

Дезагрегационный контроль сосудов над основными форменными элементами крови у лиц с артериальной гипертонией и дислипидемией, получавших комплексное лечение

Скорятин И. А., Медведев И. Н., Завалишина С. Ю.

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

Серьезным прогрессом в терапии дислипидемии (ДЛП), в т.ч. в случае сочетания с артериальной гипертонией (АГ), стало начало применения в широкой клинической практике статинов. У этой категории пациентов, ранее не было оценено воздействие наиболее активных статинов, в т.ч. розувастатина (Рс) в сочетании с немедикаментозной терапией, на состояние антиагрегационных свойств сосудов в отношении основных форменных элементов крови.

Цель. Оценить у пациентов с АГ и ДЛП возможности терапевтического воздействия сочетания Рс, гиполипидемической диеты и посильных физических нагрузок на антиагрегационные свойства стенки сосудов в отношении эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов.

Материал и методы. Обследован 61 больной АГ 1-2 степеней, риск 3 с ДЛП IIb типа, среднего возраста. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. В работе применены биохимические, гематологические и статистические методы исследования.

Результаты. Усиление у больных АГ с ДЛП агрегации эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов во многом наступает вследствие снижения дезагрегационного контроля сосудистой стенки на фоне нарушений в липидном обмене, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы, понижения синтеза в ней

оксида азота и простациклина. В результате 6-недельного применения комплексного лечения у больных АГ с ДЛП отмечается оптимизация липидного состава и процессов ПОЛ в плазме при наступлении через 12 нед. воздействия полной нормализации антиагрегационных возможностей сосудистой стенки с сохранением достигнутого уровня учитываемых показателей, как минимум, в течение последующих 92 нед. наблюдения в случае продолжения терапии.

Заключение. Вследствие 1,5-месячного применения комплексного лечения у больных АГ с ДЛП отмечается оптимизация липидного состава и процессов ПОЛ в плазме. Полная нормализация антиагрегационных возможностей сосудистой стенки была достигнута через 3 мес. воздействия с сохранением оптимального уровня учитываемых показателей до конца наблюдения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, сосудистая стенка, антиагрегация, розувастатин, немедикаментозное лечение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 8–14
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-8-14>

Поступила 28/12-2015

Принята к публикации 11/02-2016

Antiplatelet control of vessels over the main blood cells in hypertensives with dyslipidemia in complex therapy

Skorjatina I. A., Medvedev I. N., Zavalishina S. Yu.

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

The serious progress in dyslipidemia treatment (DL), incl. the cases of arterial hypertension (AH) comorbidity, has been statins introduction. It was found that the level of statins therapeutical effect grade significantly improves if there are hypolipidemic diet and tolerable exercises. However in this category of patients there was no assessment of the influence of the most active statins, including rosuvastatin (Rs) in combination with non-medication treatment, on the influence of antiaggregation properties of the vessels on the main blood cells.

Aim. To assess in AH and DL patients, the opportunity of medical usage of the combination Rs with hypolipidemic diet and tolerable exercises, on antiplatelet properties of the vascular wall influence on erythrocytes, thrombocytes and neutrophils.

Material and methods. Totally, 61 patients studied, with AH of 1-2 grades, risk 3, DL type IIb, middle age. Controls were 26 healthy persons of the same age. In the study, we used biochemical, hematological and statistical methods.

Results. The enhancement of DL and AH patients aggregation of erythrocytes, thrombocytes and neutrophils, is mostly due to decreased antiplatelet control of vessel wall due to disorders of lipid metabolism, lipid peroxidation processes activation in plasma, decreased synthesis of nitric oxide and prostacyclin. As a result of the 6-month complex treatment, in AH with DL patients there is optimization of lipid content and of lipid peroxidation in plasma, with a 12-month achievement of complete normalization of antiplatelet abilities of vascular wall with its retention for at least 92 weeks of follow-up, if the therapy is continued.

Conclusion. As a result of 1,5-month implementation of the complex treatment of AH and DL, there is optimization of lipid profile and peroxidation processes in plasma. Complete normalization of antiplatelet abilities of the vessel wall is reached by the 3rd months with retention of the optimal values by the end of the study.

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, vessel wall, antiaggregation, rosuvastatin, non-drug treatment.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 273-22-63

e-mail: ilmedv1@yandex.ru

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

АГ — артериальная гипертония, АГП — ацилгидроперекиси, АДФ — аденозиндифосфат, АОА — антиокислительная активность, АТ — агрегация тромбоцитов, ДЛП — дислипидемия, ИААСС — индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки, ИТССАН — индекс торможения сосудистой стенкой агрегации нейтрофилов, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, H₂O₂ — перекись водорода, ОЛ — общие липиды, ОХС — общий холестерин, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ТБК — тиобарбитуровая кислота, ТГ — триглицериды, NO — оксид азота.

Манифестируя все в более молодом возрасте, артериальная гипертония (АГ) сохраняет свою высокую распространенность в развитых странах. Она является одним из серьезных факторов поддержания высоких цифр временной нетрудоспособности, инвалидизации и снижения продолжительности жизни лиц старших возрастов [1]. Это во многом усугубляется нарастанием частоты распространения при АГ различных нарушений обмена веществ, большую частоту среди которых, по-прежнему, имеет дислипидемия (ДЛП). Было отмечено, что даже при наличии изолированной АГ достаточно рано возникают нарушения физиологических свойств сосудов, в т.ч. ослабление их дезагрегационных влияний на агрегацию клеток крови и гемостаз, что существенно увеличивает риск развития различных сосудистых катастроф [2].

Учитывая большую социальную и медицинскую значимость, вопросам АГ и ДЛП всегда уделялось большое внимание в экспериментальных и клинических исследованиях [3, 4]. Вместе с тем, достигнутые успехи в плане лечения этих состояний по отдельности и в сочетании до сих пор так и не позволили полностью решить проблему минимизации их проявлений и осложнений [5-7].

Серьезным прогрессом в терапии ДЛП, в т.ч. в случае сочетания с АГ, стало начало применения в широкой клинической практике статинов. Их длительный прием оказался способен существенно снижать смертность от сердечно-сосудистых причин, повышать качество жизни больных и оптимизировать у них общий прогноз [2]. Это основано не только на их гиполипидемическом эффекте, но и на способности ослаблять агрегационные способности всех форменных элементов крови [6, 8, 9]. Было замечено, что степень выраженности их терапевтического воздействия существенно возрастает на фоне применения гиполипидемической диеты и посильных дозированных физических нагрузок [2, 10]. Вместе с тем у этой категории пациентов, ранее не было оценено действие наиболее активных статинов, в т.ч. розувастатина (Рс) в сочетании с немедикаментозной терапией, на состояние антиагрегационных свойств сосудов в отношении основных форменных элементов крови.

Представленная статья является фрагментом длительного исследования по влиянию статинов и сочетания наиболее активных из них с немедика-

ментозной терапией на микрореологические свойства форменных элементов крови и контроль над ними со стороны сосудистой стенки [3, 8]. Проведенным исследованиям, положенным в основу представленной статьи, предшествовали исследования о достаточно выраженном позитивном влиянии Рс на фоне эналаприла (Эп) [2, 9]. Оптимизировать показатели при применении Рс у больных, принимавших в качестве антигипертензивной терапии Эп, удалось через 16 нед. наблюдения. Учитывая такой выраженный позитивный эффект, представлялось перспективным потенцировать его применением немедикаментозного воздействия, что позволило бы достичь наступления нормализации учитываемых показателей за более короткие сроки терапии. В качестве антигипертензивной терапии целесообразно применять Эп у всех пациентов, получавших Рс в сочетании с немедикаментозным воздействием. Его выбор основан на результатах более ранних исследований об отсутствии его влияния на агрегационные свойства форменных элементов крови и дезагрегационные эффекты на них сосудистой стенки [4, 7]. Это позволяло считать полученные в ходе наблюдения эффекты следствием назначения Рс и его сочетания с немедикаментозной терапией.

В этой связи сформулирована цель работы — оценить у пациентов с АГ и ДЛП возможности лечебного воздействия сочетания Рс, гиполипидемической диеты и посильных физических нагрузок на антиагрегационные свойства стенки сосудов в отношении эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов.

Материал и методы

В исследовании участвовал 61 больной АГ 1-2 степеней, риск 3 с ДЛП IIb типа, среднего возраста. До включения в исследование все пациенты были неоднократно обследованы и хорошо информированы о наличии у них АГ и ДЛП, однако они систематически не лечились ни по поводу первой, ни по поводу второй патологии. В своей массе больные эпизодически принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β-адреноблокаторы, иногда сочетая их с индапамидом, не строго соблюдая гиполипидемическую диету с эпизодами ее грубого нарушения. До включения в исследование ни один больной не принимал статины. Перед включением в исследование все больные воздерживались от приема антигипертензивных средств и не соблюдали гиполипидемические

диетические рекомендации в течение 3 нед. Контрольная группа представлена 26 здоровыми добровольцами аналогичного возраста.

Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) в жидкой части крови определялся по содержанию в ней тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов при помощи набора “Агат-Мед” и количеству ацилгидроперекисей (АГП). Оценивали антиокислительную активность (АОА) плазмы [3].

Концентрацию общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в плазме определяли энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора “Витал Диагностикум”. Количество ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в жидкой части крови выясняли энзиматическим колориметрическим методом, используя набор “Ольвекс Диагностикум”. Количественная оценка содержания общих липидов (ОЛ) в крови осуществлялась, путем использования набора “Эрба Русс”. Концентрация ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) выяснялась расчетным путем по формуле Фридвальда. Уровень ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали в ходе деления ТГ на 2,2. Полученные значения показателей липидного обмена оценивались в соответствии с имеющимися Российскими рекомендациями [10].

Дезагрегационные свойства сосудистой стенки в отношении основных форменных элементов крови определяли в ходе оценки ослабления их агрегации в пробе с временной венозной окклюзией.

Степень выраженности агрегации тромбоцитов (АТ) устанавливали при помощи визуального микрометода в плазме, полученной без наложения манжетки на сосуд и после временной венозной окклюзии с применением следующих индукторов АДФ ($0,5 \cdot 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125$ ед./мл), ристомицина ($0,8$ мг/мл), адреналина ($5,0 \cdot 10^{-6}$ М) и перекиси водорода (H_2O_2) ($7,3 \cdot 10^{-3}$ М) при условии стандартизации плазмы по количеству тромбоцитов ($200 \cdot 10^9$ тр.). Производили расчет индекса антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИААСС) путем деления времени развития АТ после венозной окклюзии на время без нее.

Агрегацию эритроцитов определяли до и после временной ишемии стенки сосуда на световом микроскопе в результате подсчета в камере Горяева числа агрегатов эритроцитов, количества их в агрегированном и неагрегированном состоянии.

Способность нейтрофилов к агрегации определялась в плазме, полученной без наложения манжетки и с нею, на фотоэлектроколориметре. На фоне временной венозной окклюзии оценивали степень торможения агрегации нейтрофилов с применением индукторов лектина зародышей пшеницы в дозе 32 мкг/мл, конканавалина А — 32 мкг/мл и фитогемагглютинина — 32 мкг/мл. Во всех случаях рассчитывалось значение индекса торможения сосудистой стенкой агрегации нейтрофилов (ИТССАН) в ходе деления величины агрегации нейтрофилов в плазме, полученной без наложения манжетки на сосуд на ее величину в плазме, взятой с ее наложением.

Всем пациентам назначали Рс 5 мг на ночь и Эп 10 мг 2 раза в сут. на фоне гиполипидемической диеты и сильных регулярных физических нагрузок. Клинические и лабораторные показатели оценивали в начале лечения,

через 6 , 12 , 18 , 52 и 104 нед. терапии. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Применен статистический анализ для ≥ 3 зависимых групп по методу Стьюдента при достоверности не ниже $p < 0,05$.

Результаты

В течение 104-недельного наблюдения ни у одного больного не было обнаружено побочных эффектов применяемого лечения.

У включенных в исследование пациентов в исходе содержание в крови ОЛ и ОХС оказались повышены по сравнению с контролем в $1,7$ и $1,3$ раза, соответственно (таблица 1).

Вместе с тем, атерогенные фракции ХС в крови ХС ЛНП и ХС ЛОНП у них оказались достоверно повышены при увеличении в ней ТГ в $1,7$ раза и понижении ХС ЛВП на $46,8\%$.

Это сопровождалось у пациентов с АГ и ДЛП значимой активацией ПОЛ в плазме — содержание в ней АГП оказалось в $2,2$ раза, а уровень ТБК-активных продуктов в $1,4$ раза выше контрольных значений. При этом величина АОА плазмы пациентов была ниже контроля в $1,4$ раза (таблица 1).

В исходном состоянии у наблюдаемых больных в пробе с временной венозной окклюзией наблюдалось повышение суммарного количества эритроцитов в агрегатах и числа самих агрегатов при понижении свободных красных кровяных телец на $76,9\%$, $50,0\%$ и $67,6\%$, соответственно.

У больных отмечено ослабление контроля стенки сосуда над выраженностью тромбоцитарной агрегации. Это обеспечило значительное понижение ИААСС для отдельных индукторов агрегации: для адреналина — $1,30 \pm 0,08$, H_2O_2 — $1,30 \pm 0,07$, ристомицина — $1,23 \pm 0,14$, АДФ — $1,20 \pm 0,07$, тромбина и коллагена — $1,20 \pm 0,10$ и $1,12 \pm 0,11$, соответственно, и для всех испытанных их сочетаний.

Агрегация нейтрофилов у больных в плазме после временной венозной окклюзии протекала активнее со всеми индукторами, чем в контроле, что обеспечивало понижение ИТССАН по сравнению с контролем для лектина на $18,9\%$, для конканавалина А на $18,6\%$, для фитогемагглютинина на $18,7\%$ (таблица 1).

Спустя 6 нед. комплексной терапии у больных произошла нормализация липидного состава плазмы (таблица 1). Исходно отсутствующие целевые значения ХС ЛНП были достигнуты уже через 6 нед. комплексной терапии у всех включенных в исследования лиц ($n=61$), т.е. в 100% случаев. К 6 нед. значение этого показателя составляло у наблюдаемых больных $1,83 \pm 0,007$ ммоль/л (целевой уровень ХС ЛНП для пациентов группы высокого риска, к которым относились включенные в исследование больные, согласно Российским рекомендациям (2012), составляет $< 2,5$ ммоль/л). В последующем на фоне продолжения терапии достигнутое

Таблица 1

Динамика биохимико-гематологических показателей больных на фоне комплексного лечения

Параметры	Комплексное лечение, n=61, M±m						Контроль, n=26, M±m
	Исход	6 нед.	12 нед.	18 нед.	52 нед.	104 нед.	
ОХС, ммоль/л	6,5±0,08**	4,3±0,07	4,2±0,04	4,2±0,05	4,1±0,07	4,1±0,04	4,8±0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,09±0,005**	1,72±0,006	1,73±0,008	1,74±0,003	1,74±0,007	1,75±0,006	1,60±0,006
ХС ЛНП, ммоль/л	4,13±0,008**	1,83±0,007	1,72±0,008	1,71±0,009	1,62±0,006	1,61±0,004	2,43±0,004
ХС ЛОНП, ммоль/л	1,28±0,006**	0,75±0,009	0,75±0,006	0,75±0,005	0,74±0,006	0,74±0,008	0,77±0,005
ТГ, ммоль/л	2,82±0,004**	1,66±0,003	1,65±0,006	1,64±0,009	1,63±0,007	1,62±0,006	1,70±0,002
ОЛ, г/л	9,6±0,05**	5,5±0,07	5,5±0,06	5,4±0,06	5,3±0,08	5,1±0,05	5,6±0,03
АГП плазмы, Д ₂₃₃ /1 мл	3,19±0,008**	1,42±0,005	1,42±0,006	1,41±0,007	1,41±0,005	1,40±0,007	1,42±0,009
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,16±0,005**	3,56±0,005	3,55±0,007	3,55±0,009	3,54±0,006	3,54±0,008	3,56±0,07
Антиокислительный потенциал плазмы, %	22,6±0,18**	32,9±0,05	32,9±0,09	33,0±0,05	33,0±0,07	33,1±0,10	32,9±0,12
Сумма всех эритроцитов в агрегате на фоне венозной окклюзии	57,7±0,10**	44,8±0,12**	32,5±0,07	32,5±0,10	32,4±0,05	32,7±0,12	32,6±0,14
Количество агрегатов на фоне венозной окклюзии	10,5±0,08**	8,5±0,04*	7,0±0,05	6,9±0,04	6,9±0,08	6,8±0,04	7,0±0,07
Количество свободных эритроцитов на фоне венозной окклюзии	182,8±0,35**	248,3±0,28**	305,4±0,42	305,4±0,38	308,5±0,29	304,5±0,35	305,3±0,18
ИААСС с АДФ	1,20±0,007**	1,38±0,005*	1,54±0,010	1,55±0,012	1,54±0,008	1,56±0,006	1,53±0,016
ИААСС с коллагеном	1,12±0,011**	1,34±0,005*	1,48±0,008	1,49±0,006	1,51±0,008	1,50±0,014	1,48±0,016
ИААСС с тромбином	1,20±0,010**	1,35±0,010*	1,44±0,015	1,45±0,011	1,46±0,008	1,46±0,013	1,44±0,013
ИААСС с ристомицином	1,23±0,014**	1,47±0,010*	1,57±0,005	1,57±0,009	1,58±0,007	1,58±0,009	1,56±0,011
ИААСС с Н ₂ O ₂	1,30±0,007**	1,51±0,013*	1,62±0,008	1,63±0,010	1,63±0,012	1,65±0,009	1,62±0,013
ИААСС с адреналином	1,30±0,008**	1,50±0,012*	1,63±0,008	1,63±0,010	1,64±0,008	1,66±0,010	1,62±0,013
ИААСС с АДФ+адреналином	1,25±0,011**	1,39±0,010*	1,49±0,014	1,49±0,007	1,50±0,010	1,51±0,012	1,49±0,012
ИААСС с АДФ+коллагеном	1,22±0,014**	1,37±0,006*	1,51±0,010	1,52±0,008	1,51±0,010	1,52±0,013	1,51±0,010
ИААСС с адреналином+коллагеном	1,15±0,010**	1,40±0,011*	1,54±0,009	1,55±0,007	1,55±0,010	1,54±0,009	1,53±0,011
ИТССАН с лектином, %	1,11±0,006**	1,28±0,003*	1,33±0,006	1,32±0,005	1,31±0,007	1,32±0,005	1,32±0,003
ИТССАН с конканавалином А, %	1,13±0,005**	1,26±0,005*	1,34±0,007	1,34±0,005	1,35±0,004	1,36±0,007	1,34±0,008
ИТССАН с фитогемагглютинином, %	1,07±0,004**	1,13±0,007*	1,27±0,009	1,27±0,006	1,30±0,005	1,29±0,006	1,27±0,004

Примечание: достоверность различий показателей группы наблюдения и значений контроля: * – p<0,05, ** – p<0,01.

значение ХС ЛНП имело тенденцию к снижению за счет склонности к уменьшению этого показателя у всех пациентов. Это сопровождалось в эти сроки выходом на нормальный уровень АОА плазмы (32,9±0,05%), что обеспечило эффективное сдерживание процесса пероксидации липидов в плазме на нормальном уровне.

В результате проведенной терапии достигнуто постепенное понижение суммарного количества эритроцитов в агрегате и числа этих агрегатов при нарастании уровня свободно лежащих красных кровяных телец на фоне временной ишемии венозной стенки. К 12 нед. наблюдения в пробе с временным наложением на сосуд манжетки выявлена нормализация суммы всех эритроцитов в агрегатах, произошедшая в результате уменьшилась на 76,9%, количества агрегатов снизившихся на 50,0%, а числа свободных эритроцитов, возросших на 67,6% (таблица 1).

Через 6 нед. терапии у больных найдено усиление сосудистого контроля над активностью АТ. Отме-

ченная динамика АТ на фоне временной венозной окклюзии обеспечила выраженную позитивную динамику ИААСС на фоне лечения. Наибольший эффект от проведенной терапии был достигнут через 12 нед. При этом все рассчитываемые ИААСС для отдельных агонистов полностью нормализовались — равняясь для адреналина 1,63±0,08, для Н₂O₂ — 1,62±0,08, для ристомицина — 1,57±0,05, для АДФ 1,54±0,10, для коллагена и тромбина 1,48±0,08 и 1,44±0,15, соответственно. На фоне сочетанного использования индукторов значения ИААСС через 12 нед. комплексной терапии также вышли на уровень контроля.

Проведенное комплексное лечение у больных АГ с ДЛП сопровождалось также усилением влияния стенки сосудов на активность агрегации нейтрофилов *in vitro* в отношении всех примененных индукторов (таблица 1). Прием Рс на фоне немедикаментозной терапии уже через 6 нед. вызвал ослабление процесса агрегации нейтрофилов у пациен-

тов в плазме, полученной после временной венозной окклюзии, а через 12 нед. ее полную нормализацию. Нормализация в эти сроки сосудистого контроля над агрегацией нейтрофилов доказывает достигнутое увеличение ИТССАН для лектина на 19,8%, для конканавалина А на 18,6%, для фитогемагглютина на 18,7%.

Обсуждение

Согласно современным взглядам сосуды не только являются кровеносным руслом, но и благодаря выделению ими различных биологически активных веществ оказывают воздействие на состояние форменных элементов крови. Сосудистый эндотелий считается элементом регуляции АТ, эритроцитов и лейкоцитов, играя важную роль в сохранении оптимальной гемореологии [3].

Одним из самых мощных сосудистых ингибиторов агрегации форменных элементов крови и вазодилаторов является простаглицин. Он синтезируется в сосудистой стенке из эндоперекисей арахидоновой кислоты, образовавшихся местно в эндотелии или высвободившихся из тромбоцитов. Синтез его происходит под действием фермента простаглицинсинтетазы, который весьма чувствителен к уровню ПОЛ и может значимо ингибироваться гидроперекисями жирных кислот. Норадrenalин, ацетилхолин, ангиотензин II, брадикинин способны стимулировать этот фермент, увеличивая высвобождение простаглицина из эндотелия [5].

Простаглицин ослабляет прилипание тромбоцитов и лейкоцитов к волокнам коллагена субэндотелия сосудов, поддерживая атромбогенные свойства последних, а также слипание всех форменных элементов между собой. Во многом благодаря генерации простаглицина возможна репарация поврежденной сосудистой стенки [10].

В условиях кровотока выраженность агрегации эритроцитов, лейкоцитов и АТ во многом зависит от соотношения влияния на них тромбоксан-простаглицинового механизма, в основе которого лежит равновесие их тромбоксан-генерирующей способности и простаглицин-синтезирующих возможностей сосудов [7].

Еще одним важным регулятором процесса агрегации форменных элементов крови, вырабатываемым в эндотелии, является оксид азота (NO). NO образуется из L-аргинина при участии NO-синтазы. При сердечно-сосудистой патологии возможно развитие депрессии образования NO за счет ослабления NO-синтазы. Серьезной и достаточно распространенной причиной понижения концентрации NO в крови больных является ускорение разрушения NO и обеднение содержания в организме L-аргинина, приведя к ослаблению вазодилатации, усугубля гипоксию, стимулируя адгезию и агрега-

цию тромбоцитов и лейкоцитов, глыбчатую агрегацию эритроцитов, формируя стойкую наклонность к тромбообразованию [8, 11].

Имея несомненную генетическую компоненту [12], активность агрегации форменных элементов крови во многом обеспечивается состоянием организма, в свою очередь определяя состояние реологии крови в сосудах любого диаметра [2, 11]. При наличии ДЛП, возникшей на фоне имевшейся АГ, неизбежно ослабляется АОА плазмы, что обеспечивает в ней рост количества продуктов ПОЛ [13]. Эта ситуация, весьма часто сопровождающаяся процессами старения [14], способствует выраженной альтерации мембран эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов [6, 8, 9]. В этой связи в условиях АГ и ДЛП для всех форменных элементов крови становится свойственна гиперагрегация. Важным механизмом этого служит рост экспрессии на них молекул адгезии и агрегации при одновременном снижении сосудистых дезагрегационных влияний [2].

Оценка степени выраженности агрегации форменных элементов крови в плазме, полученной на фоне венозной окклюзии, у больных АГ и ДЛП выявила у них невысокую потенцию сосудов к синтезу дезагрегирующих соединений: простаглицин, оксид азота, простаглицин D₂. Это указывало на значимый риск наступления у этих пациентов внутрисосудистого агрегатообразования и инициации на их поверхности фибринообразования.

У пациентов отмечено выраженное усиление агрегационной активности эритроцитов, регистрируемое в т.ч. в пробе с временной венозной окклюзией. Очевидно, повышение агрегации красных кровяных телец у больных АГ с ДЛП, во многом связано с ослаблением выброса из сосудистой стенки дезагрегирующих субстанций при одновременном нарушении электроотрицательности их наружной мембраны за счет снижения количества на ней отрицательно заряженных протеинов [8]. Уменьшение в плазме и клетках крови больных контроля над генерацией активных форм кислорода ведут к окислительному повреждению белков мембраны и глобулярных протеинов плазмы, способствуя связыванию эритроцитов между собой в уже образовавшихся агрегатах. Ослабление контроля сосудистой стенки над агрегацией эритроцитов, очевидно, имеет в своей основе понижение в крови количества простаглицина и NO, а также дисбаланс в красных кровяных тельцах активности аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, приводящий к понижению в их цитоплазме количества циклического аденозинмонофосфата и с повышением Ca²⁺ [14].

Усиление АТ и понижение чувствительности тромбоцитов к дезагрегирующим воздействиям со стороны сосудистой стенки у больных также имеет во многом в своей основе развивающуюся в организме депрессию выработки в сосудах проста-

циклина и NO, патогенетически тесно связанную с ДЛП и активацией ПОЛ плазмы. Ускорение АТ в ответ на ристомидин у больных обусловлено усилением выработки в эндотелии сосудов фактора Виллебранда. Короткая длительность АТ с сочетаниями индукторов и большое число агрегатов тромбоцитов в крови пациентов до и после венозной окклюзии указывали на выраженное ослабление сосудистого контроля над активностью тромбоцитов у пациентов в условиях близких к реальным [9].

Повышение агрегации нейтрофилов у больных, видимо, во многом связано с негативными перестройками гликопротеиновых рецепторов лейкоцитов, в т.ч. к лектинам, которые в настоящем исследовании использовались в качестве индукторов. Очевидно, что у больных АГ с ДЛП увеличивается экспрессия на мембране нейтрофилом рецепторов адгезии с увеличением в их составе участков, содержащих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминовою кислоту и маннозу. Справедливо считать, что понижение сосудистого контроля над индуцированной фитогемагглютинином агрегацией нейтрофилов имеет в своей основе нарастание в их рецепторах участков гликопротеинов, содержащих bD-галактозу [8, 9], во многом ослабляющих их чувствительность к понижающемуся в крови больных количеству простациклина и NO.

Снижение контроля сосудистой стенки над агрегацией эритроцитов, нейтрофилов и АТ при АГ с ДЛП требовало раннего начала действенной коррекции. Представлялось оправданным оценить динамику антиагрегационных свойств сосудистой стенки в отношении основных форменных элементов крови под влиянием применения современного статина — Рс в сочетании с гипополипдеической диетой и физическими нагрузками.

Назначение Рс и немедикаментозного воздействия не только достаточно быстро улучшало липидный состав плазмы, но и стимулировало уровень ее антиокислительной защиты, нормализуя за счет этого в ней ПОЛ. При этом было достигнуто понижение до значений группы сравнения агрегационной способности эритроцитов в плазме взятой без временной венозной окклюзии и на ее фоне, что во многом способствовало у пациентов оптимизации реологических свойств крови в целом. Очевидно, выход на уровень контроля спонтанной агрегации эритроцитов у больных через 6 нед. комплексной терапии обусловлен устранением нарушения одного из ведущих механизмов их агрегации — оптимального уровня электроотрицательности эритроцитов в результате повышения количества на их мембране протеинов, обладающих отрицательным зарядом. Выявленное ослабление на фоне лечения генерации активных форм кислорода минимизирует окислительные повреждения электроотрицательных белков мембраны и глобу-

лярных протеинов плазмы, играющих при агрегации роль “мостиков” между эритроцитами, ослабляя тем самым силы сцепления клеток в уже возникших агрегатах. При этом нарастание выработки в сосудистой стенке простациклина и NO стимулирует в них активность аденилатциклазы, вызывая нарастание в цитоплазме уровня циклического аденозинмонофосфата, ослабление входа внутрь эритроцитов Ca^{2+} и ослабление активности фермента фосфодиэстеразы [2].

Повышение у больных до уровня контроля чувствительности тромбоцитов к сосудистым дезагрегирующим влияниям говорит о нормализующем эффекте примененного комплекса на синтез в сосудах простациклина и NO [9]. Это наступает во многом за счет существенного подавления ДЛП, ослабления интенсивности ПОЛ плазмы и, не исключено, за счет прямого положительного воздействия Рс на рецепторные и пострецепторные механизмы в эндотелиоцитах сосудов и кровяных пластинках. Торможение АТ в ответ на ристомидин у пациентов на фоне комплексного лечения указывало на понижение синтеза в стенке сосудов фактора Виллебранда, способного участвовать в процессе адгезии тромбоцитов к субэндотелию. Найденная нормализация АТ с H_2O_2 указывала на нормализацию активности системы антиокисления в тромбоцитах. Вывод на уровень контроля АТ в ответ на сочетания индукторов в плазме полученной при временной венозной окклюзии свидетельствует о нормализации у пациентов сосудисто-тромбоцитарных взаимодействий в условиях, приближенных к внутрисосудистым [15].

Выявленная на фоне лечения нормализация способности нейтрофилов к агрегации во многом обеспечивалась у больных быстро наступающими положительными изменениями их гликопротеиновых рецепторов, связанными с уменьшением в них до уровня контроля содержания участков связывания испытываемых в качестве индукторов лектинов и способных соединяться с отдельными углеводными детерминантами индукторов. Обнаруженное ослабление до значений контроля лектин и конканавалин А-индуцированной агрегации нейтрофилов у больных АГ и ДЛП, находившихся на испытываемом комплексном лечении, обеспечивалось понижением экспрессии рецепторов адгезии и увеличением в их составе участков, имеющих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминовою кислоту и маннозу. Ослабление выраженности индуцированной нейтрофильной агрегации в ответ на добавление фитогемагглютинина было обусловлено снижением в их рецепторах гликопротеинов богатых bD-галактозой [2]. В основе найденного ослабления интенсивности агрегации нейтрофилов при АГ с ДЛП на фоне примененного комплексного лечения, во многом лежала нормализация дезагре-

гационных возможностей сосудов, связанная с нарастанием синтеза в них простаглицина и NO.

Заключение

Для больных АГ с ДЛП свойственно усиление АТ, эритроцитов и нейтрофильных лейкоцитов, что наступает в основном вследствие снижения дезагрегационных возможностей сосудистой стенки на фоне нарушений в липидном обмене, активации ПОЛ плазмы. В результате 6-недельного примененного комплексного лечения у больных АГ с ДЛП отмечается оптимизация липидного

состава и процессов ПОЛ в плазме при полной нормализации антиагрегационных возможностей сосудистой стенки через 12 нед. воздействия с сохранением достигнутого уровня учитываемых показателей, как минимум, в течение последующих 92 нед. наблюдения на фоне продолжения лечения. Применять Pс у пациентов с АГ и ДЛП рекомендуется в сочетании с немедикаментозной терапией, т.к. это потенцирует лечебные эффекты изолированного применения препарата [8], позволяя достичь нормализации дезагрегационных свойств сосудов на 4 нед. раньше.

Литература

1. Diagnosis and treatment of hypertension. In the book: National clinical guidelines. 3rd edition. Moscow: Silitseya-Polygraph, 2010. P. 463-500. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. В кн.: Национальные клинические рекомендации. 3-е издание. М.: Силиция-Полиграф, 2010. С. 463-500).
2. Medvedev IN, Danilenko OA. Effectiveness of vascular wall activity correction in patients with arterial hypertension, metabolic syndrome, and oculo-vascular occlusion. Russian Journal of Cardiology 2010; 3: 64-7. Russian (Медведев И.Н., Даниленко О.А. Эффективность коррекции активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза комплексом препаратов. Российский кардиологический журнал 2010; 3: 64-7).
3. Simonenko VB, Medvedev IN, Mezentseva NI, et al. The antiaggregation activity of the vascular wall in patients suffering from arterial hypertension with metabolic syndrome. Klinicheskaja meditsina 2007; 85(7): 28-30. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Мезенцева Н.И. и др. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Клиническая медицина 2007; 85(7): 28-30).
4. Medvedev IN, Gamolina OV. Lisinopril effects on platelet activity in patients with arterial hypertension and impaired glucose tolerance. Russian Journal of Cardiology 2008; 3: 45-8. Russian (Медведев И.Н., Гамолина О.В. Влияние лизиноприла на тромбоцитарную активность у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе. Российский кардиологический журнал 2008; 3: 45-8).
5. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. Vasc Health Risk Manag 2013; 9: 617-670. doi: 10.2147/VHRM.S37119.
6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA Prevention Guideline: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults / A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 129: S1-S45. Published online before print November 12, 2013, doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
7. Simonenko VB, Medvedev IN, Gamolina OV. Primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and impaired glucose tolerance treated with trandolapril. Klinicheskaja meditsina 2011; 89(2): 29-31. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамолина О.В. Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне применения трандолаприла. Клиническая медицина 2011; 89(2): 29-31).
8. Medvedev IN, Skoriatina IA. Dynamics of microrheologic properties of erythrocytes in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with atorvastatin. Klinicheskaja meditsina 2012; 90(6): 42-5. Russian (Медведев И.Н., Скорятина И.А. Динамика микрореологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией, получавших аторвастатин. Клиническая медицина 2012; 90(6): 42-5).
9. 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).
10. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines (V revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 4(Suppl. 1): 31. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 4 (Приложение 1): 31).
11. Simonenko VB, Medvedev IN, Kumova TA. Effect of eprosartan on thrombocytes aggregative capacity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Klinicheskaja meditsina 2008; 86(4): 19-21. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.А. Воздействие эпросартана на агрегационную способность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Клиническая медицина 2008; 86(4): 19-21).
12. Amelina IV, Medvedev IN. Relationship between the chromosome nucleoli-forming regions and somatometric parameters in humans. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2009; 147(1): 82-5. Russian (Амелина И.В., Медведев И.Н. Взаимосвязь активности ядрышкообразующих районов хромосом и соматометрических показателей у человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009; 147(1): 82-5).
13. Medvedev IN, Kumova TA. Reduced platelet aggregation in losartan-treated patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Russian Journal of Cardiology 2008; 1: 40-2. Russian (Медведев И.Н., Кумова Т.А. Влияние эпросартана на состояние интраваскулярной активности тромбоцитов у лиц с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Российский кардиологический журнал 2008; 1: 40-2).
14. Kutafina NV, Medvedev IN. Platelet aggregation clinically healthy persons of the second coming of age living in the Kursk region. Advances in gerontology 2015; 28(2): 321-5. Russian (Кутафина Н.В., Медведев И.Н. Тромбоцитарная агрегация у клинически здоровых лиц второго зрелого возраста, проживающих в Курском регионе. Успехи геронтологии 2015; 28(2): 321-5).
15. Non-pharmacological correction of impaired platelet hemostasis in hypertensive patients with metabolic syndrome. Klinicheskaja meditsina 2003; 81(4): 31-4. Russian (Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Коррекция нарушений тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Клиническая медицина 2003; 81(4): 31-4).