

УДК 616.89-008.441.13-092

ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА И ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА У БОЛЬНЫХ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИЕЙ И АЛКОГОЛИЗМОМ II СТАДИИ В АЛКОГОЛЬНОЙ АБСТИНЕНЦИИ

А.М. Корякин, Л.А. Ещёва, Л.А. Дементьева

ГОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Росздрава
E-mail: rgkuz@online.nkz.ru

CHANGES OF VASCULAR-PLATELET HEMOSTASIS AND VON WILLEBRAND FACTOR IN PATIENTS WITH OPIOID ADDICTION AND TYPE 2 ALCOHOLISM

A.M. Koryakin, L.A. Eshchyova, L.A. Dementyeva

Novokuznetsk Institute of Continuing Medical Education

Исследовали спонтанную агрегацию тромбоцитов и агрегацию, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ), адреналином, ристомидином и фактор Виллебранда у 46 больных опийной наркоманией и 34 больных алкоголизмом II стадии в состоянии алкогольной абстиненции. Выявили дисфункцию тромбоцитов в обеих группах. У больных опийной наркоманией она проявлялась ускорением начала агрегации с адреналином, ристомидином и замедлением с аденозиндифосфатом. У больных алкоголизмом ускорено начало агрегации со всеми индукторами агрегации. В обеих группах снижена максимальная амплитуда агрегации. Фактор Виллебранда, маркер повреждения сосудистого эндотелия, повышен в одинаковой степени в обеих группах больных. Укорочение времени начала агрегации с ристомидином подтверждает повышение уровня фактора Виллебранда и повреждение сосудистого эндотелия. Спонтанная агрегация тромбоцитов повышена как у больных опийной наркоманией, так и больных алкоголизмом, что свидетельствует о снижении тромборезистенции сосудистой стенки и гиперактивности тромбоцитов. Таким образом, у больных опийной наркоманией и алкоголизмом II стадии в алкогольной абстиненции выявлена дисфункция тромбоцитов, повреждение сосудистого эндотелия, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: наркомания, алкоголизм, агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда.

Spontaneous platelet aggregation and aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP), epinephrine, ristomycin, and von Willebrand factor (vWF) were studied in 46 patients suffering from opioid addiction, and in 34 patients with type 2 alcoholism during alcohol withdrawal. Platelet dysfunction was detected in both groups of patients. In patients with opioid addiction platelet dysfunction was manifested by accelerated onset of aggregation induced by epinephrine and

ristomycin, but was delayed by ADP. All inducers accelerated the aggregation onset in patients with alcoholism. The maximum amplitude of aggregation was reduced in both studied groups. Von Willebrand factor, i.e. the marker of vascular endothelial damage, was equally elevated in both groups of patients. Ristomycin was found to shorten the aggregation onset, confirming the increase of vWF level and the damage of vascular endothelium. Spontaneous platelet aggregation was found to be increased both in patients with opioid addiction, and in patients with alcoholism, manifesting reduced vascular wall thromboresistance and platelet hyperactivity. Thus, platelet dysfunction and vascular endothelium damage were found to increase the risk of cardio-vascular diseases in patients with opioid addiction and type 2 alcoholism during alcohol withdrawal.

Key words: opioid addiction, alcoholism, platelet aggregation, von Willebrand factor.

Введение

Значительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы оказывает злоупотребление веществами опийной группы и алкоголем. В некоторых клинических и эпидемиологических исследованиях доказано, что умеренное употребление алкоголя, особенно вина, ассоциируется с уменьшением риска развития коронарной болезни сердца [6, 7]. Тромбоциты – один из механизмов защитного эффекта алкоголя. Он участвует в развитии атеросклероза и тромбоза артерий. В исследованиях на людях и животных показано, что в физиологических концентрациях этанол ингибирует агрегацию тромбоцитов в ответ на такие агонисты, как коллаген, тромбин, аденозиндифосфат и тромбоцитарный активирующий фактор [8, 9]. Предполагается дозозависимое влияние алкоголя на функцию тромбоцитов [10]. По-видимому, в силу этого отсутствует однозначный ответ на изменения агрегации тромбоцитов у больных алкоголизмом. По данным одних исследователей, отмечается гиперагрегация тромбоцитов [11], по данным других, – снижение функциональной активности тромбоцитов [12, 13]. Агрегация тромбоцитов при опийной наркомании ранее изучалась нами (выявлена дисфункция тромбоцитов) [1]; в зарубежной литературе исследований по этому вопросу не обнаружили.

Цель исследования: сравнительная оценка агрегации тромбоцитов и фактора Виллебранда у больных опийной наркоманией и алкоголизмом II стадии в алкогольной абстиненции.

Материал и методы

Первая группа представлена 46 мужчинами, страдающими опийной наркоманией II стадии (по классификации И.Н. Пятницкой), без клинических проявлений соматической патологии. Возраст больных составил от 16 до 39 лет, медиана (Me) – 25 (16; 38) лет. “Стаж” наркотизации – от 1 до 12 лет, Me – 5 (3,5; 10) лет. Заболевание было обусловлено внутривенным введением наркотика опийной группы (опия-сырца, обработанного уксусным ангидридом).

Вторую группу составили 34 больных алкоголизмом II стадии (по классификации А.А. Портного и И.Н. Пятницкой), находящихся в состоянии алкогольной абстиненции через сутки воздержания от приема алкоголя. Возраст больных – от 20 до 32 лет, Me – 27 (24; 30) лет. Злоупотребляли алкоголем от 3 до 10 лет, Me – 6 (5; 8) лет.

Контрольная группа представлена 20 здоровыми мужчинами в возрасте 26 (24; 36) лет. Все исследуемые были

курящими.

Агрегацию тромбоцитов регистрировали на агрегометре “Chronolog” – 440 США по методике G.V. Born. Конечная концентрация индукторов агрегации была для аденозиндифосфата (АДФ) 10 мг/мл, адреналина 1 мкг/мл, ристомидина 1,2 мг/мл. Спонтанную агрегацию тромбоцитов регистрировали как амплитуду агрегации (в%) за 2 мин (без индуктора) с момента начала перемешивания богатой тромбоцитами плазмы в стандартных условиях: $t - 37^{\circ}\text{C}$, постоянная скорость вращения стержня магнитной мешалки. Функциональную активность фактора Виллебранда исследовали по ристомидин-кофакторной активности плазмы системой фирмы “Ренам”, Россия.

Результаты обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 и Microsoft Excel с использованием описательных методов статистики, t -теста для независимых выборок. Результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) для показателей с нормальным распределением признака. В отсутствии нормального распределения значения признака представлены в виде Me интерквартильного размаха (25%; 75%). При нормальном распределении использовали критерий t Стьюдента. При изучении показателей с распределением, отличающимся от нормального, пользовались критерием Вилкоксона и Манна–Уитни, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Спонтанная агрегация тромбоцитов. У 61,5% больных опийной наркоманией ($p < 0,001$) и у 59,5% больных алкоголизмом II стадии ($p < 0,001$) зарегистрирована повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов.

Адреналин-индуцированная агрегация. У 45,4% больных 1-й группы и 50% больных 2-й группы отсутствует вторая волна агрегации, что обуславливает снижение максимальной амплитуды агрегации в обеих группах ($p < 0,001$). В большей степени снижение максимальной амплитуды агрегации отмечается у больных алкоголизмом II стадии ($p < 0,01$).

АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов. У больных опийной наркоманией увеличено время начала агрегации ($p < 0,001$), в отличие от больных алкоголизмом, у которых оно укорочено ($p < 0,001$). Максимальная амплитуда агрегации снижена в обеих группах больных ($p < 0,001$), но более выражена у больных алкоголизмом ($p < 0,01$), таблица.

Ристомидин-индуцированная агрегация тромбоци-

Таблица

Показатели спонтанной агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом, адреналином, ристомидином и фактора Виллебранда у больных опийной наркоманией и алкоголизмом

Показатели	Контроль		Больные алкоголизмом		Больные наркоманией		p ¹	p ²	p ³
	n		n		n				
АДФ-агрегация, t (с)	16	9,4± 0,23	34	7,69±0,12	46	10,4±0,12	<0,001	<0,01	<0,01
АДФ-агрегация, максималь- ная амплитуда (%)	18	67,5±0,34	34	49,92±0,18	46	54,4±0,18	<0,001	<0,001	<0,01
Адреналин-агрегация, макси- мальная амплитуда (%)	20	56,3±1,0	34	30,96±0,22	46	35,56±0,22	<0,001	<0,001	<0,01
Адреналин-агрегация, вторая волна агрегации	20	98,0±2,2	34	49,34 ±1,68	46	48,7 ±1,59	<0,001	<0,001	н. д.
Ристомидин-агрегация, t (с)	13	11,8±0,27	34	2,9±0,15	46	4,73±0,09	<0,001	<0,001	<0,01
Ристомидин-агрегация, мак- симальная амплитуда (%)	17	78,27±0,35	34	69,04±0,28	46	69,2±0,19	<0,01	<0,01	н. з.
Фактор Виллебранда (%)	20	98,2±2,10	34	110,5±1,16	46	110,96±1,36	<0,05	<0,05	н. з.
Спонтанная агрегация тромбоцитов (%)	20	0,21±0,16	34	1,25 ±0,18	46	1,53±0,32	<0,01	<0,01	н. з.

Примечания: n – количество обследуемых; p¹ – статистическая значимость различий показателей больных алкоголизмом и здоровых; p² – статистическая значимость различий показателей больных наркоманией и здоровых; p³ – статистическая значимость различий показателей больных алкоголизмом и наркоманией; н. з. – статистически не значимо.

тов. Время начала агрегации с ристомидином укорочено как у больных опийной наркоманией, так и алкоголизмом (p<0,001), но в большей степени у больных алкоголизмом (p<0,01). Максимальная амплитуда агрегации снижена в 1-й и 2-й группах больных (p<0,01), статистической достоверности различий между группами не выявлено.

Фактор Виллебранда. Активность фактора Виллебранда повышена в одинаковой степени в обеих группах больных (p<0,05), несмотря на более выраженное уменьшение времени начала ристомидиновой агрегации у больных алкоголизмом (p<0,01).

Обсуждение

Спонтанная агрегация тромбоцитов у больных опийной наркоманией и алкоголизмом является результирующей нарушения агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом, адреналином и ристомидином. Известно, что спонтанная агрегация тромбоцитов отражает функциональное состояние тромбоцитов под действием естественных индукторов и ингибиторов агрегации. В норме сосудистая стенка обладает тромборезистентностью, которая обеспечивается ее эндотелиальным покровом. У больных обеих групп повышена спонтанная агрегация тромбоцитов, что указывает на готовность тромбоцитов к агрегации.

В АДФ-индуцированной агрегации у больных опийной наркоманией замедлено начало агрегации, что, возможно, обусловлено уменьшением количества аденозиндифосфорных рецепторов на тромбоцитарной мембране вследствие токсического влияния опийного сырья и компонентов его приготовления.

У больных алкоголизмом в АДФ-индуцированной агре-

гации тромбоцитов, наоборот, укорочено время начала агрегации. Возможно, произошла преждевременная дегрануляция плотных гранул тромбоцитов с повышением уровня аденозиндифосфата в крови и преждевременной готовностью гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов к АДФ-агрегации.

В обеих группах больных зарегистрировано снижение максимальной амплитуды агрегации, индуцированной аденозиндифосфатом, адреналином (p<0,001), но больше у больных алкоголизмом. Отсутствие второй волны агрегации с адреналином от 45,4% до 50% больных в обеих группах указывает на неспособность тромбоцитов высвобождать достаточное количество аденозиндифосфата, адреналина и других прокоагулянтных веществ. Это может быть результатом нарушения механизма их высвобождения из тромбоцитарных гранул либо преждевременной дегрануляции тромбоцитов.

В агрегации, индуцированной ристомидином, в обеих группах укорочено время начала агрегации, но в большей степени у больных алкоголизмом. Известно, что ристомидин связывается с фактором Виллебранда, который, взаимодействуя с гликопротеиновыми рецепторами (ГП) Ib и GPIIb/IIIa на мембранах тромбоцитов, вызывает их агрегацию [2].

Фактор Виллебранда синтезируется эндотелиальными клетками, которые высвобождают его как в кровоток, так и в субэндотелиальное пространство.

Фактор Виллебранда является маркером повреждения сосудистого эндотелия [14, 15]. По данным литературы, увеличение концентрации активности фактора Виллебранда коррелирует с уменьшением времени начала агрегации на агрегатограмме после добавления ристомидина (ристомидин-т) [3]. В силу этого, выявленное в исследуемых группах уменьшение ристомидин-т можно рас-

ценивать как свидетельство повышения фактора Виллебранда вследствие повреждения сосудистого эндотелия. Это находит подтверждение в повышении активности фактора Виллебранда в обеих группах больных, выявляемой по ристомидин-кофакторной активности. Причем определяется корреляция фактора Виллебранда с ристомидин-т как у больных опийной наркоманией ($r=0,48$, $p>0,05$), так и у алкоголиков ($r=0,52$; $p=0,048$). При повреждении эндотелия сосудистой стенки в месте повреждения нарушается образование факторов, способных тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов [1]. Считается, что тромбоциты первыми реагируют на повреждение целостности эндотелия. Связано это с тем, что рецепторы мембраны тромбоцитов "узнают" адгезивные белки субэндотелиального матрикса [2]. В результате связывания компонентов субэндотелиального матрикса с соответствующими гликопротеидными рецепторами тромбоцитов происходит их адгезия к сосудистой стенке в месте повреждения эндотелиального покрова [1, 4]. В артериях и капиллярах с более высокой скоростью кровотока для адгезии тромбоцитов также требуется фактора Виллебранда [5].

Таким образом, у больных опийной наркоманией и алкоголизмом II стадии выявлены однонаправленные изменения: дисфункция тромбоцитов, снижение тромборезистентности сосудистой стенки, повреждение сосудистого эндотелия. Вероятно, непосредственное или опосредованное воздействие опийного сырья, этанола и продуктов их метаболизма на тромбоциты, сосудистый эндотелий приводит к дисфункции тромбоцитов и повреждению сосудистого эндотелия.

Выводы

1. У больных опийной наркоманией определяется дисфункция тромбоцитов, проявляющаяся замедлением начальных этапов агрегации с аденозиндифосфатом, ускорением с ристомидином и снижением максимальной амплитуды.
2. У больных алкоголизмом II стадии в абстинентном состоянии выявлена дисфункция тромбоцитов в виде гиперактивности начальных этапов агрегации с аденозиндифосфатом, ристомидином и снижением максимальной амплитуды агрегации.
3. Повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов косвенно свидетельствует о снижении тромборезистентности сосудистой стенки в обеих группах больных.
4. Повреждение сосудистого эндотелия, по данным ристомидиновой агрегации и повышенной активности фактора Виллебранда крови, имеет место в обеих группах больных.
5. Дисфункция тромбоцитов и повреждение сосудистого эндотелия у больных наркоманией и алкоголизмом

II стадии в состоянии алкогольной абстиненции увеличивают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Корякин А.М., Мамушкина А.В., Дадька И.В. и др. Изменение агрегации тромбоцитов у больных хронической опийной наркоманией // Сборник материалов научно-практической конференции: "Социально-значимые болезни". – Кемерово, 2004 – С. 195–197.
2. Шиффман Ф.Дж. Патология физиологии крови / пер. с англ. – СПб.: Бином; Невский Диалект, 2000. – 448 с.
3. Воскобой И.В., Семёнов А.В., Мазуров А.В. и др. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятным и неблагоприятным исходом (проспективное исследование) // Кардиология. – 2002. – № 9. – С. 4–11.
4. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 525 с.
5. Козинца Г.И., Макарова В.А. Исследование системы гемостаза крови в клинической практике. – М.: Триада-Х, 1997. – 480 с.
6. Gronbaek M., Deis A., Sorensen T.A. et al. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer or spirits // BMJ. – 1995. – Vol. 310. – P. 1165–1169.
7. Klatsky A.L., Armstrong M.A. Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality: Do red wine drinkers fare best? // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 71. – P. 467–469.
8. Renaud S., Mc Gregor L., Martin J.L. Influence of alcohol on platelet functions in relation to atherosclerosis // Rozza G. et al. Diet, diabetes and atherosclerosis. – New York: Raven Press. – 1984. – P. 177.
9. Meade T.W., Vickers M.V., Thompson S.G. et al. Epidemiological characteristics of platelet aggregability // BMJ. – 1985. – Vol. 290. – P. 428–432.
10. Renaud S., Beswick A.D., Sharp D.S. et al. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study // Am. J. Clin. Nutr. – 1992. – Vol. 55. – P. 1012–1017.
11. Arm M., Okuno F., Nagata S. et al. Platelet dysfunction and alteration of prostoglandin metabolism after chronic alcohol consumption // Scandinavian J. Gastroenterology. – 1986. – Vol. 21. – No. 9. – P. 1091–1097.
12. Toivanen J., Ylikorkala O., Viinika L. Ethanol inhibits platelet thromboxane A2 production but has no effect on lung prostacyclin synthesis in human // Thromb. Res. – 1983. – Vol. 33. – P. 1–8.
13. Mikhailidis D.P., Jeremy J.Y., Barradas M.A. et al. Effect of ethanol on vascular prostacyclin (prostaglandin I2) synthesis, platelet aggregation, and platelet thromboxane release // BMJ. – Vol. 287. – P. 1495–1498.
14. Wagner D.D., Bontanti R. Von Willebrand factor and the endothelium // Mayo Clin. Proc. – 1991. – Vol. 66 – P. 621–627.
15. Mannucci P.M. Von Willebrand factor: a marker of endothelial damage // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. – 1998. – Vol. 18. – P. 135–136.

Поступила 02.06.2010