

9. Larrazet F., Pellerin D., Fournier C. et al. Right and left isovolumic ventricular relaxation time intervals compared in patients by means of a single-pulsed Doppler method. // J. Am. Soc Echocardiogr. — 1997. — Vol. 10. — № 7 — P. 699 -706.

Поступила 11.10.07.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

P.A. Lebedev, A.H. Dausheva

Summary

Quantitative assessment of desquamated endothelium in the peripheral blood and parameters of computerized photo-plethysmography of upper limb during tests with ischemia and inhalation of salbutamol in patients with varying severity of bronchial asthma revealed the development of endothelial dysfunction already at an early stage of the disease. Expression of vascular endothelial dysfunction was progressed in parallel to the severity of the disease and to the degree of remodeling both right and left parts of the heart in patients with bronchial asthma.

УДК 616.12-008.331.1-055.2:[611-018.74+612.111.7]:618.173-085.212.4

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ТРОМБОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И КЛОПИДОГРЕЛЯ

Марина Геннадьевна Пустоветова, Елена Анатольевна Васькина

Кафедра патофизиологии (зав. — чл.-корр. РАМН, проф. А.В. Ефремов) Новосибирского государственного медицинского университета, e-mail: patophysiolog@mail.ru

Реферат

Изучено изменение концентраций фактора фон Виллебранда, бета-тромбоглобулина и 4-го тромбоцитарного фактора у 170 женщин, находящихся в постменопаузе и разделенных на две группы в зависимости от степени эссенциальной артериальной гипертензии, на фоне комбинированного применения клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты. Показана возможность фармакологического снижения активации тромбоцитов с целью предупреждения процессов тромбообразования у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, фактор фон Виллебранда, бета-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4, клопидогрель, ацетилсалициловая кислота.

Частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин старше 55 лет часто объясняется исчезновением антиатерогенного и/или кардиопротективного действия эстрогенов. Недостаток их протективных свойств выражается в увеличении факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), а также в нарушении антитромбогенных механизмов и активации эндотелия. Известно, что активи-

рованный эндотелий продуцирует большое количество биологически активных веществ, среди которых наиболее значительны в патогенезе АГ протромбогенные и вазопрессорные вещества. Выброс этих веществ активизирует тромбоциты и вызывает их дегрануляцию, вовлекая в процессы тромбообразования все большее количество самих тромбоцитов.

Мы изучали функциональную активность тромбоцитов и маркеров дисфункции эндотелия у женщин с эссенциальной АГ, находящихся в постменопаузе, на фоне комбинированного применения аспирина (АСК) и клопидогреля.

Были обследованы 170 женщин (средний возраст — 54,5±0,5 года) в постменопаузе с давностью последней менструации около трех лет, страдающих эссенциальной АГ. У всех обследованных были диагностированы ишемическая болезнь сердца (ИБС), стабильная стенокардия напряжения ФК II и III. По определению ФК хронической сердечной недостаточ-

ности (ХСН) по классификации NYHA у 61 женщины был ФК I, а у 109 – ФК II, ФК ХСН III и IV в группах зарегистрировано не было. Таким образом, у обследованных имела место 4-я степень риска АГ. В контрольную группу вошли 30 условно здоровых женщин (средний возраст – $56,5 \pm 1,2$ года), находившихся в постменопаузе, без патологии сердечно-сосудистой системы. Диагностика АГ проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ-МОАГ от 1999 г., а наличие менопаузы у больных подтверждалось по уровню фолликулостимулирующего гормона, увеличение концентрации в крови которого свыше $31,0$ мМЕ/мл является достоверным критерием наступления менопаузы. Из исследования исключали пациентов с сахарным диабетом и другой эндокринной патологией, онкологическими заболеваниями, обострениями любых хронических болезней, воспалительных и инфекционных заболеваний, а также с болезнями крови. В зависимости от степени эссенциальной АГ пациенты были подразделены на две группы. В 1-ю группу вошли 80 женщин с эссенциальной АГ II степени, 4-й степенью риска (средние значения АД – $156,3/101,2$ мм Hg); 2-я группа была сформирована из 90 больных с эссенциальной АГ III степени, 4-й степенью риска (средние значения АД – $180,3/109,4$ мм Hg). В рамках терапевтического курса пациентам назначали клопидогрель в дозе 38 мг/сут и ацетилсалициловую кислоту в дозе 65 мг/сут начиная с 1-х суток стационарного лечения. Для лечения больных эссенциальной АГ II степени и 4-й степенью риска использовали ингибитор АПФ (периндоприл – 8 мг/сут.) в сочетании с блокатором β -адренорецепторов (бисопролол – 5 мг/сутки). Для лечения больных эссенциальной АГ III степени и 4-й степенью риска использовали ингибитор АПФ (периндоприл – 8 мг/сут) в сочетании с блокатором β -адренорецепторов (бисопролол – 5 мг/сут), с блокатором кальциевых каналов (амлодипин – 5–10 мг/сут) и диуретик (индапамид-ретард – 1,5 мг/сут). Симп-

томатическую терапию назначали по показаниям, в зависимости от степени АГ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Фактор фон Виллебранда (ФВ), β -тромбоглобулин (β ТГ) и 4-й тромбоцитарный фактор (ТФ-4) в плазме крови определяли методом ELISA с помощью наборов серии Asserachrom (Stago, Франция). Кровь брали в 1-й день до начала лечения, на 21-й день и через 3 месяца от начала лечения в утренние часы в силиконизированный вакутейнер с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении крови и цитрата как 9:1. Значения результатов представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней. Данные сравнивали путем применения t-критерия Стьюдента. Результаты исследования со значением вероятности ошибки $p < 0,05$ расценивались как статистически значимые.

На фоне лечения произошло снижение АД в обеих группах. Так, на 21-й день уменьшение составило 11 мм Hg ($p < 0,05$) для 1-й группы больных и 23 мм Hg ($p < 0,05$) для 2-й группы. Через 3 месяца показатели АД в обеих группах достигли целевых значений ($140/90$ мм Hg).

До начала лечения в 1-й группе уровень ФВ в плазме крови превышал контрольные значения на 13,6% ($p < 0,05$), во 2-й группе – на 18,2% ($p < 0,05$). Через 21 день на фоне лечения уровень ФВ у пациентов 1-й группы превышал значения, полученные в контроле, лишь на 4,4% ($p < 0,05$), через 3 месяца оставался неизменным (табл. 1). У пациентов 2-й группы уровень ФВ в плазме крови был на 17,5% ($p < 0,05$) выше значения, полученного в контрольной группе и на 7,7% ниже значений, полученных до начала курса лечения ($p < 0,05$). Через 3 месяца уровень ФВ в плазме недостоверно отличался от контроля и значений на 2-м этапе исследования.

При оценке концентрации ТФ-4 в плазме крови значения до лечения в каждой из групп превышали контрольные на 15% ($p < 0,05$). На 21-й день лечения уровень ТФ-4 в плазме крови у пациентов

Таблица 1

Уровень ФВ (в %) в плазме крови больных с различной степенью эссенциальной АГ (M±m)

Группы	До лечения	На 21-е сутки	Через 3 месяца
1-я (n=80)	115,3±2,31*	106,1±2,56*	106,1±1,78*
2-я (n=90)	119,9±2,78*	112,2±1,83*/**	109,3±2,13*
Контроль (n=30)	101,7±6,9		

* p<0,05 по сравнению с контрольной группой,

** p<0,05 по сравнению с показателями до лечения.

То же в табл. 2, 3.

1-й группы приблизился к контрольным показателям (табл. 2), а у пациентов 2-й группы снизился на 7,8% по сравнению с исходными значениями (p<0,05). Через 3 месяца лечения в 1-й группе уровень ТФ-4 был равен контролю, а во 2-й группе снизился в 1,1 раза (p<0,05) и достоверно не отличался от контроля.

Таблица 2

Концентрация ТФ-4 в плазме крови больных с различной степенью эссенциальной АГ (M±m)

Группы	До лечения	На 21-е сутки	Через 3 месяца
1-я (n=80)	8,26±0,23*	7,31±0,31*	7,1±0,34
2-я (n=90)	8,45±0,16*	7,84±0,11*/**	7,2±0,12
Контроль (n=30)	7,1±0,6		

До начала лечения превышение уровня β ТГ в плазме крови по сравнению с контролем составляло в 1,14 и 1,17 раза соответственно степени эссенциальной АГ (табл.3). Через 21 день лечения у пациентов во 2-й группе он стал на 9,5% ниже исходных значений (p<0,05), тогда как в 1-й группе значения до и на фоне лечения отличались более чем на 10,5% (p<0,05). Через 3 месяца лечения уровень β ТГ в плазме крови в обеих группах больных практически не отличался от контроля и значений на 2-м этапе исследования.

Достигнутое в ходе лечения снижение уровней ТФ-4 и ТГ может объясняться действием АСК, одним из фармакологических аспектов действия которой является угнетение циклооксигеназного пути, ведущее к необратимому ингибированию тромбоксана A_2 , нарушающему агрегацию тромбоцитов. Этот эффект дополнитель-

Таблица 3

Концентрация β ТГ в плазме крови больных с различной степенью эссенциальной АГ (M±m)

Группы	До лечения	На 21-е сутки	Через 3 месяца
1-я (n=80)	43,7±1,22*	39,6±1,52*	38,2±1,25
2-я (n=90)	44,8±1,18*	40,8±0,96*/**	39,2±3,05
Контроль (n=30)	38,2±3,5		

но усиливался клопидогрелем, который, в свою очередь, необратимо ингибирует АДФ-рецепторы тромбоцитов. Безусловно, блокируя только один путь активации тромбоцитов, связанный с ингибированием циклооксигеназы и образованием тромбоксана A_2 , АСК не может решить все проблемы антитромботической терапии. В настоящее время установлено, что назначение антитромботических препаратов различного механизма действия способно усилить традиционную терапию АСК. По результатам исследования CURE [5], комбинация клопидогреля и АСК в течение 9–12 месяцев приводит к дополнительному снижению риска развития сосудистых эпизодов. Компонентами этого действия можно считать влияние клопидогреля на угнетение активности и уменьшение количества (без повреждения) рецепторов тромбоцитов, препятствующее их агрегации и сорбции фибриногена, и влияние АСК на снижение тромбоцитарной дегрануляции путем уменьшения активации эндотелия провоспалительными эйкозаноидами, образующимися в цикле распада арахидоновой кислоты, что подтверждалось снижением уровня ТФ-4, β ТГ и ФВ по ходу лечения. В данном исследовании на протяжении всего срока наблюдения пациенток уровень ФВ в плазме крови плавно снижался, но не достигал контрольных значений. Известно, что повышение уровня ФВ является маркером системного атеросклероза и служит предиктором высокого риска развития тромбозов [2]. Более того, высокие исходные уровни ФВ с последующим их нарастанием могут быть плохим прогностическим признаком при наличии сердечно-сосудистых заболеваний [4, 7].

Стабильно высокие концентрации ФВ в плазме крови пациентов до лечения, вне зависимости от степени эссенциальной АГ связаны, скорее всего, с длительным нарушением функциональной активности сосудистого эндотелия, обусловленным его повреждением на фоне эстрогендефицита, сформировавшегося при наступлении постменопаузы и, как следствие, изменениями в системе первичного гемостаза. К тому же основная часть находящегося в плазме крови ФВ имеет эндотелиальное происхождение [3], поскольку выделяемый тромбоцитами в ходе их активации ФВ преимущественно сохраняется на поверхности мембраны самих тромбоцитов [6] и не обменивается с плазменным пулом фактора фон Виллебранда [1]. Последнее позволяет отвергнуть кажущуюся гипотетическую возможность прямого снижения концентрации ФВ только за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов. Поэтому основной причиной снижения уровня ФВ в ходе лечения является уменьшение активации функции эндотелия.

Таким образом, изменение концентрации маркеров активации тромбоцитов (ТФ-4 и β ТГ) и маркера дисфункции эндотелия (ФВ) на фоне лечения АСК и клопидогрелем свидетельствует о возможности эффективного фармакологического снижения активации тромбоцитов в процессах тромбообразования. Появляющийся в ходе дисфункции эндотелия дисбаланс в системе гемостаза/антигемостаза влечет за собой повышение вероятности тромбообразования и диктует необходимость назначения пациентам обязательной антитромбогенной терапии. Поэтому на сегодняшний день актуальны дальнейший поиск эффективных фармакотерапевтических схем с целью предупреждения раз-

вития тромбозов у лиц, страдающих АГ в климактерическом периоде, а также постоянный контроль показателей системы гемостаза в процессе терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Blann A.* von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease.// Br. J. Biomed Sci. — 1993. — Vol. 50. — P.125-134.
2. *Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A.* Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerosis risk// Arterioscl. Thromb Vasc Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 168-175.
3. *Brouland J.P., Egan T., Roussi J. et al.* In vivo regulation of von Willebrand factor synthesis: von Willebrand factor production in endothelial cells after lung transplantation between normal pigs and von Willebrand factor-deficient pigs//Arterioscl. Thromb Vasc Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 3055-3062.
4. *Conway D.S., Pearce L.A., Chin B.S., Hart R.G., Lip G.Y.* Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation// Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 3141-3145.
5. CURE Trial Investigators //N. England. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 494-502.
6. *Lip G.Y.H., Blann A.* von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders?// Cardiovasc Res. — 1997. — Vol. 34. — P. 255-265.
7. *Lee K.W., Lip G.Y., Tayebjee M. et al.* Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes// Blood. — 2005. — Vol. 105. — P. 526-532.

Поступила 26.07.07.

FUNCTIONAL STATUS OF VESSEL ENDOTHELIUM AND PLATELETS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION TREATED BY THE COMBINATION OF ACETYLSALICYLIC ACID AND CLOPIDOGREL

M.G. Pustovetova, E.A. Vas'kina

Summary

Concentrations of von Willebrand factor, beta-thromboglobulin and 4th platelet factor were assessed in 170 women in postmenopause, which were divided into two groups depending on the degree of essential arterial hypertension, treated by the combination of acetylsalicylic acid and clopidogrel. The changes of markers of functional activity of platelets and markers of endothelial dysfunction indicate the possibility of pharmacological reduction of platelet activation in order to prevent thrombotic episodes in patients with arterial hypertension.