

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И БЕЛКОВЫЙ СПЕКТР КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Г.А. ДРОЗДОВА, Е.Г. РУМЯНЦЕВА, М.С. МИХЕЕВ, В.Ф. МУСТЯЦА

Кафедра патологической физиологии РУДН. Москва, 117198, ул. Миклухо-Макдая, д. 8.
Медицинский факультет.

Клинический анализ крови и показатели белкового метаболизма были изучены у кроликов с вазоренальной артериальной гипертензией до и после лечения атенололом, дилтиаземом и эналаприлом. Было показано, что у животных с 8-недельной гипертензией повышается количество лейкоцитов и снижается количество тромбоцитов в крови, а также изменяются показатели белкового метаболизма – уменьшается содержание альбуминов, изменяется глобулиновый спектр крови, увеличивается количество креатинина и С-реактивного белка. Гипотензивная терапия приводила к выраженному снижению АД, но не вызывала нормализации показателей белкового обмена.

На сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным неинфекционным заболеванием, которое определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Артериальная гипертензия занимает 4 место среди причин смертности, составляя 6% от всех летальных исходов.

Исследования последних лет по проблеме АГ привели к кризису прежних представлений и потребовали коренного пересмотра многих положений. В первую очередь это коснулось изменений взглядов на природу АГ. Фундаментальные открытия, эпидемиологические и клинические исследования показали, что АГ – это заболевание, характеризующееся комплексом гемодинамических и метаболических расстройств. Комплекс нарушений обменных процессов в организме на фоне АГ получил название «метаболический синдром», основными составляющими которого признаны: инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет II типа, дислипидемия и гиперурикемия [24].

Патогенез АГ традиционно рассматривается как последовательность определенных гемодинамических, метаболических, органических и клеточных нарушений. Гипотеза о существовании метаболического синдрома была выдвинута в 1967 году группой исследователей из Падуи, заметивших частую ассоциацию сахарного диабета с гиперлипидемией и ожирением [16], а в 1988 году G. Reaven описал симптомокомплекс, включавший гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и АГ под названием «синдром X» [21]. Он впервые выдвинул предположение о том, что нарушения, объединенные рамками синдрома, связаны единым происхождением – инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией. В 1989 году J. Kaplan включил в «смертельный квартет» абдоминальное ожирение [20]. Со временем были определены и другие составляющие метаболического синдрома и в 1998 году рабочая группа ВОЗ составляющими компонентами синдрома признала: инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, висцеральное (абдоминальное) ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет II типа, дислипидемию. Таким образом, «метаболический синдром» при артериальной гипертензии подразумевает прежде всего изменения жирового и углеводного обмена, и практически не затрагивает обмена белков. Однако, учитывая тесную взаимосвязь всех видов метаболизма в организме, представляется важным изучение состояния белкового обмена в условиях артериальной гипертензии. В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение в крови показателей белкового обмена и влияния на эти показатели современной гипотензивной терапии.

Материал и методы исследования

В эксперименте использовались кролики-самцы породы «шиншилла» весом 2,5-2,7 кг. Кроликов содержали в стандартных условиях на смешанном режиме питания. В эксперименте было использовано 54 кролика, разделенных на 5 групп.

В целях получения вазоренальной АГ нами был выбран метод дозированного сужения брюшной аорты непосредственно над отхождением почечных артерий. Этот метод, предложенный Goldblatt et Kahn (1938), является малотравматичным и дает высокую и стабильную АГ [15]. Операция проводилась в стерильных условиях под общим наркозом. После рассечения передней брюшной стенки проводилось сужение брюшной аорты на 1/3 тотчас над отхождением почечных артерий с последующим послойным зашиванием раны. После операции кроликам вводили бензилпенициллин по 30 000 ЕД внутримышечно. Через 2 месяца после операции кролики брались в эксперимент.

Артериальное давление максимальное ($АД_{\text{макс}}$) и минимальное ($АД_{\text{мин}}$) определялось кровавым методом электроманометрически в центральном конце общей сонной артерии.

Контрольную группу составили т.н. «ложнооперированные» животные, которым производилось вскрытие брюшной полости без сужения брюшной аорты с последующим послойным зашиванием раны.

3 группы составили кролики, которым через 8 недель после операции по моделированию вазоренальной проводили гипотензивную терапию. В течение 8-ми недель животным вводили в средних терапевтических дозах селективный β -блокатор атенолол, ингибитор АПФ эналаприл и антагонист кальция дилтиазем.

У всех кроликов проводили клинический и биохимический анализ крови. У кроликов с гипотензивной терапией эти анализы делали дважды – перед и после лечения (отдельно для каждой группы).

Белковый спектр крови оценивался по следующим параметрам: общий белок; альбумины; α -1-глобулины; α -2-глобулины; β -глобулины; γ -глобулины; креатинин; мочевины; мочевая кислота; С-реактивный белок.

Биохимическое исследование крови проводили стандартным методом на анализаторе FP-900 фирмы "Labsystems" (Финляндия) с использованием реактивов фирмы "Laxema".

Статистическая обработка результатов исследования и корреляционный анализ проводились на персональном компьютере Pentium 200 по методу Стьюдента с помощью разработанной на кафедре патологической физиологии РУДН статистической программы. За достоверную принималась разность средних при $p \leq 0.05$ ($T \geq 2.0$).

Результаты и их обсуждение

Изучая динамику систолического и диастолического АД при вазоренальной АГ, мы отметили, что повышение систолического АД более выражено, чем повышение диастолического АД (на 25,7% и на 23,2% соответственно по сравнению с показателями контрольной группы). Возможно, это связано с тем, что при вазоренальной модели АГ происходит активация системы ренин-ангиотензин и увеличение образования ангиотензина II, который стимулирует повышение частоты сердечных сокращений прямо и опосредовано через увеличение активности симпатической нервной системы и повышения уровня катехоламинов [9].

Результаты изучения динамики клинических показателей крови при вазоренальной артериальной гипертензии у кроликов показали, что на фоне стабильно высокого АД отмечалось достоверное повышение уровня лейкоцитов. Количество лейкоцитов в периферической крови увеличивается, в среднем, на 42,8% по сравнению с контрольной группой, т.е. с «ложнооперированными» животными. При выраженном лейкоцитозе структура лейкоцитарной формулы не изменяется, за исключением некоторой тенденции к увеличению количества палочкоядерных нейтрофилов. Лейкоциты являются наиболее «подвижной» частью крови, быстро реагирующей на различные изменения в организме. Поэтому, возможно, лейкоцитоз является ответом на повреждение эндотелия сосудистой стенки, развивающееся на фоне стойкого повышения АД. Отмечается также выраженная тенденция к повышению уровня тромбоцитов при вазоренальной АГ. По-

вышение уровня тромбоцитов может быть связано с активацией адренергической системы и развитием гиперкатехоламинемии, что приводит к стимуляции выхода тромбоцитов из депо.

Результаты исследования белкового спектра крови представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Изменения показателей белкового обмена при вазоренальной артериальной гипертензии у кроликов

Показатели	Контрольная группа	Вазоренальная АГ
Общий белок, г/л	$70,6 \pm 1$	$75,84 \pm 1,48$
Альбумины, г/л	$51,3 \pm 0,96$	$40,4 \pm 0,65 *$
Альбумины, %	$62,6 \pm 1$	$58,83 \pm 1,21$
α_1 -глобулины, %	$1,76 \pm 0,2$	$2,01 \pm 0,06$
α_2 -глобулины, %	$6,43 \pm 0,3$	$6,34 \pm 0,48$
β -глобулины, %	$14,5 \pm 0,7$	$16,63 \pm 0,59 *$
γ -глобулины, %	$14,1 \pm 0,4$	$16,15 \pm 1,02$
Креатинин, мкмоль/л	125 ± 5	$142,02 \pm 0,65 *$
Мочевина, ммоль/л	$5,2 \pm 0,28$	$5,98 \pm 0,37$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$31,1 \pm 2,4$	$15,21 \pm 1,63 *$
С-реактивный белок	$0,04 \pm 0,01$	$2,97 \pm 1,03 *$

Примечание: * Разность с результатами контрольной группы достоверна.

Рассмотрим динамику изменений каждого из изучаемых показателей. Содержание общего белка в крови у экспериментальных животных при вазоренальной АГ не изменяется. В то же время обращает на себя внимание изменение белкового спектра крови, и, в первую очередь, достоверное снижение уровня альбуминов и изменения глобулиновых фракций в сыворотке крови. Достоверное снижение уровня альбуминов в сыворотке крови может быть связано с несколькими причинами. Как известно, под действием различных факторов (катехоламины, ангиотензин II, вазопрессин и др.) при АГ происходит изменение проницаемости клеточных мембран, что повышает вероятность выхода веществ в межклеточное пространство [18]. В связи с этим снижение уровня альбуминов может быть результатом усиленного выведения альбуминов через почки при повышении проницаемости почечных канальцев; другим возможным объяснением может быть увеличение проницаемости стенок капиллярных сосудов на фоне стабильно высокого АД. Изменение содержания фракции альбуминов представляет существенный интерес, поскольку количество альбуминов служит показателем белковых запасов организма, т.к. альбумины состоят только из АМК [6]. Снижение содержания альбуминов в крови может также говорить об усилении процессов распада альбуминов до АМК, которые могут использоваться для синтеза новых соединений, в том числе, и для глюконеогенеза.

Соотношение фракций различных глобулинов изменяется следующим образом. Достоверно повышается содержание β -глобулинов сыворотки крови, что может свидетельствовать об усилении связывания холестерина. Отмечается тенденция к повышению уровня γ -глобулинов. На этот факт стоит обратить внимание, поскольку синтез γ -глобулинов в организме находится под контролем симпатической нервной системы. Учитывая, что при вазоренальной АГ ведущим механизмом повышения уровня АД является активация РАС и, следовательно, повышение образования ангиотензина II, тенденция к повышению уровня γ -глобулинов, возможно, обусловлена стимулирующим влиянием ангиотензина II на симпатическую нервную систему. Кроме этого, тенденция к повышению уровня γ -глобулинов в сыворотке крови может быть результатом повреж-

дающего действия повышенного АД на эндотелий сосудистой стенки, следствием которого, возможно, является активация иммунной защиты организма.

Изучение динамики некоторых метаболитов белкового обмена, а именно креатинина, мочевины и мочевой кислоты в условиях экспериментальной модели вазоренальной АГ дало следующие результаты.

Количество креатинина в сыворотке крови достоверно повышается по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать как об усилении распада альбуминов в организме, так и о нарушении выведения креатинина почками в результате вазоренальной АГ. Поскольку аналогичное повышение креатинина наблюдается у SHR и прогрессирует по мере увеличения длительности АГ, то, по-видимому, указанные изменения являются признаками артериальной гипертензии, независимо от ее генеза [15].

Отмечается тенденция к повышению уровня мочевины в сыворотке крови, что также может свидетельствовать о возможном нарушении выведения ее почками. По-видимому, повышение уровня мочевины в сыворотке крови при вазоренальной АГ связано с изменением проницаемости стенки почечных канальцев, которая регулируется вазопрессинном [10]. Известно, что при всех формах АГ отмечается увеличение секреции вазопрессина в супраоптическом ядре гипоталамуса, который повышает проницаемость стенки собирательного канальца для мочевины [1,2]. Это может рассматриваться в качестве возможного объяснения повышения уровня мочевины в сыворотке крови при вазоренальной АГ.

Обращает внимание достоверное снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови через 8 недель после операции по моделированию вазоренальной АГ. Указанные изменения могут свидетельствовать о нарушении метаболизма пуриновых оснований в условиях стабильно высокого АД.

Отмечается достоверное повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови. Как известно, гепатоциты усиливают синтез и секрецию С-реактивного белка в ответ на различные раздражители: микробную и вирусную инфекции, циркуляцию в крови модифицированных молекул белка, ЛПНП, клеточных макроферментов, иммунных комплексов и при гибели клеток путем некроза [14]. Увеличение данного показателя в нашем исследовании, по-видимому, свидетельствует о развитии неспецифического воспалительного процесса, вероятнее всего, в эндотелии сосудистой стенки, который подвергается механическому и химическому раздражению при высоком стабильном повышении АД. Известно, что уровень С-реактивного белка часто повышен у больных эссенциальной АГ, что рассматривается как развитие воспалительного процесса при гипертензии [15].

Приведенные данные показывают, что при вазоренальной АГ происходят значимые изменения белкового спектра сыворотки крови, которые могут свидетельствовать как о вовлечении белкового обмена в формирование «метаболического синдрома» при артериальной гипертензии, так и об изменениях функции почек относительно выделения отдельных компонентов белкового обмена.

Изучение динамики показателей АД на фоне приема атенолола, эналаприла и дилтиазема показало, что все препараты были сопоставимы по антигипертензивной активности и вызвали достоверное снижение систолического и диастолического АД при вазоренальной АГ. Однако, несмотря на значительный гипотензивный эффект, ни один из изучаемых препаратов не приводил при вазоренальной АГ к снижению АД до контрольных значений.

Сравнение изменений клинических показателей крови при лечении вазоренальной АГ антигипертензивными препаратами различных фармакологических групп (атенололом, эналаприлом и дилтиаземом) выявило следующие общие закономерности. Так, при назначении различных препаратов отмечалось достоверное снижение уровня гемоглобина и цветового показателя крови, однако эти значения не выходили за нижние границы нормы для кроликов [5,13]. Такая динамика уровня гемоглобина и цветового показателя

теля может иметь несколько объяснений – продолжающееся влияние патогенетических механизмов вазоренальной АГ и/или применение лекарственных препаратов.

Проанализировав базу данных ВОЗ по нежелательным действиям лекарств, мы пришли к выводу, что для всех использованных в эксперименте препаратов развитие гипохромной анемии является крайне редким, но возможным побочным эффектом [19]. С другой стороны, указанные отклонения в клинических показателях крови могли быть связаны с вазоренальной АГ, и, в частности, со снижением продукции эритропоэтина почками, который, как известно, стимулирует синтез гемоглобина и включение железа в гем [23]. В литературе имеются указания, что дилтиазем в единичных случаях способен нарушить метаболизм железа в организме [19]. Таким образом, объяснить имеющееся снижение сыровоточного железа только действием лекарственных препаратов не представляется возможным. Наиболее вероятно, что снижение уровня железа обусловлено какими-то эндогенными причинами, а снижение гемоглобина и цветового показателя является отражением железодефицита. Возможно, что значительное снижение АД при лечении вазоренальной АГ приводит к углублению циркуляторных расстройств и ухудшению гемодинамики почек, уже нарушенной в процессе моделирования вазоренальной АГ, и, как следствие, к нарушению функций почек. В пользу такого предположения свидетельствует продолжающееся повышение креатинина и мочевины при лечении препаратами разных групп. На этот факт следует обратить особое внимание, поскольку это может влиять на безопасность проведения антигипертензивной терапии.

Графическое изображение динамики показателей альбуминов, γ -глобулинов и креатинина в сыровотке крови на фоне антигипертензивного лечения по сравнению с показателями контрольной группы и при вазоренальной АГ представлено на рис. 1. Поскольку изучаемые показатели имеют различные единицы измерения, то для удобства отражения их динамики за 100% приняты показатели контрольной группы. Остальные величины даны в сравнении с показателями контрольной группы.

Изменения *белкового спектра* крови при назначении любого антигипертензивного препарата характеризовались сохранением сниженного уровня альбуминов и дальнейшим повышением процентного содержания γ -глобулинов в сыровотке крови (достоверное или выраженная тенденция) по сравнению с показателями контрольной группы и со значениями при вазоренальной АГ. Такая динамика показывает, что на фоне медикаментозного лечения вазоренальной АГ не происходит восстановления содержания альбуминов и продолжается стимуляция иммунного статуса организма.

Относительно динамики содержания креатинина в сыровотке крови следует заметить, что при назначении атенолола и эналаприла показатели креатинина имели тенденцию к дальнейшему нарастанию по сравнению с показателями контрольной группы и на фоне вазоренальной АГ. Только при лечении дилтиаземом отмечалось снижение уровня креатинина в сыровотке крови на 5% по сравнению с показателями при вазоренальной АГ.

Такие различия в динамике уровня креатинина, скорее всего, можно объяснить различными фармакологическими эффектами препаратов на почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации.

Согласно данным литературы атенолол при лечении эссенциальной АГ может не изменять или снижать почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации [7,12].

Поскольку по результатам нашего исследования на фоне лечения атенололом отмечается наиболее значимое по сравнению другими препаратами повышение уровня креатинина (на 11,7% от показателей при вазоренальной АГ), то, скорее всего, атенолол при вазоренальной АГ снижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Возможно, механизм подобного действия атенолола связан с блокадой β_1 -адренорецепторов ЮГА и снижением секреции ренина. Известно, что при вазоренальной АГ оптимальный уровень почечного кровотока поддерживается за счет вазоконстрикции почечных сосудов на фоне повышенной продукции ангиотензина II, поэтому блокада образо-

вания ангиотензина II может резко снижать внутрижелудочковое давление, и тем самым, ухудшать почечный кровоток [12]. Назначение эналаприла привело к повышению содержания креатинина в сыворотке крови в среднем на 7,4%. Механизм повышения уровня креатинина при лечении эналаприлом также связан с изменением содержания ангиотензина II в организме.

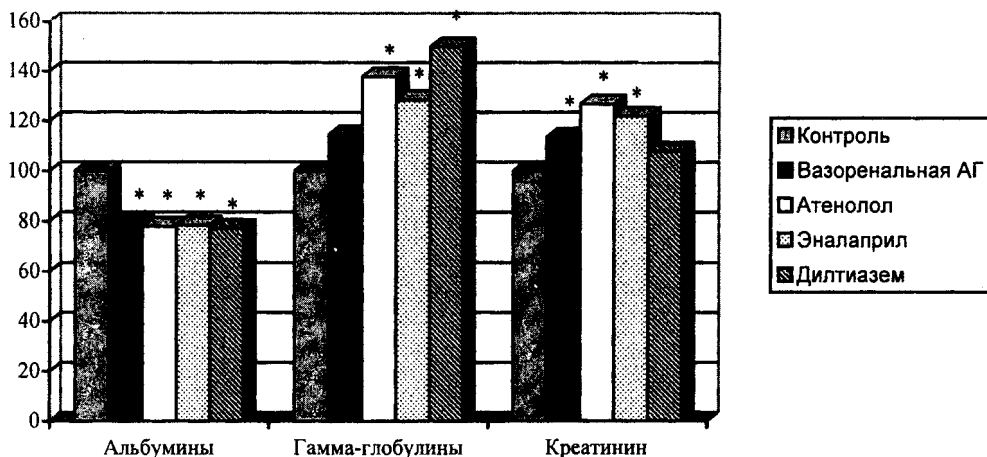


Рис. 1. Динамика некоторых показателей белкового обмена при вазоренальной артериальной гипертензии и после лечения по сравнению с контрольной группой:

* - отличие от контрольной группы достоверно, $P < 0,05$

Снижение содержания креатинина при лечении дилтиаземом вазоренальной АГ, скорее всего, связано с дилатацией приносящих и выносящих артериол клубочков и улучшением почечного кровотока [7,11].

Обобщая полученные результаты, можно предположить, что препараты, влияющие тем или иным образом на активность системы ренин – ангиотензин, могут вызывать значимые нарушения гемодинамики почек при вазоренальной АГ, о чем свидетельствует повышение уровней креатинина в сыворотке крови.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что при вазоренальной артериальной гипертензии наблюдаются выраженные изменения белкового обмена, и ни один из изучаемых препаратов, несмотря на выраженный гипотензивный эффект, не приводил к восстановлению уровня альбуминов и креатинина в сыворотке крови.

Литература

1. Гогин Е.Е. Активность ренин-ангиотензиновой системы и ее коррекция// Росс. мед. журнал. – 2000. - №1. – С.60-62.
2. Гогин Е.Е. Артериальная гипертония и почки// Тер. архив. – 1997. - №6. – С. 65-68.
3. Дроздова Г.А., Фролов В.А., Кимура К. Фильтрационная и реабсорбционная функция почек у спонтанно - гипертензивных крыс при применении антагониста кальция. // Матер. Межд.Симп. «Артериальные гипертензии: патогенез, патогенетическая терапия». М.- 1997.-С.21-22
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. СПб.: Элби, 1999. – 624 с.
5. Линева А. Физиологические показатели нормы животных. Справочник. – М.: Аквариум ЛТД, 2001. – 256 с.
6. Малышкина Л.Т., Бурт А.Ю., Марокко И.Н., Сумароков Д.Д. Химия белков. М.: ММСИ, 1999. – 58 с.
7. Метелица В.И., Оганов Р.Г. О нежелательных эффектах антигипертензивных средств основных групп (часть 1)// Тер. архив. – 1997. – №8. – С. 54-58.
8. Моисеев В.С. Метаболические аспекты гипертонической болезни// Тер. архив. – 1997. - № 8. – С.75-77.

9. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Сополева Ю.В., Иосава И.К. Физиология и фармакология ренин-ангиотензиновой системы// Кардиология. – 1997. - № 11. – С.91-96.
10. Ратнер Н.А. Болезни почек и гипертония. М.: Медицина, 1971. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса// Росс. кардиол. журнал. – 1999. - №5. – 3-12.
11. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М.: Информатик, 1997. – 176 с.
12. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лечение артериальной гипертензии. М.: Информатик, 1999. – 215 с.
13. Симонян Г.А., Хисамутдинов Ф.Ф. Ветеринарная гематология. М.: Колос, 1995. – 256 с.
14. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса// Росс. кардиол. журнал. – 1999. - №5. – 3-12.
15. Фролов В.А., Дроздова Г.А. Гипертоническое сердце. Баку, 1984.
16. Avogaro P., Crepaldi G., Enzi G., Tiengo A. Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity// Acta Diabetol. Lat. – 1967. – Vol. 4. – P. 572-590.
17. Dodson P.M., Shine B. Retinal vein occlusion: C-reactive protein and arterial hypertension// Acta Ophthalmol. – 1984. – Vol. 62 (1). – P. 123-130.
18. Gardalidis-Moudanos C., Remaury A., Pizzinat N., Parini A. Renal monoamine oxidases: potential role in the long term regulation of blood pressure// Fundam. Clin. Pharmacol. – 1997. – Vol. 11 (Suppl. 1). – P. 36s – 38s.
19. International monitoring of adverse reactions to drugs// Annual report type A. - 1996. – Vol. 4.
20. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension// Arch. Intern. Med. – 1989. – Vol. 28. – 1039-1057
21. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease// Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595-1607.
22. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease: syndrom X// In: 4th Int. Symp. On Multiple Risk Factors in Cardiovasc. Dis. – Washington, 1997. – P. 11 (Abstr.).
23. Scientific American Medicine (SAM®). CD-ROM, 1997.
24. World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension// J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17. – P. 151-183.

THE CLINICAL ANALYSIS OF BLOOD AND PROTEIN'S METABOLISM AT ARTERIAL VASORENAL HYPERTENSION

G.A.DROZDOVA, E.G.RUMYANZEVA, M.S.MIHEEV, V.F.MUSTYAZA

Department of Pathological Physiology of RPFU. Moscow 117198 Mikluho-Maklaya str. 8,
Medical Faculty

The blood pressure, clinical analysis and indices of protein's metabolism in blood were studied in the rabbits with vasorenal hypertension. All indices were measured before and after 8 weeks treatment by atenolol, diltiazem and enalapril. The results showed that in the rabbits with 8 weeks of hypertension there are the increase of leucocytes, the tendency to decrease of thrombocytes and the changes of protein's metabolism indices in blood: the decrease of quantity of albumin, increase of β -, γ -globulin and creatinin. The treatment doesn't change the quantity of albumin, causes the future increase of γ -globulin. Diltiazem results the decrease of creatinin. So the vasorenal hypertension accompanied by the change of protein metabolism.