

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭНАЛАПРИЛА НА СОСУДИСТО- ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В. М. ЯКОВЛЕВ, Н. Ю. КОТЕЛЬНИКОВА,
В. Н. СИНЮКОВА

Обследовано 53 пациента с артериальной гипертензией в возрасте 50–67 лет. Проведены измерения артериального давления (АД), суточное мониторирование АД до и после 3-месячного лечения, исследование системы гемостаза, функциональные методы исследований. Установлено, что на фоне терапии эналаприлом малеатом снижился показатель среднего АД за сутки на 6 %, на 29,3 % снизилось среднесуточное пульсовое АД, улучшилась вазодилататорная реакция сосудистой стенки, зависящая от состояния эндотелия. Выявлена положительная тенденция в виде уменьшения толщины комплекса интима/медиа. Динамика показателей агрегации тромбоцитов и фактора Виллебранда свидетельствует о существенном снижении показателей спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Полученные результаты формируют новые медикаментозные подходы профилактической коррекции сосудисто-тромботических осложнений при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, артериальная гипертензия, эналаприл малеат

CLINICAL-PATHOGENETIC ASSESSMENT OF THE EFFECT OF ENALAPRIL ON VASCULAR-PLATELET HEMOSTASIS AT ARTERIAL HYPERTENSION

YAKOVLEV V. M., KOTELNIKOVA N. YU.,
SINYUKOVA V. N.

We examined 53 patients with hypertension aged 50–67. The measurement of blood pressure (BP), daily blood pressure monitoring before and after 3 months of treatment, the study of the hemostatic system, function research methods are performed. It is established that during enalapril maleate therapy the average arterial pressure indicator decreased for the day by 6 %, the average daily pulse pressure reduced by 29.3 %, vasodilator reaction of the vessel wall, depending on the state of the endothelium, improved. A positive trend in the form of reducing the thickness of intima/media is revealed. Dynamics of parameters of platelet aggregation and Willebrand factor indicates a significant decrease of indicators of spontaneous and ADP-induced platelet aggregation. The obtained results form the new medication approaches of preventive correction of vascular thrombotic complications of hypertension.

Key words: platelet-vascular hemostasis, arterial hypertension, enalapril maleate

© Коллектив авторов, 2011
УДК: 616.72-002.77+616.1

МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

И. Н. Тотров^{1,2}, З. В. Хетагурова^{1,2}, Д. В. Бестаев³, С. А. Амбалова^{1,2}

¹Северо-Осетинская государственная медицинская академия

²Институт биомедицинских исследований научного центра РАН
и Правительства РСО-Алания, Владикавказ

³Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова

Тотров Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Северо-Осетинской государственной медицинской академии, научный сотрудник УРАН Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра и Правительства РСО-Алания; тел.: (8672) 649982, 89284887884

Хетагурова Зара Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Северо-Осетинской государственной медицинской академии, заведующая лабораторией проблем соединительной ткани УРАН Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра и Правительства РСО-Алания; тел.: (8672) 535636, 89188257370; e-mail: khet-zara@yandex.ru

Бестаев Давид Владимирович, докторант кафедры ревматологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова; тел.: (8672) 649982

Амбалова Сима Асланбековна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Северо-Осетинской государственной медицинской академии, научный сотрудник УРАН Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра и Правительства РСО-Алания; тел. (8672) 649982.

Ревматоидный артрит (РА) оказывает значительное влияние на социальное функционирование, приводит к социальной несостоятельности больных [2,3,8,11]. В последние годы отмечен рост заболеваемости РА, увеличивается число случаев тяжелого течения болезни, ведущее к значительному снижению трудоспособности, качества жизни, ранней инвалидизации [3,9,7,8]. В настоящее время установлено увеличение стандартного показателя смертности по сравнению с популяционными (52 %) [4,6,8,11]. Основными причинами летальных исходов являются поражения сосудов сердца и мозга [4,9].

Показано, что у больных РА чаще, чем в популяции, развиваются стенокардия, инфаркт миокарда, а среди факторов риска, кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ), отмечены сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, гиперлипидемия [4,5,12].

Всё большее внимание исследователей при РА в качестве факторов риска сердечно-сосудистых

осложнений привлекают параметры микроциркуляции, состояние эндотелия, показатели системы свертывания крови и липидного обмена [3,4,7,10]. Одним из перспективных как в диагностике, так и в прогностическом плане является комплексный подход в оценке воспаления и кардиоваскулярного риска при РА: определение уровня фибриногена, международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) – то есть исследование системы гемостаза. Ряд параметров системы свертывания тесно связан с атерогенезом и может являться одним из факторов риска ИБС, предиктором коронарных нарушений при РА.

Цель исследования – изучить состояние характеристик системы свертывания и липидного спектра крови, возможность использования их в качестве маркеров воспаления и кардиоваскулярного риска у больных РА.

Материал и методы. В обследование включены 105 больных РА в возрасте от 18 до 60 лет с длительно-стью заболевания от 1 до 9 лет.

Среди обследованных мужчин было 17 (16,2 %), женщин – 88 (83,8 %). Контрольную группу (КГ) составили 30 здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту обследованным пациентам, у которых были исключены какие-либо заболевания за последние 3 месяца. У 76 (72,4 %) больных обнаружен серопозитивный РА по наличию антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) и по ревматоидному фактору (РФ), а у 29 (27,6 %) – серонегативный.

Степень клинической активности оценивали на основании расчёта индекса DAS 28. Использовали следующие пороговые значения DAS 28: минимальная степень активности DAS 28 – <3,2, средняя DAS 28 – 3,2-5,1, высокая DAS 28 – >5,1. Более половины больных имели среднюю степень активности (60,9 %), с высокой активностью было 19,5 %, с минимальной – 9,6 % больных.

Содержание фактора некроза опухоли – α (ФНО- α) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) в сыворотке крови определялось с использованием иммуноферментных тест-наборов фирмы «Biosource», «Протеиновый контур», «Ргосоп ИЛ-1p» Россия (Санкт-Петербург), USA.

Статистический анализ проводили с использованием таблиц и пакетов Microsoft Excel. Данные считались достоверными при значении $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение. Концентрация про-тромбинового индекса (ПТИ) в крови у обследованных больных РА достоверно повышалась при средней и высокой степенях активности, II,III,IV стадиях артрита ($p < 0,001$). Обнаружены достоверные корреляционные связи параметров ПТИ и СОЭ: $r = +0,43$, $p < 0,05$; ПТИ и ФНО- α $r = +0,51$, $p < 0,05$; ПТИ и ИЛ-1: $r = +0,49$, $p < 0,05$. Активность системы свертывания крови значительно нарастала с увеличением длительности заболевания. Максимально выраженное повышение ПТИ отмечено у наиболее тяжелого контингента больных РА – с системными проявлениями, средней, высокой степеней активности, III и IV стадиях и при значительной длительности процесса.

Снижение величины МНО у больных РА определялось уже при минимальной степени активности. Установлены обратные корреляционные связи: ($r = -0,38$, $p < 0,05$) между МНО и СОЭ, $r = -0,41$, $p < 0,05$) между МНО и ФНО- α , ($r = -0,47$, $p < 0,05$) между МНО и ИЛ-1. Достоверное снижение величины МНО отмечалось при III и IV стадиях артрита. Выявлено достоверное

снижение МНО при продолжительности заболевания более 9 лет.

Концентрация фибриногена в крови больных РА была достоверно повышенной. При этом у пациентов с системными проявлениями это повышение было более выражено, чем при суставной форме (табл. 1). Получены прямые корреляционные связи между уровнем фибриногена и СОЭ ($r = +0,47$, $p < 0,05$), фибриногена и ФНО- α ($r = +0,53$, $p < 0,05$), между содержанием фибриногена и ИЛ-1 в крови ($r = +0,41$, $p < 0,05$). Уровень фибриногена в крови больных РА несколько повышался даже на начальных этапах процесса, это повышение было достоверным в группе больных с длительностью РА 7 и более лет.

АЧТВ при минимальной степени активности РА не отличалось от нормы, а его понижение при высокой степени активности было более выраженным, чем при средней (табл. 1). Обнаружены обратные корреляционные связи между показателями АЧТВ и СОЭ ($r = -0,32$, $p < 0,05$), между АЧТВ и ФНО- α ($r = -0,41$, $p < 0,05$), а также между АЧТВ и ИЛ-1 в крови ($r = -0,43$, $p < 0,05$). При длительности патологического процесса более 9 лет понижение уровня АЧТВ в крови больных РА оказалось более выраженным ($31,6 \pm 2,4$, $p < 0,05$), чем в дебюте заболевания. Таким образом, по мере нарастания степени активности, стадии и длительности РА отмечено достоверное изменение уровня АЧТВ в сторону гиперкоагуляции.

Уровень общего ХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови у больных РА, как видно из таблицы 2, достоверно повышался в зависимости от формы и активности процесса. Корреляционный анализ показал наличие высокой прямой связи между уровнем ХС ЛПНП и СОЭ ($r = +0,51$, $p < 0,05$), ХС ЛПНП и ФНО- α ($r = +0,66$, $p < 0,05$), ХС ЛПНП и ИЛ-1 ($r = +0,52$, $p < 0,05$). Уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови у больных РА при высокой степени активности оказался достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) (табл. 2). Выявлены обратные корреляционные связи между ХС ЛПВП и СОЭ ($r = -0,42$, $p < 0,05$), между ХС ЛПВП и ФНО- α ($r = -0,59$, $p < 0,05$), между ХС ЛПВП и ИЛ-1 ($r = -0,49$, $p < 0,05$).

Индекс атерогенности (ИА) при системных проявлениях РА был выше, чем при суставной форме заболевания. При минимальной степени активности заболевания ИА приближался к норме, при средней и высокой степенях был увеличенным (табл. 2).

Таким образом, у больных РА имеет место глубокое нарушение системы гемостаза. Наличие связи между показателями ФНО- α и ИЛ-1, СОЭ, СРБ указывает на возможное участие иммуновоспалительного процесса в возникновении гемостазиологических расстройств.

На атерогенность фибриногена, провоспалительных цитокинов указывает ряд исследователей [1,2,4,5,10]. Прогрессирование деструктивного процесса при РА и атеросклеротическое поражение сосудов – тесно связанные процессы, в основе которых лежит неконтролируемое воспаление [1,5]. Обнаруженное нами значительное повышение уровня фибриногена у больных РА свидетельствует, таким образом, о высоком риске развития атеросклероза.

Кроме того, у больных РА, особенно при системных проявлениях процесса, средней и высокой степенях активности, стадиях II-IV определялось повышение ОХС, ХС ЛПНП и снижение уровня ХС ЛПВП. Одновременно по мере нарастания тяжести процесса повышался показатель индекса атерогенности.

С учётом полученных результатов вероятность развития кардиоваскулярных осложнений у больных РА остается достаточно высокой.

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у больных ревматоидным артритом

Группа обследованных	Показатель			
	ПТИ (%)	МНО (ед)	фибриноген (г/л)	АЧТВ (сек)
РА:				
системные проявления (n=12)	106,4±1,36**	0,88±0,07*	6,2±0,9**	28,4±1,3**
суставная форма (n=93)	102,36±4,45*	0,91±0,06*	5,4±1,12*	34,7±2,4*
Степень активности РА:				
минимальная (n= 10)	95,8±1,6	0,98±0,14	3,2±0,17	40,4±1,0
Средняя (n=73)	102,46±2,45**	0,94±0,16	5,27±1,2*	33,9±2,48*
высокая (n=22)	104,02±1,32**	0,90±0,16*	5,41±1,1*	29,5±1,7**
Стадия РА:				
I (n=15)	101,2±2,1*	1,03±0,08	3,24±0,16*	39,2±1,8
II (n=48)	102,3±2,43*	0,97±0,11	4,7±0,81*	33,4±2,25*
III (n=30)	102,7±0,37**	0,93±0,05*	5,12±0,92*	33,23±2,4*
IV (n=12)	104,6±0,46**	0,89±0,08*	5,38±0,24**	29,1±1,69**
Контрольная группа (n=30)	91,4±2,14	1,2±0,1	2,8±0,09	41,4±1,2

Примечание: ** - p<0,001, * - p<0,05 – в сравнении с контрольной группой

Таблица 2

Липидный спектр у больных ревматоидным артритом

Группа обследованных	Показатель				
	ХС ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ИА
РА:					
системные проявления (n=12)	5,96±0,71*	1,44±0,37**	4,14±0,29**	2,3±0,37	4,1
суставная форма (n=93)	5,21±0,27*	1,63±0,41*	4,01±0,49**	1,91±0,41	3,1
Степень активности РА:					
минимальная (n=10)	4,28±0,11	2,38±0,11	2,2±0,09	1,66±0,08	1,7
средняя (n=73)	4,95±0,12*	1,98±0,42*	3,1±0,31*	1,82±0,19	2,5
высокая (n=22)	4,99±0,08 *	1,64±0,17**	3,87±0,26**	1,96±0,13	3,0
Контрольная группа (n=30)	4,31±0,22	2,62±0,14	2,08±0,32	1,7±0,08	1,6

Примечание: ** – p<0,001, * - p<0,05 – в сравнении с контрольной группой

Заключение. Таким образом, в развитии нарушений транспорта холестерина играет роль хроническое воспаление. Изменения липидного спектра крови, нарушение соотношения антиатерогенных и проатерогенных липидов оказываются наиболее выраженными при системных проявлениях и высокой активности РА.

Полученные результаты позволяют рассматривать показатели свертывания крови и её липидного спектра не только в контексте оценки иммуновоспалительного процесса, но и в качестве потенциальных маркеров кардиоваскулярного риска у больных РА.

Литература

- Коротаева, Т. В. Влияние ингибиторов ФНО-α на клиническую активность, реологические свойства крови и состояние артериальной стенки при псориатическом артрите / Т. В. Коротаева, С. Ю. Логинов, С. Н. Новикова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 3. – С. 36–41.
- Мазуров, В. И. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение) / В. И. Мазуров, А. М. Лиля. – СПб.: «МЕДМассМедиа», 2000. – 96 с.
- Насонов, Е. Л. Иммунологические маркеры атеросклероза / Е. Л. Насонов // Тер. архив. – 2002. – № 5. – С. 80.
- Насонов, Е. Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии / Е. Л. Насонов // Вестник РАМН. – 2007. – № 7. – С. 6–10
- Новиков, А. А. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита /

А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, М. В. Черкасова // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 1. – С. 31–46.

- Фоломеева, О. М. Распространенность ревматических заболеваний в популяции населения России и США / О. М. Фоломеева, Е. А. Галушко, Ш. Ф. Эрдеc // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 4. – С. 4–14.
- Хетагурова, З. В. Развитие ревматологической службы в республике Северная Осетия-Алания / З. В. Хетагурова, И. Н. Тотров // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 4. – С. 94–96.
- Чичасова, Н. В. Опыт лечения ревматоидного артрита препаратом Ремикейд (инфликсимаб) / Н. В. Чичасова, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин [и др.] // РМЖ Ревматология, 2005. – Т. 13, № 24. – С. 1590–1594.
- Brown, K. K. Rheumatoid lung disease / K. K. Brown // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2007. – Vol. 4. – P. 443–448.
- Grundy, S. M. Assessment of cardiovascular risk by use of Multiplerisk – Factor Assessment Equations / S. M. Grundy, R. Pasternak, Pb. Greenland // Circulation. – Vol. 199. – P. 1481–1492.
- Hall, F. C. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coins / F. C. Hall, N. Dalbeth // Rheumatology. – 2005. – Vol. 44. – P. 2–10.
- Reinhart W. H. Fibrinogen – markers or mediator of vascular disease / W. H. Reinhart // Vasc. med. – 2003. – Vol. 8, № 3. – P. 83.

МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМИ. Н. ТОТРОВ, З. В. ХЕТАГУРОВА,
Д. В. БЕСТАЕВ, С. А. АМБАЛОВА

Цель работы – исследование состояния показателей свертывания, липидного спектра крови и их использование в качестве маркеров воспаления и кардиоваскулярного риска (КВР) при ревматоидном артрите (РА). Обследовано 105 больных РА и 30 практически здоровых лиц (КГ) в возрасте от 18 до 60 лет. Выявлено повышение активности системы свертывания крови, дислипидемия, связанные со степенью активности РА. Показатели свертываемости крови, дислипидемии могут служить маркерами иммуновоспалительного процесса и кардиоваскулярного риска при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, система гемостаза, липидный спектр, воспаление, прогноз

THE MARKERS OF CARDIOVASCULAR RISK
IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITISTOTROV I. N., KHETAGUROVA Z. V.,
BESTAYEV D. V., AMBALOVA S. A.

The aim of the study is the research of the state of coagulation indices, lipid spectrum of blood and their use as markers of inflammation and cardiovascular risk (CVR) in rheumatoid arthritis (RA). There were examined 105 patients with RA and 30 healthy people (CG) of 18-60 years old. Methods of IFA were used. We revealed the rise of activity of coagulation of blood system, dislipidaemia connected with activity of RA. Indices of blood coagulation, dislipidaemia can serve as markers of immunoinflammatory process and cardiovascular risk in RA.

Key words: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, citokines, system of haemostasis, fibrinogen, lipid spectrum, correlation connection

© О.Г. Компаниец, В.М. Покровский, 2011
УДК: 616.12-008.331.1-08:615.22

АДАПТИВНОСТЬ И ГЕМОДИНАМИКА У ПАЦИЕНТОВ
С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
В ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЕ ПРИ ПРИЕМЕ ЛОЗАРТАНАО. Г. Компаниец, В. М. Покровский
Кубанский государственный медицинский университет

Ранее было установлено влияние различных классов антигипертензивных лекарственных средств на регуляторно-адаптивный статус пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1, 4, 5]. В последнее десятилетие для лечения пациентов с АГ стали широко использоваться блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [2, 3, 6, 11]. В настоящем исследовании изучена динамика регуляторно-адаптивного статуса и антигипертензивный эффект одного из представителей БРА – лозартана в острой фармакологической пробе.

Материал и методы. Проведено открытое проспективное клиническое исследование, в которое были включены пациенты, ранее не использовавшие антигипертензивную терапию (по крайней мере на протяжении месяца перед началом исследования). Исследование выполнено у 72 больных с первой и второй степенями неосложненной АГ. У 72,2 % больных имела место АГ I, у 27,8 % – II степени [8, 12, 15]. Средний возраст составил $59,8 \pm 3,2$ года, длительность заболевания – $8,9 \pm 5,1$ года. Обследовано 44 женщины и 28 мужчин. Критериями исключения являлись сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, тахисистолические нарушения ритма, тяжелая сопутствующая патология, обострение

хронических заболеваний, противопоказания к назначению блокаторов рецепторов к ангиотензину II. Проводилось полное диагностическое обследование, исключался вторичный генез артериальной гипертензии. Лозартан (Лориста®, КРКА) назначался в начальной дозе 50 мг в сутки. Время достижения максимальной концентрации в кровотоке (Cmax) лозартана достигается через час после приема внутрь, его биологически активный карбоксильный метаболит EXP-3174 определяется в максимальной концентрации в плазме через 3-4 часа [9]. Поэтому тонометрия, проба сердечно-дыхательного синдрома (СДС) с целью оценки динамики ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при острой фармакологической пробе проводились между третьим и четвертым часом после приема препарата. Было показано, что диапазон синхронизации (ДС) и длительность его развития на минимальной границе имеют наибольшее информативное значение [1, 14]. Чем больше степень уменьшения адаптивных возможностей, тем выраженнее уменьшается диапазон и более значительно увеличивается длительность развития синхронизации на минимальной границе. В целях интеграции двух наиболее информативных параметров СДС, отражающих регуляторно-адаптивные возможности организма, они представлены во взаимосвязи [1], выражаемые индексом регуляторно-адаптивного статуса:

$$\text{ИРАС} = \text{ДС} / \text{ДлР мин.гр.} \times 100,$$

где ДС – диапазон синхронизации;
ДлР мин.гр – длительность развития СДС на минимальной границе;
ИРАС – индекс регуляторно-адаптивного статуса.

Компаниец Ольга Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии Кубанского государственного медицинского университета; тел.: (861) 2222923, 89184405077; e-mail: Olga-Kompaniets1@yandex.ru

Покровский Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета; тел.: (861) 2685502, e-mail: pokrovsky@ksma.ru