

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ АКТИВНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, ПЕРЕНЕСШИХ ОККЛЮЗИЮ СОСУДОВ ГЛАЗА, КОМПЛЕКСОМ ПРЕПАРАТОВ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ

Медведев И.Н.^{*}, Даниленко О.А.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного социального университета, Курск

Резюме

Целью работы было исследование возможности коррекции нарушений антикоагулянтной, фибринолитической и антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзионные поражения сосудов глаз, с помощью комплексной терапии из ирбесартана, пиоглиитазона и немедикаментозной коррекции. Установлено, что исследуемый комплекс лечения у данной категории больных в течение 4 мес. применения улучшает антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную активность сосудистой стенки, приближая исследуемые показатели к нижней границе контрольного уровня, не нормализуя их полностью. Достигнутые результаты оказались стабильны, сохраняясь до конца наблюдения при не строгом соблюдении немедикаментозной коррекции.

Ключевые слова: сосудистая стенка, артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоз сосудов глаза в анамнезе, комплексная коррекция, ирбесартан, пиоглиитазон.

В последние годы значительно увеличивается распространенность артериальной гипертонии (АГ) среди работающего населения, нередко сочетаясь с метаболическим синдромом (МС) [6], включающим гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [1,3]. Сочетание АГ с МС обуславливает развитие выраженной дисфункции сосудистого эндотелия, способствуя возникновению внутрисосудистого тромбообразования, в том числе и в сосудах глаза. Очевидно, что данное состояние требует комплексной коррекции. Было решено испытать комплекс, включающей в себя сочетание современного гипотензивного препарата (блокатора рецепторов ангиотензина), гипогликемического препарата и немедикаментозных методов коррекции, включающих диетотерапию и дозированные физические нагрузки.

Цель работы — оценить возможности коррекции нарушений антикоагулянтной, фибринолитической и антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из ирбесартана, пиоглиитазона и немедикаментозных средств.

Материал и методы

Под наблюдением находились 22 больных АГ 1-2 степени, риск 4 (критерии ДАГЗ (2008), в т.ч. 9 мужчин и 13 женщин среднего возраста ($47,9 \pm 2,3$ года). Пациентов брали под наблюдение при выписке их из стационара, где они проходили лечение по поводу окклюзионных поражений сосудов глаз. У больных отмечалась АГ при МС, состоящим из НТГ, гиперлипидемии II б типа, 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 25 здоровых людей аналогичного возраста. Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум”, общие липиды (ОЛ) набором фирмы “Лахема” Чешской республики, ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et. al. [9], ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертензии [8,10,11]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы выявляли по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед”, ацилгидроперекисей (АГП) [5] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [4]. У всех обследованных определяли активность антитромбина III (АТ III) [4] до венозной окклюзии и в условиях искусственно созданной ишемии, вызывающей секрецию сосудистой стенкой в кровь дополнительной порции АТ III [3], с вычислением индекса антикоагуляционной активности стенки сосудов (ИАКАСС). Для изучения влияния сосудистой стенки на фибринолитическую активность крови использован метод определения стимулированного эуглобулинового лизиса, основанного на потенциальной способности стенки сосуда выбрасывать в кровь в условиях ишемии тканевой активатор плазминогена [3,5] с вычислением индекса фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС).

Таблица

Антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки на фоне комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей (n=22, M±m)				Контроль (n=25, M±m)
	Исходные значения	2 мес.	4 мес.	12 мес.	
Активность АТ-III в плазме до компрессионной пробы, %	83,6±0,01	84,8±0,05 p ₁ <0,05	95,8±0,02 p ₁ <0,01	96,2±0,04 p ₁ <0,01	99,8±0,30 p<0,01
Активность АТ-III в плазме после компрессионной пробы, %	93,3±0,15	100,3±0,01 p ₁ <0,05	124,9±0,08 p ₁ <0,01	123,2±0,12 p ₁ <0,01	147,6±0,6 p<0,01
Индекс антикоагулянтной активности сосудистой стенки	1,12±0,02	1,18±0,04 p ₁ <0,05	1,30±0,15 p ₁ <0,01	1,28±0,10 p ₁ <0,01	1,48±0,02 p<0,01
Время лизиса фибринового сгустка до компресии, мин	9,36±0,4	9,16±0,08 p ₁ <0,05	9,1±0,4 p ₁ <0,01	9,05±0,06 p ₁ <0,01	8,8±0,10 p<0,01
Время лизиса фибринового сгустка после компресии, мин	7,7±0,04	7,54±0,10 p ₁ <0,05	6,75±0,06 p ₁ <0,01	6,56±0,05 p ₁ <0,01	5,9±0,20 p<0,01
Индекс фибринолитической активности сосудистой стенки	1,21±0,02	1,21±0,2 p ₁ <0,05	1,35±0,02 p ₁ <0,01	1,38±0,10 p ₁ <0,01	1,49±0,40 p<0,01

Обозначения: p – достоверность различий показателей между контролем и исходным состоянием больных; p₁ – достоверность различий исходных данных и результатов лечения.

Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева. Агрегационная способность тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [7] по Шитиковой А.С. (1999) с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М.), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл.), ристомидина (0,8 мг/мл.) (НПО “Ренам”), адреналина (5×10^{-6} М., завод Гедон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М.), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Внутрисосудистая активность стенки (ВАТ) сосуда определялась с фазовым контрастом по Шитиковой А.С. (1999). Антиагрегационная активность стенки сосуда выявлялась по торможению АТ со всеми использованными индукторами и степени уменьшения ВАТ по Балуда В.П. и соавт. (1983) на фоне временной венозной окклюзии. С целью коррекции артериального давления больным назначался препарат ирбесартан в дозе 150 мг один раз в сутки, для оптимизации углеводного и липидного обмена – пиоглитазон в дозе 30 мг один раз в сутки. Немедикаментозная терапия включала в себя гипокалорийную диету и посильные регулярные физические тренировки [9]. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 2 и 4 месяца терапии и через 12 месяцев, при нестрогом соблюдении немедикаментозной составляющей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

При наблюдении за больными в течение 12 месяцев, побочных эффектов терапии не выявлено. Через 2 нед. лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – $132,6 \pm 2,8$ мм рт.ст., диастолическое – $88,9 \pm 1,6$ мм рт.ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

У больных в исходе выявлена гиперлипидемия II б типа с активацией ПОЛ плазмы (АГП $3,21 \pm 0,12$ Д₂₃₃/1 мл., ТБК-активные продукты $5,51 \pm 0,08$ мкмоль/л). К 4 месяцам лечения исследуемые показатели приблизились к границе нормы с нормализацией к 12 мес. наблюдения. Содержание АГП в плазме через 4 месяца составляло $1,74 \pm 0,15$ Д₂₃₃/1 мл., через год – $1,65 \pm 0,04$ Д₂₃₃/1 мл., ТБК-активных продуктов – $3,75 \pm 0,02$ и $3,38 \pm 0,03$ мкмоль/л соответственно.

Активность АТ-III в плазме крови больных перед началом терапии была снижена до и после пробы с временной венозной окклюзией, составляя $83,6 \pm 0,01\%$ и $93,3 \pm 0,15\%$ соответственно, при уровне ИАКАСС $1,12 \pm 0,02$. К 4 месяцам лечения активность АТ III до компрессии достоверно увеличилась на 12,2%, после пробы с венозной окклюзией на 31,6%, что привело к достоверному увеличению ИАКАСС до $1,30 \pm 0,15$. Дальнейшее нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции значимо не отразилось на исследуемых показателях, которые соответствовали нижнему уровню нормы до конца наблюдения.

В исходе у больных отмечено значительное угнетение фибринолитической активности сосудистой стенки – время лизиса фибринового сгустка было увеличено до $9,36 \pm 0,4$ мин, составляя на фоне временной венозной окклюзии $7,7 \pm 0,04$ мин при ИФАСС $1,21 \pm 0,02$. В результате 4-месячной коррекции примененным комплексом достигнуто достоверное снижение времени лизиса фибринового сгустка до и после компрессии, по сравнению с исходом, на 2,8% и 12,3% соответственно при нарастании ИФАСС до $1,35 \pm 0,02$, что указывало на активацию продукции тканевых активаторов плазминогена сосудистой стенкой. Не достигнув контрольных значений, исследуемые показатели приблизились к уровню нижней границы нормы, оставаясь стабильно на достигнутом уровне до конца наблюдения (табл.).

Исходная агрегация тромбоцитов на фоне венозной окклюзии у лиц с АГ при МС, перенесших окклюзию

сосудов глаза, оказалась ускоренной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ($28,2 \pm 0,04$ с), в контроле — $48,9 \pm 0,09$ с, несколько медленнее с АДФ ($32,6 \pm 0,06$ с), в контроле — $65,4 \pm 0,022$ с и ристомидином ($32,6 \pm 0,04$ с), в контроле — $70,8 \pm 0,15$, еще позднее с H_2O_2 ($38,1 \pm 0,05$ с), в контроле — $77,8 \pm 0,12$ с и тромбином ($46,5 \pm 0,23$ с), в контроле — $84,2 \pm 0,12$ с. Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина ($89,7 \pm 0,22$ с), в контроле — $167,6 \pm 0,15$ с. Установлено, что в исходе сосудистая стенка недостаточно контролировала АГ при сочетании индукторов в условиях временной ишемии сосудистой стенки, сохраняя выраженное ускорение АТ.

К 4 мес. терапии у исследуемых больных время развития АТ с изолированным применением индукторов и с их различными сочетаниями замедлилось, не достигнув уровня контроля с сохранением достигнутых результатов до конца наблюдения.

Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии к 4 мес. найдена для коллагена — $43,6 \pm 0,08$ с, медленнее АТ развивалась у больных под влиянием АДФ, ристомидина, H_2O_2 . Тромбиновая и адреналиновая АТ также тормозилась, не достигая контрольных значений, тромбиновая — $77,8 \pm 0,06$ с, адреналиновая — $149,7 \pm 0,07$ с. При сочетании индукторов, к 4 мес. лечения отмечалась достоверная положительная динамика времени развития АТ, показатели приближались к контрольным значениям. ИААСС к 4 мес. терапии наиболее значимо увеличился для H_2O_2 — на 25,2%, адреналина — на 24,2% и АДФ — на 20,2%, несколько меньше для тромбина — на 18,2%, наименьшую динамику претерпел ИААСС для коллагена (8,3%) и ристомидина (8,1%). При сочетании индукторов наблюдалась аналогичная динамика.

Достоверное увеличение ИААСС у исследуемых больных на фоне терапии испытываемым комплексом предполагало усиление выработки в стенках сосудов антиагрегантов, в том числе простациклина.

На фоне венозной окклюзии уровень дискоидных форм тромбоцитов в крови больных до лечения составил — $64,4 \pm 0,5\%$, при увеличении в кровотоке количества диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов. Сумма активных форм тромбоцитов больных при венозном застое превышала контроль в 6,24 раза. Малых и больших агрегатов в кровотоке пациентов на фоне венозной окклюзии содержалось — $14,5 \pm 0,06$ и $3,1 \pm 0,04$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов, в контроле — $1,8 \pm 0,5$ и $0,02 \pm 0,004$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов соответственно, при увеличении количества тромбоцитов в агрегатах, что говорит о недостаточности влияния сосудистой стенки на ВАТ у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза.

Через 4 месяца лечения ирбесартаном и пиоглинтазом в комплексе с гипокалорийной диетой и дозированной физической нагрузкой на фоне временной венозной окклюзии отмечено достоверное понижение

содержания и оптимизация соотношения активных форм тромбоцитов и их агрегатов в крови больных данной группы. Количество дискоцитов приблизилось к контролю — $91,8 \pm 0,33\%$, однако сумма активных форм тромбоцитов превышала его в 1,4 раза. Количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов, средних и больших агрегатов достоверно снизилось, оставаясь, однако, выше контроля в 1,4 раза и в 7,5 раз соответственно при оптимизации числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты. Снижение активности кровяных пластинок у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, с тенденцией к оптимизации контроля сосудистой стенкой ВАТ, коагуляции и фибринолиза сохранялось при нестрогом соблюдении в дальнейшем немедикаментозной коррекции до 1 года наблюдений.

Обсуждение

Обменные нарушения при МС носят сложный характер, сопровождаясь неизбежным ослаблением функций сосудистой стенки [1]. Нарушения липидного спектра крови и активация ПОЛ вызывают ослабление гемостатической активности стенки сосудов, приводя к росту АТ, что было показано при применении различных индукторов *in vitro*. При этом отмечается рост синтеза в стенке сосуда, участвующего в процессе адгезии фактора Виллебранда, косвенно зарегистрированного по ускорению АТ с ристомидином. Временная венозная окклюзия позволила выявить ослабление в стенке сосуда интенсивности обмена арахидоновой кислоты с сокращением образования в ней ведущего вазодилатора и антиагреганта — простациклина. Это подтверждено высокой активностью АТ с сочетаниями индукторов агрегации, имеющих место в кровотоке, на фоне временной венозной окклюзии. У больных было также выявлено ослабление дезагрегирующих сигналов сосудистой стенки в реальных условиях кровотока. Малая динамика АТ при сочетании индукторов и ВАТ у пациентов с АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаз на фоне временной ишемии сосудистой стенки, свидетельствовала о достоверном ослаблении ее антиагрегационной активности, сочетаясь с понижением антикоагуляционной и фибринолитической способности сосудов в условиях кровотока, что говорит о высоком риске у них повторного тромбообразования.

Применение у включенных в исследование больных оцениваемого комплекса лечения, включающего в себя блокатор рецепторов ангиотензина ирбесартан, гипокалемический препарат пиоглинтазон, гипокалорийную диету и дозированную физическую нагрузку, привело к нормализации АД и липидного обмена крови, что значимо улучшило (но полностью не нормализовало) функцию сосудистого эндотелия. Частично сохраняющийся у больных комплекс патологических изменений обуславливал недостаточную динамику продукции сосудистой стенкой антитромбина III и тканевого акти-

ватора плазминогена на фоне венозного застоя, что указывает на сохранение тромбогенного риска. Положительные изменения в стенке сосудов привели к уменьшению проагрегантных и усилению антиагрегантных влияний с ее стороны на тромбоциты, полностью контролируя агрегационную активность последних. Замедление АТ и уменьшение ВАТ без венозной окклюзии и на ее фоне, во многом обуславливается ослаблением интенсивности ПОЛ жидкой части крови, облегчая функционирование рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе. Уменьшение адгезивной способности тромбоцитов во многом обуславливается понижением синтеза фактора Виллебранда в стенке сосуда на фоне проведенного лечения. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода в результате лечения, зарегистрированное в удлинении АТ с H_2O_2 , указывает на возрастание активности системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, способствуя восстановлению чувствительности кровяных пластинок к дезагрегационным влияниям стенки сосудов.

Таким образом, примененный лечебный комплекс способен значимо улучшить у больных АГ с

МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную функцию сосудистой стенки к 4 месяцу лечения, приближая их к уровню контроля. Последующее не строгое соблюдение немедикаментозного компонента терапии при продолжении приема препаратов не вызывало достоверной отрицательной динамики достигнутых результатов.

Выводы

1. Применение в течение 4 месяцев лечебного комплекса, включающего ирбесартан, пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом, перенесших окклюзию сосудов глаза, в значительной мере улучшает, приближая к контролю, антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную активность сосудистой стенки.

2. Достигнутые к 4 мес результаты примененного в работе лечения стабильно сохраняются до конца наблюдения при последующем не строгом соблюдении немедикаментозной составляющей.

Литература

- Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.-изд. СПб. ГМУ. -1999.-203 с.
- Балуда В.П., Лукьянова Т.И., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека // Лабораторное дело. -1983.-№6.-с.17-20.
- Балуда, В.П. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза // Гематология и трансфузиология. – 1987.- № 9.- С.51-53.
- Балуда, В.П., Деянов И.И. Значение определения анти-тромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбоза // Кардиология. – 1988. – № 5. – с. 103 – 105.
- Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза // Москва. – Ньюдиамед – АО. – 1999. – 217 с.
- Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром Х. Часть I. История вопроса и терминология // Эфферентная терапия. 2000.-Т.6, №2.-с.3-15.
- Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000.-167 с.
- Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. 1983.- №3.-с. 33-36.
- Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Фармакологическая и немедикаментозная коррекция метаболического синдрома при некоторых состояниях в клинике внутренних болезней. М.-2004.-290 с.
- Шитикова А.С., Тарковский Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике // Клин. лабор. диагностика. 1997.-№2.-с.23-35.
- Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов в кн. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний/ Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб.: 1999.-117с.
- Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // Eur. Heart J. 1998.-Vol. 19-p. 3-11.
- Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. // Clinical Chem. 1972.-Vol.18.-p. 499-502.
- Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. // Eur.Heart J. 1994.-Vol.15.-p.1300-1331.

Abstract

The study was aimed at investigating the potential of complex therapy (irbesartan, pioglitazone, and non-pharmaceutical treatment) in the correction of anticoagulant, fibrinolytic, and anti-aggregant activity of vascular wall among patients with arterial hypertension, metabolic syndrome, and oculo-vascular occlusion in anamnesis. The four-month complex therapy improved anticoagulant, fibrinolytic, and anti-aggregant vascular wall activity, with the evaluated parameters reaching the lower level of control range, but not being normalized. These results were relatively stable and persisted up to the end of the follow-up period, even with non-strict compliance to non-pharmaceutical therapy.

Key words: Vascular wall, arterial hypertension, metabolic syndrome, oculo-vascular thrombosis in anamnesis, complex correction.

Поступила 20/03-2010

© Коллектив авторов, 2010

305035, г. Курск, ул. Пирогова, дом 126. Тел.: 8-910-273-22-63. E-mail: zsyu@046.ru

[Медведев И.Н. (*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой адаптивной физкультуры и спорта, Даниленко О.А. – к.м.н., врач-офтальмолог Курской областной больницы микрохирургии глаза].