

УДК 616.379-008.64-08

ДИНАМИКА АГРЕГАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С НЕПОЛНЫМ ВАРИАНТОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

И.Н. Медведев¹, А.Г. Брюховещкий²,¹Курский институт социального образования (филиал) Российского государственного социального университета,²Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, г. Москва*Медведев Илья Николаевич – e-mail: ilmedv1@yandex.ru*

Цель. Провести сравнительную оценку влияния гипотиазида и верошпилона на агрегационную способность тромбоцитов у больных с неполным вариантом метаболического синдрома. Материалы и методы. 28 больным назначен гипотиазид на 16 нед., другой группе больных из 23 пациентов – верошпирон на 16 нед. Оценивались динамика липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантная защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также агрегационная активность тромбоцитов. Результаты обработаны критерием Стьюдента. Результаты. Применение верошпилона у больных с неполным вариантом метаболического синдрома оказывает позитивное влияние на перекисидацию липидов и оптимизирует агрегацию тромбоцитов. Продолжительное применение верошпилона способно закрепить достигнутый эффект. Гипотиазид достоверно не воздействовал на оцениваемые показатели. Заключение. С целью снижения массы тела у больных с неполным вариантом метаболического синдрома необходимо сочетать применение верошпилона с немедикаментозными средствами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, тромбоциты, верошпирон.

Purpose. To make valuation of effectiveness of correction of aggregative platelet activeness, in with an incomplete version of the metabolic syndrome with the help hydrochlorothiazide, verospiron. Materials and methods. Hydrochlorothiazide was prescribed to 28 patients for 16 weeks duration and verospiron was prescribed to 23 patients for 16 weeks duration. Dynamics of lipid blood spectrum, peroxide oxidation of lipids platelets, antioxidant protection of liquid part of blood and blood plates, and aggregative platelet activeness were valued. The results were worked out by Student's criteria. Results. The usage of verospiron for with an incomplete version of the metabolic syndrome positively influences on peroxidation lipids, and optimizes platelet aggregation. Long-time usage of verospiron is able to fix the achieved effect. Cipotiazid does not reliably measured indicators worked on. Conclusion. For weight loosing in with an incomplete version of the metabolic syndrome it's necessary to combine verospiron together with non-medical ways of treatment.

Key words: arterial hypertension, abdominal liquefaction, hydrochlorothiazide, verospiron.

Абдоминальное ожирение (АО) все чаще сочетается с артериальной гипертензией (АГ) и становится одной из наиболее распространенных в мире нозологией [1, 2]. АО само по себе и особенно в совокупности с АГ способно повышать внутрисосудистую активность тромбоцитов [1]. Однако, особенности нарушения первичного гемостаза у больных с неполным вариантом метаболического синдрома (НВМС), которым может считаться в том числе сочетание АГ

с АО, и терапевтические возможности влияния на него современных гипотензивных средств полностью не изучены [3]. Вызывают интерес возможности калийсберегающих диуретиков, достаточно широко применяющихся у больных НВМС в современном мире. Данные препараты регулируют объем жидкости в организме, оптимизируя электролитный баланс за счет выведения ионов Na⁺ и сохранения ионов K⁺, успешно контролируя артериальное давление в организме.

Все это в значительной мере способно улучшать качество жизни и увеличивать ее продолжительность у больных с АГ [1]. Вместе с тем, не до конца изучено действие калийсберегающих диуретиков в сравнении с традиционными длительно применяющимися у больных неполным вариантом метаболического синдрома (НВМС) тиазидными диуретиками на тромбоцитарный гемостаз.

Цель исследования: провести сравнительную оценку влияния гипотиазид и верошпирона на агрегационную способность тромбоцитов у больных с НВМС.

Материалы и методы

В исследование включены 51 больной, в т. ч. 25 мужчин и 34 женщины среднего возраста, с НВМС, состоящим из АГ 1–3-й степени, риск 2–3 [4] с АО (индекс массы тела более 30 кг/м^2 , отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 24 здоровых человека аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Взятие крови производилось утром после 14-часового голодания. В плазме оценивали уровни общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум», общие липиды (ОЛ) набором фирмы «Лаксема» Чешской республики, ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et. al. [5], ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора [6]. Трактовка результатов производилась согласно критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными экспертами ВНОК [5]. Активность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации ацилгидропероксидов (АГП) [7], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА), в реакции восстановления тиобарбитровой кислоты [8]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали по активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [9]. В крови всех наблюдаемых осуществлялся подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови с помощью камеры Горяева и проводилась оценка длительности кровотечения и определены адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (АААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки по [10]. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [11] с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4} \text{ М}$), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125 \text{ ед./мл.}$), ристомидина ($0,8 \text{ мг/мл}$) (НПО «Ренам»), адреналина ($5,0 \times 10^{-6} \text{ М}$, завод «Гедеон Рихтер А.О.») и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3} \text{ М}$) [14], а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. При каждом обследовании у больных определяли антропометрические показатели. Для коррекции артериального давления и определения динамики агрегационной активности 28 больным с НВМС на 16 нед. лечения назначался препарат гипотиазид 25 мг утром. Остальным 23 пациентам рекомендовался верошпирон 25,0 мг 1 раз в сутки, с оценкой клинических и лабораторных показателей в начале лечения, через 16 нед. терапии и через 1 мес. после его отмены. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [12].

Результаты исследования

В результате гипотензивной терапии во всех случаях был достигнут стабильный гипотензивный эффект при отсутствии каких-либо побочных эффектов. Перед началом лечения цифры артериального давления у пациентов составляли в среднем – систолическое – $164,6 \pm 2,1 \text{ мм рт. ст.}$, диастолическое – $94,9 \pm 3,6 \text{ мм рт. ст.}$. Через 4 мес. лечения верошпираном артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – $128,2 \pm 0,5 \text{ мм рт. ст.}$, диастолическое – $91,4 \pm 0,4 \text{ мм рт. ст.}$. При назначении гипотиазид артериальное давление стабилизировали на уровне: систолическое $133,6 \pm 0,5 \text{ мм рт. ст.}$, диастолическое – $92,8 \pm 0,4 \text{ мм рт. ст.}$

Прием в течение 4 мес. обоих препаратов больными с НВМС не сопровождался достоверной динамикой антропометрических показателей, что свидетельствовало о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния диуретиков на жировые депо.

В исходном состоянии у больных выявлена тенденция к формированию гиперлипидемии II б типа с активацией свободнорадикального окисления липидов плазмы. Верошпирон не влиял на липидный спектр крови (ОЛ – $7,58 \pm 0,02 \text{ г/л.}$, общий холестерин и триглицериды $5,06 \pm 0,004 \text{ ммоль/л.}$ и $2,76 \pm 0,04 \text{ ммоль/л.}$, соответственно), не повышая концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и не менял содержание ОФЛ ($3,37 \pm 0,06 \text{ ммоль/л.}$). Индифферентность верошпирана к липидному обмену подтверждена также отсутствием достоверной динамики градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы. Гипотиазид также не оказывал влияния на липидный профиль плазмы пациентов в течение периода наблюдения.

Вместе с тем, верошпирон достоверно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне его применения составило $2,30 \pm 0,02 \text{ Д233/10}^9 \text{ тр.}$ (в исходе $2,82 \pm 0,06 \text{ Д233/10}^9 \text{ тр.}$), базальный и стимулированный МДА так же снизились, составив $0,98 \pm 0,07 \text{ нмоль/10}^9 \text{ тр.}$ и $7,29 \pm 0,02 \text{ нмоль/10}^9 \text{ тр.}$, соответственно. К концу лечения верошпираном у больных развилось достоверное уменьшение секреции МДА тромбоцитами – $6,31 \pm 0,02 \text{ нмоль/10}^9 \text{ тр.}$ (в исходе $6,59 \pm 0,04 \text{ нмоль/10}^9 \text{ тр.}$). При этом, достоверного позитивного воздействия гипотиазид на интенсивность ПОЛ в ходе исследования зарегистрировано не было.

Уровень антиоксидантной защиты тромбоцитов у пациентов, получавших верошпирон, к концу наблюдения достоверно повысился (активность каталазы возросла до $8800,0 \pm 9,62 \text{ МЕ/10}^9 \text{ тр.}$, СОД до $1380,0 \pm 2,90 \text{ МЕ/10}^9 \text{ тр.}$, по сравнению с исходом – $7500,0 \pm 16,11 \text{ МЕ/10}^9 \text{ тр.}$ и $1300,0 \pm 2,43 \text{ МЕ/10}^9 \text{ тр.}$, соответственно, $p < 0,01$). Гипотиазид достоверно не влиял на активность антиоксидантной защиты кровяных пластинок пациентов.

Применение верошпирана у больных с НВМС способствовало ослаблению активности тромбоцитарного гемостаза. При этом, количество тромбоцитов оставалось на прежнем уровне. Длительность кровотечения у больных (в исходном состоянии – $93,0 \pm 0,04 \text{ с.}$) на фоне терапии претерпела положительную динамику, составив через 16 нед. – $107,9 \pm 0,05 \text{ с.}$ Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов снизилась, достигнув к концу курса лечения – $42,0 \pm 0,07\%$. Агрегационная способность тромбоцитов в исходном состоянии у лиц с АГ и АО оказалась нарушенной.

Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ($26,6 \pm 0,07$ с.), несколько медленнее с АДФ и ристомицином, еще позднее с H_2O_2 ($38,6 \pm 0,08$ с.) и тромбином ($41,5 \pm 0,01$ с.). Наиболее поздно АТ у больных наступала под влиянием адреналина ($76,0 \pm 0,03$ с.) Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникая значительно быстрее, чем у здоровых людей (таблица).

ТАБЛИЦА.
Динамика агрегационной активности тромбоцитов больных с НВМС на фоне лечения верошпираном

Параметры	Верошпирон, n=23, M±m				Контроль, n=24, M±m
	Исходные значения	4 нед.	16 нед.	4 нед. после отмены	
АДФ, с	27,4±0,02	30,5±0,01 p1<0,05	35,2±0,08 p1<0,01	27,5±0,02 *	43,5±0,01 p<0,01
Коллаген, с	26,6±0,07	28,0±0,02 p1<0,05	29,3±0,02 p1<0,01	27,0±0,09 *	33,4±0,12 p<0,01
Тромбин, с	41,5±0,01	42,7±0,04 p1<0,05	50,0±0,04 p1<0,01	41,0±0,05 *	56,0±0,10 p<0,01
Ристомицин, с	32,7±0,05	33,6±0,02 p1<0,01	39,4±0,03 p1<0,01	33,2±0,02 *	45,0±0,06 p<0,01
H_2O_2 , с	38,6±0,08	39,7±0,03 p1<0,05	41,1±0,01 p1<0,01	38,1±0,08 *	47,8±0,15 p<0,01
Адреналин, с	76,0±0,03	79,2±0,01 p1<0,01	87,4±0,02 p1<0,01	76,0±0,07 *	98,0±0,2 p<0,01
АДФ+адреналин, с	24,6±0,05	25,9±0,08 p1<0,05	27,6±0,08 p1<0,01	25,4±0,03 *	35,0±0,07 p<0,01
АДФ+коллаген, с	19,2±0,07	20,9±0,06 p1<0,05	21,5±0,02 p1<0,01	21,0±0,04 *	25,1±0,05 p<0,01
Адреналин+коллаген, с	17,2±0,15	18,8±0,04 p1<0,05	22,6±0,05 p1<0,01	17,8±0,05 *	29,2±0,03 p<0,01

Примечания: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p1 – достоверность изменений показателей у больных на фоне лечения по сравнению с исходом; * – достоверность не получена.

К концу применения верошпирана у больных зарегистрировано торможение АТ. Раньше всего тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомицин, менее активно на H_2O_2 и тромбин. Максимальная длительность возникновения АТ наблюдалась у адреналина ($87,4 \pm 0,02$ с.). При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени при всех примененных комбинациях (таблица). В ходе исследования позитивных сдвигов в состоянии гемостаза лиц с НВМС, принимавших гипотиазид зарегистрировано не было.

Обсуждение

Примененные в проведенном в исследовании препараты из группы диуретиков не оказывали влияния на липидный спектр крови и жировые депо. Для уменьшения массы тела у больных с НВМС назначение верошпирана должно сочетаться с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками. Ослабление выраженности ПОЛ в жидкой части крови и нормализация артериального давления на верошпироне улучшают состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при НВМС [1]. При этом, снижение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов оптимизирует состояние ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Найденное ослабление АААТ и АТ у больных на фоне применения верошпирана можно рас-

ценивать, как позитивное влияние на тромбоцитарный гемостаз в результате уменьшения интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, расширения периферических сосудов с улучшением реологии крови не исключая прямого положительного воздействия препарата на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок. Увеличение времени развития АТ под влиянием ристомицина у больных на фоне приема верошпирана обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда, за счет уменьшения общего периферического сопротивления и снижения объема жидкости к кровяному руслу. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное в удлинении АТ с H_2O_2 указывает на возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы [13], что было подтверждено прямым исследованием их активности в кровяных пластинках.

Учитывая угасание положительных эффектов верошпирана у больных с НВМС после его отмены, необходимо проводить им длительную терапию. Долговременное назначение верошпирана таким пациентам способно обеспечить эффективную первичную профилактику у них сосудистых осложнений. Для уменьшения массы тела и объема абдоминальной жировой ткани у данной категории больных применение препарата следует сочетать с гипокалорийной диетой и дозированными физическими нагрузками. Отсутствие влияния гипотиазида на тромбоцитарный гемостаз может объясняться особенностями его химического строения, указывая на то, что одной стабилизации гемодинамики у больных с НВМС не достаточно для нормализации функциональной активности тромбоцитов.

Выводы

1. Верошпирон у больных с НВМС способен ослаблять ПОЛ в кровяных пластинках, оптимизируя у них показатели тромбоцитарного гемостаза.
2. Применение гипотиазида достоверно не влияет на тромбоцитарный гемостаз у больных с НВМС в оцениваемые сроки наблюдения.
3. С целью коррекции массы тела у больных с НВМС необходимо сочетать назначение верошпирана с немедикаментозными средствами.



ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.784.
2. Шитикова Т.А. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные. СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. 320.
3. Медведев И.Н., Гамолина О.В. Гемостаз и его коррекция гипотензивными средствами у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе. М., 2009. 185.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 6(приложение 2): 32.
5. Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6 (приложение 3).
6. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск "Беларусь"-1982.
7. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабор. дело.1983; 3: 33-36.

8. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз. // Бюлл. экпер. биологии и медицины. 1979; 5: 414-417.

9. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Тер. архив. 1998; 12: 19-23.

10. Шитикова А.С. Исследование адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов при контакте с поверхностью кожной ранки. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.:1999. - 40-41.

11. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов. В кн. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.:1999. - 49-53.

12. Славко Т.И. Математические методы обработки информации. Сыктывкар: КРАСГСиУ, 2009. 202.

13. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832.