

Дисрегуляция гемореологии и гемостаза при артериальной гипертензии

З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, В.Г. Ионова, М.М. Танащян, М.А. Карабасова*, Л.В. Лютова*

Научно-исследовательский институт неврологии РАМН; *Центр по изучению инсульта Московского государственного университета. Москва, Россия

Disregulation of hemoreology and hemostasis in arterial hypertension

Z.A. Suslina, M.Yu. Maximova, V.G. Ionova, M.M. Tanashyan, M.A. Karabasova*, L.V. Lyutova*

Scientific Neurology Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences; *Center of Stroke Studies at Moscow State University, Moscow, Russia

Среди факторов, осложняющих течение артериальной гипертензии (АГ), важная роль принадлежит гемореологическим и гемостатическим нарушениям, а также дисбалансу простациклин-тромбоксановой системы, связанным с дисфункцией эндотелия.

Цель работы – проанализировать основные параметры внутрисосудистой гемостатической активации и атромбогенной активности сосудистой стенки у больных АГ без нарушений мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе.

Материалы и методы

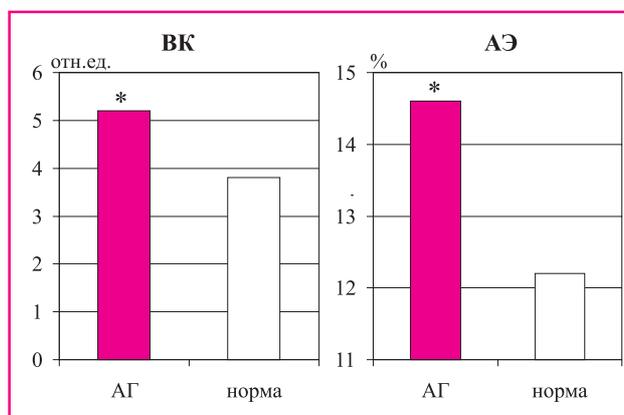
Обследованы 18 больных АГ (без НМК в анамнезе) в межкризовом периоде, средний возраст – $55,5 \pm 4,2$ года. Уровень систолического артериального давления (САД) (средний по результатам суточного мониторирования АД – СМАД) находился в рамках «мягкой» и умеренной АГ в соответствии с критериями ВОЗ – 140-179 мм рт.ст. Уровень диастолического АД (ДАД) также не превышал верхнего предела умеренной АГ – не выше 109 мм рт.ст. Никто из пациентов до включения в исследование регулярно не лечился антигипертензивными препаратами. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, средний возраст $41 \pm 2,8$ года.

Исследовались следующие гемореологические и гемостатические показатели: вязкость крови (ВК), гематокрит (Ht), фибриноген (ФГ), агрегация эритроцитов (АЭ), аденозин-дифосфат- и адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов (АДФ-АГ и Адр-АГ), деформируемость эритроцитов (ДЭ), концентрация растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ). Простациклин (PGI_2) в крови определялся путем регистрации его стабильного метаболита – 6-кето- $PGF_{1\alpha}$ в бедной тромбоцитами плазме. Уровень тромбоксана (Тх) оценивался по его стабильному метаболиту TxB_2 в богатой тромбоцитами плазме. Исследовалась антикоагу-

лянтная система крови: содержание протеинов С (ПС), S (PS), активность антитромбина III (АТ III). Активность фибринолитической системы крови анализировали путем определения времени лизиса эуглобулинового сгустка (ВЛЭС), фибринолитической активности эуглобулиновой фракции (ФАЭФ), активности активаторов и антиактиваторов плазминогена (А, А-А), плазминовой активности (ПА), содержания антигена гликанового активатора плазминогена (at-tpA), Д-димера продуктов деградации фибрина. Для оценки атромбогенной активности сосудистой стенки была проведена манжеточная проба (МП), создающая кратковременную ишемию плеча. Реакцией на эту пробу у здоровых людей является дополнительное образование PGI_2 , АТ III, ПС, PS, at-tpA, что приводит к снижению агрегации тромбоцитов, повышению фибринолитической активности (ФА).

Результаты и обсуждение

У больных АГ в межкризовом периоде в условиях стабилизации АД показатели АГ и Ht существенно не отличались от тех, которые были получены при обследовании здоровых лиц. Установлено увеличение ВК на фоне повышенных значений АЭ (рисунок 1).

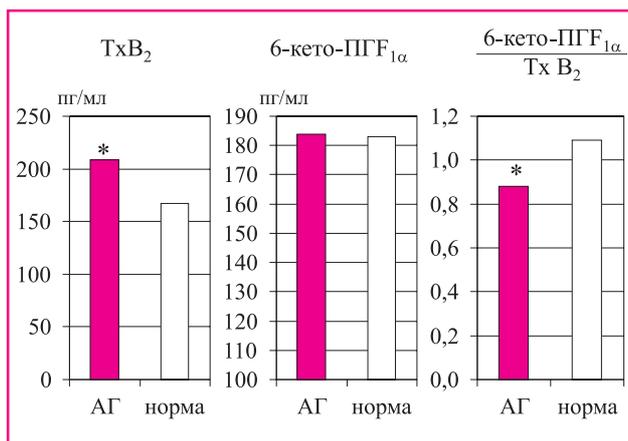


Примечание: * – статистически значимые отличия.

Рис. 1 Показатели гемореологии у больных АГ в межкризовом периоде

© Коллектив авторов, 2003

сл. тел.: 490-25-06

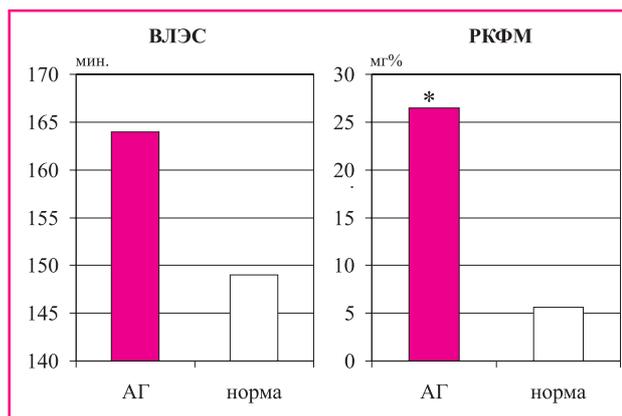


Примечание: * – статистически значимые отличия.

Рис. 2 Состояние простациклин-тромбоксановой системы у больных АГ в межкризовом периоде

Известно, что появление ригидных эритроцитов и их агрегатов может повлиять на гемодинамику. Повышение ВК при изменениях функционального состояния эритроцитов замедляет кровоток и повышает сосудистое сопротивление [3,5,10].

Исследование концентрации тромбоцит-активных простаноидов в крови – 6-кето-ПГФ_{1α} и TxB₂, обнаружило определенную направленность сдвига в количественном спектре простаноидов у этих больных по сравнению с нормой: гиперпродукцию TxB₂ при отсутствии изменения уровня 6-кето-ПГФ_{1α}. Таким образом, имело место статистически значимое диспропорциональное преобладание содержания TxB₂ над содержанием 6-кето-ПГФ_{1α} и отчетливое смещение PGI₂-Tx баланса в сторону его проагрегантной составляющей (рисунок 2).



Примечание: * – статистически значимые отличия.

Рис. 3 Показатели фибринолиза и гемостаза у больных АГ в межкризовом периоде

Данные, приведенные в специальной литературе, свидетельствуют о том, что сбалансированное соотношение между продукцией PGI₂ и TxB₂ является одним из главных условий оптимального функционирования гемостаза [2,4,8,9]. PGI₂, образуемый эндотелием, обладает способностью не только предупреждать необратимое агрегатообразование, но и восстанавливать проходимость заблокированного им микроциркуляторного русла, осуществляя реканализацию терминальной сосудистой сети [10]. Дефицит PGI₂, генерирующего активность эндотелия, может способствовать локальному спазму пораженного участка сосуда и нарастанию стеноза за счет его функционального компонента, тромбообразованию и ухудшению гемодинамики в дистальных отделах сосудистого русла с развитием «реологической микроокклюзии» [1,4,8,9]. Снижение PGI₂-синтезирующей способности сосу-

Таблица 1

Состояние простациклин-тромбоксановой системы у больных АГ в межкризовом периоде под влиянием «манжеточной пробы» (M±SD)

Показатель	Больные АГ в межкризовом периоде	Здоровые лица
6-кето-ПГФ _{1α} (пг/мл)	1) 184±9	1) 183±8
	2) 194±11,6*	2) 256,1±25,1
TxB ₂ (пг/мл)	1) 209±13*	1) 167±9
	2) 214±22,6	2) 191,2±19,2
6-кето-ПГФ _{1α} /TxB ₂	1) 0,88±0,09*	1) 1,09±0,03
	2) 0,91±0,11*	2) 1,34±0,47

Примечание: * – статистически значимые отличия (p<0,01) показателей от группы нормы; 1) до МП, 2) после МП.

Таблица 2

Влияние «манжеточной» пробы на агрегационную активность тромбоцитов у больных АГ в межкризовом периоде (M±SD)

Показатель	Больные АГ в межкризовом периоде	Здоровые лица
АДФ-АТ (%)	1) 39,1±3,8	1) 41,1±2,8
	2) 48,1±7,4*	2) 31,4±2,7
Адр-АТ (%)	1) 38,3±3,4	1) 38,9±3,6
	2) 44,7±4,6*	2) 32,8±2,6

Примечание: * – статистически значимые отличия (p<0,01) показателей от группы нормы; 1) до МП, 2) после МП.

дистой стенки у больных АГ (без НМК в анамнезе), обследованных в межкризовом периоде, проявлялось в том, что образование PGI₂ было недостаточным для «покрытия» чрезмерно высокого уровня Тх.

По данным литературы, до настоящего времени мало внимания уделялось исследованию свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови при АГ [2,9]. Gleegup G, et al. 1993г [6], обследовав группу больных пограничной АГ, отметили удлинение ВЛЭС, что свидетельствовало о замедлении фибринолиза. В экспериментальном исследовании Jern SC, et al. 1997 г [7] показали, что стимуляция мускариновых рецепторов клеток крови в ответ на метахолин и нитропруссид натрия у больных пограничной АГ приводит к повышению содержания ат-трА, что является косвенным подтверждением эндотелиальной дисфункции у этих больных.

При анализе изменений показателей свертывающей, антикоагулянтной и фибринолитической систем крови установлено, что активность АТ III, содержание ПС, ПС, ФГ, Д-димера, ат-трА, активность А, А-А, ПА, ФАЭФ статистически значимо не отличались от нормальных величин.

Обнаружено лишь незначительное замедление процесса фибринолиза, что нашло отражение в увеличении концентрации растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ) – маркера активации внутрисосудистого тромбин- и фибринообразования (рисунок 3).

Функциональные пробы, выполненные у больных АГ (таблица 1), обнаружили нарушение антиагрегационной активности эндотелия, что проявлялось снижением способности эндотелия к дополнительной выработке PGI₂ и указывало на недостаточность PGI₂-генерирующих резервов сосудистой стенки.

Нарушение антиагрегационной активности эндотелия у больных АГ в межкризовом периоде также выражалось в парадоксальном проагрегантном ответе тромбоцитов при МП (таблица 2), в то время как физиологической реакцией на МП должно быть снижение исходной активности тромбоцитов.

Инвертированная реакция со снижением уровня АТ III, ПС в ответ на МП указывала на недостаточность антикоагуляционного резерва сосудистой стенки у больных АГ в межкризовом периоде (таблица 3).

При оценке фибринолитического потенци-

Таблица 3

Влияние «манжеточной» пробы на антикоагулянтную активность сосудистой стенки у больных АГ в межкризовом периоде (M±SD)

Показатель	Больные АГ в межкризовом периоде	Здоровые лица
АТ III (%)	1) 96,7±4,8	1) 95±4,3
	2) 90,1±7,9*	2) 118±9,2
ПС (%)	1) 94,6±3,8*	1) 92,6±6,8
	2) 86±6,9*	2) 110±8,5

Примечание: * – статистически значимые отличия (p<0,01) показателей от группы нормы; 1) до МП, 2) после МП.

Влияние «манжеточной» пробы на ФА сосудистой стенки у больных АГ в межкризовом периоде (M±SD)

Показатель	Больные АГ в межкризовом периоде	Здоровые лица
ФАЭФ (мм ²)	1) 39±2,8	1) 39±3,8
	2) 53±5,4	2) 55±5,9
at-тpA (нг/мл)	1) 3,5±0,4	1) 3,1±0,3
	2) 4,2±0,6*	2) 11,5±0,9

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,01$) показателей от группы нормы; 1) до МП, 2) после МП.

ала эндотелия у больных АГ в межкризовом периоде получена адекватная по направленности и выраженности реакция увеличения ФАЭФ наряду с незначительным ростом концентрации ат-тpA в ответ на МП, что свидетельствовало об относительной сохранности этого защитно-адаптационного звена атромбогенности (таблица 4).

Таким образом, у больных АГ в межкризовом периоде наблюдались признаки прокоагулянтной направленности в системе гемостаза, обусловленные недостаточностью антиагрегационного и антикоагулянтного резерва сосудистой стенки.

Выводы

1. У больных АГ в межкризовом периоде (без НМК в анамнезе) имеют место: повышение основных гемореологических параметров (ВК и АЭ); смещение PGI₂-Тх баланса в

сторону проагрегантной составляющей; активация тромбин- и фибринообразования на фоне незначительного замедления процесса фибринолиза.

2. У больных АГ в межкризовом периоде (без НМК в анамнезе) выявлено снижение атромбогенной активности сосудистой стенки. Истощение антиагрегационного звена эндотелия сопряжено с недостаточностью PGI₂-генерирующего резерва сосудистой стенки и дисбалансом эндогенных простаноидов с преобладанием ТхV₂. Дефицит антикоагулянтных свойств сосудистой стенки опосредуется снижением активности АТ III и ПС, продуцируемых ею в ответ на МП. Адекватное увеличение ФАЭФ при МП свидетельствует в пользу относительной сохранности фибринолитического звена атромбогенности сосудистой стенки.

С литературой можно ознакомиться в редакции журнала

Поступила март-апрель 2003г.