитах. Это способствует у этих больных к данному сроку наблюдения восстановлению чувствительности кровяных пластинок к также нормализующимся в этих условиях дезагрегационным возможностям стенки сосудов [15]. Оптимизация исходно осла-

бленного контроля сосудов над гемокоагуляцией у этих больных была вызвана нормализацией выработки в их сосудах АТ-III и тканевого активатора плазминогена.

Выраженные положительные результаты на фоне данного вида коррекции и их сохранение при нестрогом соблюдении немедикаментозного воздействия после 4 мес. комплексной терапии делает назначение этого комплекса весьма предпочтительным. Более скромные эффекты лечебного комплекса с Лт вызваны его менее активным продвижением данного препарата для возможности лечебного комплекса в отношении механизмов сосудистого гемостаза. Частично сохраняющиеся у больных, получавших комплексную коррекцию с Лт, патологические изменения обуславливали недостаточную динамику продукции сосудистой стенкой АТ-III, тканевого активатора плазминогена, простациклина и оксида азота, что обнаружено в пробах с временной венозной окклюзией. Во многом за счет этого достигнутые к 4 мес. терапии данным комплексом позитивные результаты имели отрицательную динамику в дальнейшем при нестрогом соблюдении немедикаментозной коррекции.

Литература

- Pierdomenico S, Pierdomenico A, Cucurullo F. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Pierdomenico S. Cardiol* 2013; 111(1): 73-8.
- Mancia G. Metabolic syndrome. *Hypertension* 2008; 50: 32-40.
- Dzherieva IS, Volkova NI. Hypertension and metabolic syndrome. *Klinicheskaia meditsina* 2010; 88(2):4-8. Russian (Джериева И. С., Волкова Н. И. Артериальная гипертензия и метаболический синдром. *Клиническая медицина* 2010; 88(2): 4-8).
- Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(5): 731-43.
- Chumakova GA, Veselovskaja NG, Gricenko OV. Metabolic syndrome: complex and unresolved issues. *Russian Journal of Cardiology* 2014; 3: 63-71. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал* 2014; 3: 63-71).
- Medvedev IN, Gromnatskiy NI, Volobuev IV, et al. Correction of thrombocyte-vascular hemostasis in metabolic syndrome. *Klinicheskaia meditsina* 2006; 84(1): 46-9. Russian (Медведев И.П., Громнацкий Н.И., Волобуев И.В. и др. Коррекция тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при метаболическом синдроме. *Клиническая медицина* 2006; 84(1): 46-9).
- Simonenko VB, Medvedev IN, Mezentseva NI, Tolmachev VV. The antiaggregation activity of the vascular wall in patients suffering from arterial hypertension with metabolic syndrome. *Klinicheskaia meditsina* 2007; 85(7): 28-30. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Мезенцева Н.И., Толмачев В.В. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. *Клиническая медицина* 2007; 85(7): 28-30).
- Simonenko VB, Medvedev IN, Tolmachev VV. Dynamics of primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome treated with candesartan. *Klinicheskaia meditsina* 2011; 89(3): 35-8. (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Динамика активности первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме на фоне лечения кандесартаном. *Клиническая медицина* 2011; 89(3): 35-8).
- Gromnatskiy NI, Medvedev IN. Non-pharmacological correction of impaired platelet hemostasis in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Klinicheskaia meditsina* 2003; 81(4): 31-4. Russian (Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Коррекция нарушенного тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *Клиническая медицина* 2003; 81(4): 31-4).
- Volchegorskiy IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL, Tseilikman VE. Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the organism. *Chelyabinsk 2000*; 167p. Russian (Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск 2000; 167с).
- Barkagan ZS, Momot AP. Diagnosis and therapy controlled hemostasis disorders. Moscow: Publishing House "Nyudiamed" 2008; 292p. Russian (Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М: изд-во "Ньюдиамед" 2008; 292с).
- Medvedev IN, Savchenko AP, Zavalishina SYu, et al. Methodology of blood rheology assessment in various clinical situations. *Russian Journal of Cardiology* 2009; 5: 42-5. Russian (Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю. и др. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях. *Российский кардиологический журнал* 2009; 5: 42-5).
- Simonenko VB, Medvedev IN, Kumova TA. Pathogenetic aspects of hypertension in case of metabolic syndrome. *Voenno-meditsinskii zhurnal* 2010; 331(9): 41-4. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. *Военно-медицинский журнал* 2010; 331(9): 41-4).
- Kutafina NV, Zavalishina SYu. The mechanisms of functioning of the vascular-platelet hemostasis. *Bulletin of Russian Peoples' Friendship University, series "Ecology and life safety"* 2012; 1: 30-7. Russian (Кутафина Н.В., Завалишина С.Ю. Механизмы функционирования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. *Вестник РУДН, серия "Экология и безопасность жизнедеятельности"* 2012; 1: 30-7).
- Roberson LL, Aneni EC, Maziak W. Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype; its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality — a systematic review. *BMC Public Health* 2014; 8(14-1): 14.

Заключение

Применение у больных АГ при МС лечебного комплекса, включающего Вс, Мф, гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки, способно нормализовать функцию сосудистой стенки за 4 мес. лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии при продолжении приема препаратов сохраняет достигнутое состояние липидного состава плазмы, активности в ней ПОЛ и гемостатических функций стенки сосудов до конца наблюдения (12 мес.).

Включение в состав лечебного комплекса Лт значительно улучшает, но не нормализует у наблюдаемого континента больных липидный спектр крови, уровень ПОЛ плазмы и гемостатические характеристики сосудистой стенки за 4 мес. лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии, несмотря на постоянный прием препаратов, приводит к достоверному снижению достигнутого ранее положительного эффекта в отношении биохимических показателей плазмы и гемостатической активности сосудистого гемостаза.