



УДК 616.12-008.331.1-085.22-06:616.155.1

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ НА ФОНЕ ЭНАЛАПРИЛА

И.Н. Медведев, О.В. Гамolina,

Курский институт социального образования (филиал) Российского государственного социального университета

Медведев Илья Николаевич – e-mail: zsyu@046.ru

Цель работы – установить динамику нарушений реологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе с помощью длительного приема ингибитора АПФ эналаприла. Установлено, что применение эналаприла у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе в течение 52 недель несколько улучшает биохимические особенности плазмы и эритроцитов пациентов. Прием эналаприла лицами с артериальной гипертензией и нарушением толерантности к глюкозе вызывает тенденцию к уменьшению деформируемости эритроцитов и их способности к агрегации, не позволяя им, однако, приближаться к значениям контроля.

Ключевые слова: реологические свойства эритроцитов, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, эналаприл.

The purpose of work - to establish dynamics of infringements flow of properties erythrocyte at the patients arterial hypertension with disorders of glucose with the help of long reception inhibitor APF enalapril. Is established, that the application enalapril at the patients arterial hypertension with infringement of tolerance to glucose within 52 weeks improves biochemical features of plasma and erythrocyte of the patients a little. The reception enalapril by the persons with arterial hypertension and infringement of tolerance to glucose causes the tendency to reduction flow erythrocyte and their ability to aggregation, not allowing them, however, to come nearer to meanings of the control.

Key words: rheological properties of red blood cells, arterial hypertension, glucose metabolism, enalapril.

Перемещение крови по сосудам в большой степени обуславливается особенностями эритроцитов, находящихся под влиянием обменных и гемодинамических условий, существующих в организме. Наиболее существенно способности эритроцитов к деформации и агрегации определяют условия микроциркуляции, обеспечивающей доставку необходимого количества кислорода к тканям [1]. Развитие эпизодов внутрисосудистого тромбообразования является одним из частых и грозных осложнений, широко распространенных в цивилизованных странах, артериальной гипертензии (АГ) [2], риск которых повышается при наличии инсулинорезистентности и связанном с ним нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) [3, 4]. В то же время, именно ухудшение реологических свойств эритроцитов вносит серьезный вклад в тромбообразование у больных АГ с НТГ. Вместе с тем, нельзя считать до конца изученным состояние функциональной активности эритроцитов у данной категории пациентов [4].

Учитывая распространенность АГ с НТГ и необходимость длительного приема пациентами гипотензивных средств [2], становится очевидна необходимость оценки влияния на реологические свойства крови наиболее показанных им ингибиторов АПФ и, в частности, достаточно часто применяемого из них – Эналаприла.

Цель работы – установить динамику нарушений реологических свойств эритроцитов у больных АГ с НТГ с помощью длительного приема ингибитора АПФ Эналаприла.

Материалы и методы

В исследование включены 34 больных АГ 1–2-й степени с НТГ, риск 3 (критерии ДАГЗ (2008), среднего возраста ($46,2 \pm 2,2$ года). Группу контроля составили 27 здоровых людей аналогичного возраста.

Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме оценивали по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК) – активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983) [5]. Для оценки антиокислительного потенциала жидкой части крови определяли ее антиокислительную активность по Волчегорскому И.А. и соавт. (2000) [6].

В отмытых и ресуспендированных эритроцитах количественно оценены уровни холестерина (ХС) энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и общих фосфолипидов (ОФЛ) по содержанию в них фосфора (Колб В.Г., 1982) [7] с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ.

Внутриэритроцитарное ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты в отмытых и ресуспендированных эритроцитах на основе принципа метода Shmith J. B. Et al. (1976) [8] в модификации Кубатиева А.А., Андреева С.В. (1979) [9] и содержанию ацилгидроперекисей [5]. Активность внутриэритроцитарных антиоксидантных ферментов устанавливали для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [10].

Количественно содержание и соотношение патологических и нормальных форм эритроцитов оценивали с исполь-

зованием световой фазово-контрастной микроскопии клеток, производился расчет индекса трансформации (ИТ), индекса обратимой трансформации (ИОТ), индекса необратимой трансформации (ИНОТ), индекса обратимости (ИО) [11].

Агрегацию эритроцитов определяли с помощью светового микроскопа, путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов во взвеси отмытых эритроцитов в плазме крови. Производилось вычисление среднего размера агрегата (СРА), показателя агрегации (ПА), процента неагрегированных эритроцитов (ПНА). В качестве показателя деформируемости эритроцитов использовался индекс ригидности (ИР) [11].

Для коррекции артериального давления всем больным назначался препарат «Эналаприл» в дозе по 10 мг 2 раза в сутки. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 12 и 52 недели терапии. Статистическая обработка полученных результатов велась с использованием t-критерия Стьюдента [12].

Результаты исследования

Гипотензивная терапия больных на протяжении 52 недель не сопровождалась побочными эффектами. Исходные цифры артериального давления у пациентов составляли: систолическое – $173,1 \pm 3,2$ мм рт. ст., диастолическое – $99,0 \pm 1,9$ мм рт. ст. Через 2–3 недели лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – $130,1 \pm 3,6$ мм рт. ст., диастолическое – $82,8 \pm 2,4$ мм рт. ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

На фоне 4-недельного курса лечения эналаприлом содержание ХС в мембранах красных кровяных телец было зарегистрировано на уровне $1,26 \pm 0,006$ мкмоль/ 10^{12} эр., а ОФЛ составило $0,61 \pm 0,005$ мкмоль/ 10^{12} эр. при градиенте ХС/ОФЛ их мембран $2,06 \pm 0,008$, что практически соответствовало исходным значениям.

Через 12 недель терапии содержание ОФЛ в мембранах эритроцитов достоверно не изменилось. Динамика соотношения ХС/ОФЛ эритроцитов, составившая к концу 12 недель лечения $2,00 \pm 0,012$, оказалась недостоверной. Дальнейший прием препарата не вызвал у больных к концу наблюдения достоверную динамику липидного градиента мембран эритроцитов ($1,90 \pm 0,019$).

Таким образом, 52-недельное применение Эналаприла у больных АГ с НТГ не оказывает значимого влияния на уровень ХС и ОФЛ в мембранах эритроцитов.

Применение эналаприла оказывало некоторое позитивное влияние на активированное внутриэритроцитарное ПОЛ, вызывая тенденцию к усилению антиоксидантной защиты красных кровяных телец у больных АГ с НТГ (в исходе: каталаза $7610,0 \pm 18,0$ МЕ/ 10^{12} эр., СОД $1620,0 \pm 2,28$ МЕ/ 10^{12} эр.). Так, через 4 недели лечения отмечено лишь небольшое усиление активности каталазы и СОД эритроцитов, способствуя незначительному снижению содержания в них АГП с

4,54±0,07 Д₂₃₃/10¹² эр. до 4,52±0,14 Д₂₃₃/10¹² эр. Базальный уровень МДА в красных кровяных тельцах также изменился незначительно (с 1,62±0,06 нмоль/10¹² эр. до 1,60±0,14 нмоль/10¹² эр.).

Дальнейшее лечение больных Эналаприлом позволило достичь дополнительной небольшой положительной динамики к году наблюдения активности каталазы (7680,0±19,6 МЕ/10¹² эр.) и СОД (1670,0±4,72 МЕ/10¹² эр.), обеспечивающих понижение ПОЛ в эритроцитах. Так, через 52 недели приема больными Эналаприла содержание первичных продуктов ПОЛ – АГП достигло 4,47±0,03 Д₂₃₃/10⁹ эр., а вторичных – базальный МДА –1,55±0,07 нмоль/10⁹ эр.

Таким образом, 52-недельный прием Эналаприла больными АГ с НТГ незначительно ослабляет активность ПОЛ эритроцитов в результате небольшого усиления в них ферментов антиокисления, не позволяя, однако, приблизить их к уровню контроля.

У больных АГ с НТГ на фоне приема ими эналаприла отмечена тенденция к нарастанию в потоке крови уровня дискоидных форм эритроцитов (таблица 1). У пациентов в течение всего периода терапии отмечено также понижение суммарного количества обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов, максимально снижающихся к 1-му году наблюдения. Суммарное их уменьшение в течение 52 нед. приема препарата составляло 5,5% и 10,6% соответственно, сопровождаясь постепенным уменьшением ИТ с 0,44±0,12 перед началом терапии до 0,40±0,006 (р<0,01) к 52-й неделе наблюдения.

ТАБЛИЦА 1.
Цитоархитектоника эритроцитов у больных на фоне лечения Эналаприлом

Показатели	Эналаприл, n=34, M±m				Контроль, n=27, M±m
	исход	4 нед.	12 нед.	52 нед.	
Дискоциты, %	69,2±0,17	69,9±0,21	70,7±0,23	71,4±0,20	82,4±0,30 p<0,01
Обратимо изм. эритроциты, %	17,3±0,15	17,0±0,18	16,8±0,15	16,4±0,23	11,2±0,21 p<0,01
Необратимо изм. эритроциты, %	13,5±0,12	13,1±0,09	12,5±0,08	12,2±0,15	6,4±0,12 p<0,01
Индекс трансформации	0,44±0,012	0,43±0,018	0,41±0,014	0,40±0,006	0,21±0,010 p<0,01
Индекс обратимой трансформации	0,25±0,017	0,24±0,010	0,23±0,011	0,23±0,007	0,13±0,004 p<0,01
Индекс необратимой трансформации	0,19±0,003	0,19±0,006	0,18±0,005	0,17±0,012	0,08±0,005 p<0,01
Индекс обратимости	1,28±0,10	1,29±0,08	1,34±0,05	1,34±0,09	1,75±0,006 p<0,01

Условные обозначения: p – достоверность различий исходных показателей больных и контроля. В последующей таблице обозначения сходные.

Примечание: достоверности динамики показателей на фоне лечения не получено.

Понижение содержания обратимо измененных эритроцитов у наблюдаемых пациентов определило снижение ИОТ за 52 недели терапии на 8,7%.

У больных АГ с НТГ, получавших Эналаприл, в крови неуклонно уменьшалось количество необратимо измененных эритроцитов, что обеспечивало за год лечения депрессию ИНОТ на 11,7% при суммарном нарастании ИО на 4,7%, что указывало на достигнутую небольшую оптимизацию числа обратимо и необратимо измененных эритроцитов.

Оценка показателей агрегации эритроцитов у больных, получавших эналаприл, выявила ее постепенное ослабление по мере лечения (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.
Показатели агрегации эритроцитов у больных на фоне лечения Эналаприлом

Показатели	Эналаприл, n=32, M±m				Контроль, n=27, M±m
	исход	4 нед.	12 нед.	52 нед.	
Сумма всех эритроцитов в агрегате	67,5±0,15	67,3±0,09	67,1±0,12	66,5±0,21	42,0±0,12 p<0,01
Количество агрегатов	12,8±0,21	12,6±0,07	12,2±0,14	11,7±0,09	9,0±0,07 p<0,01
Количество свободных эритроцитов	151,3±1,90	154,7±1,45	158,6±1,17	162,4±1,25	239,6±0,28 p<0,01
Показатель агрегации	1,33±0,21	1,32±0,17	1,32±0,12	1,31±0,07	1,13±0,16 p<0,01
Процент не агрегированных эритроцитов	69,0±0,12	69,8±0,09	70,3±0,10	71,3±0,16	85,3±0,20 p<0,01
Средний размер агрегата, клеток	5,3±0,10	5,3±0,06	5,5±0,04	5,6±0,07	4,6±0,07 p<0,01

Так, в результате проведенной терапии у больных отмечено снижение (р<0,01) суммы эритроцитов в агрегате, понижение CPA и количества самих агрегатов при постепенном нарастании величины свободно лежащих эритроцитов к 52-й неделе терапии до 162,4±1,25 клетки.

Аналогичная направленность динамики отмечена для ПА, достигшего к 52-й неделе лечения у больных 1,31±0,07, вследствие снижения за весь период наблюдения на 1,5%. Это сопровождалось у пациентов на фоне лечения постепенным увеличением ПНА, составившем за 52 недели лечения 3,3%.

Таким образом, у больных АГ с НТГ 52-недельный прием Эналаприла оказывает слабое оптимизирующее влияние на реологические свойства эритроцитов.

Обсуждение

Течение АГ с НТГ сопровождается сложными обменными сдвигами с неизбежным ухудшением реологических свойств эритроцитов [4]. Гемодинамические сдвиги и ослабление АОА плазмы ведет к активации ПОЛ в жидкой части крови, негативно влияя на внешние мембраны эритроцитов [2].

Ослабление ферментов антиокисления красных кровяных телец обуславливает нарастание в них продуктов ПОЛ, что в сочетании с перегруженностью их мембран ХС способствует дополнительному ухудшению их реологических и функциональных свойств. В этой связи у этих пациентов в кровотоке отмечается увеличение количества обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов при снижении дискоцитов. Нарушение цитоархитектоники эритроцитов ведет к повышению агрегатообразования красных кровяных телец [11], существенно ухудшая реологические свойства крови, снижая перфузию внутренних органов, и в первую очередь сердца, утяжеляя тем самым течение АГ и усугубляя НТГ.

Прием наблюдаемыми в исследовании больными эналаприла слабо влиял на липидный состав мембран эритроцитов, сохраняя в них излишнее содержание ХС и, тем самым, их повышенную жесткость при прохождении через микроциркуляторное русло. Вместе с тем, применяемая гипотензивная терапия способствовала небольшому усилению антиоксидантной защиты жидкой части крови и эритроцитов, обеспечивающей некоторое ослабление в них ПОЛ. Достижимые биохимические сдвиги на фоне терапии Эналаприлом сопровождались тенденцией к улучшению цитоархитектоники эритроцитов с определенным снижением содержания их активированных форм, однако, при отсутствии уровня достоверности. Это сопровождалось тенденцией к понижению агрегационной способности эритроцитов, также не достигшей достоверного уровня и не позволившей значимо улучшить перфузию внутренних органов, сохраняя высокую вязкость крови, не позволяя, тем самым, существенно устранить риск развития тромбообразования.

Таким образом, изолированное применение эналаприла у больных АГ с НТГ значимо не влияет на выраженность деформационных изменений и агрегационной активности эритроцитов в течение 52 недель лечения, не обеспечивая тем самым, оптимальную перфузию внутренних органов и эффективную профилактику у них сосудистых осложнений.

Выводы

1. Назначение Эналаприла у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе на 52 недели слабо улучшает биохимические особенности их плазмы и эритроцитов.
2. Терапия Эналаприлом лиц с АГ и НТГ вызывает легкую тенденцию к уменьшению деформируемости и снижению их способности к агрегации за год наблюдения, что диктует необходимость одновременного назначения этим больным дезагрегантов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев А.М., Клушков В.С., Сторожок С.А. О механизмах регуляции способности эритроцитов к упругой деформации. // Вестник Уральской медицинской академии. 2006. № 3. С. 39–40.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь вчера и сегодня. М.: «Эко-Пресс»; 2010. 117 с.
3. Медведев И.Н., Гамолина О.В. Гемостаз и его коррекция гипотензивными средствами у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе. Москва. 2009. 185 с.
4. Симоненко В.Б., Фисун А.Я., Брижан М.В. Метаболический синдром: современные подходы к диагностике и методы лечения. // Военно-медицинский журнал. 2004. ССХХV. № 7. С. 16–22.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. // Лабораторное дело. 1983. № 3. С. 33–36.
6. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск, изд-во Челябинского государственного педагогического университета. 2000. 167 с.
7. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: Изд-во Беларусь, 1982. 367 с.
8. Schmith J.B., Ingerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet. J.Lab. Clin. Med. 1976. № 88 (1). P. 167–172.
9. Кубатиев А.А., Андреев А.А. Перекиси липидов и тромбоз. // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1979. № 5. С. 414–417.
10. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. // Лабораторное дело. 1991. № 10. С. 9–13.
11. Назаров С.Б. Закономерности развития эритрона белых крыс в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе: автореферат на звание д-ра мед. наук. М. 1995. 47 с.
12. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В., Горшкова Т.В., Петунина Н.А., Оль Т.Л., Прохуровская М.А., Шубин С.И. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев: Куйбышевское книжное издательство, 1982. 46 с.