

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

НАРУШЕНИЯ ПЛАЗМЕННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА
У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
И ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ

Жук М.Ю., Метельская В.А., Перова Н.В., Жидко Н.И., Аронов Д.М., Оганов Р.Г.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва

Резюме

У 70 больных с наличием хотя бы одного из двух факторов риска атеросклероза и ИБС - артериальной гипертензии (АГ) или дислипидемии (ДЛП) изучали состояние систем липидного транспорта и гемостаза. Обнаружены достоверные отличия больных с комбинацией АГ и ДЛП от группы с изолированной ДЛП: более высокие уровни общего холестерина (ХС) и ХС ЛНП (липопротеидов низкой плотности), триглицеридов (ТГ), атерогенного аполипопротеина В. От группы с изолированной АГ больные с наличием двух факторов риска отличались более высокими уровнями систолического и диастолического артериального давления.

В ходе исследования удалось выявить, что тромбогенный потенциал крови, т. е. совокупность нарушений параметров системы гемостаза, способных индуцировать усиленное тромбообразование, высок как при наличии АГ, так и ДЛП. Однако если у больных с изолированной ДЛП основной вклад вносит снижение активности систем противосвертывания и фибринолиза, то при АГ ведущим звеном оказывается повышенная агрегация тромбоцитов. Сочетание найденных у больных с комбинацией АГ и ДЛП изменений параметров липид-транспортной системы - повышение уровня общего холестерина (за счет атерогенных ЛНП), ТГ, апо В и изменений в системе гемостаза - повышение уровня фибриногена и максимально достигнутой в течение 10 минут спонтанной агрегации тромбоцитов — можно рассматривать как маркер атеротромбогенности сочетания АГ и ДЛП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, гемостаз, агрегация тромбоцитов, атеросклероз.

Согласно современным представлениям, важная роль в патогенезе атеросклероза и связанных с ним заболеваний принадлежит артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии (ДЛП); более того, показано, что при их сочетании суммарный риск ИБС многократно возрастает [17]. Важно отметить, что эти факторы риска относятся к числу модифицируемых; в этой связи можно считать, что изучение ключевых механизмов, обуславливающих повышенную атерогенность их сочетания, позволит выявить те потенциальные звенья, на которые целесообразно нацеливать направленное корригирующее воздействие.

Эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования проблемы влияния различных факторов риска ИБС на прогноз, проведенные в последние 15 лет, стали основой для пересмотра некогда традиционных взглядов на возможность значительного снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний только за счет нормализации артериального давления (АД) и липидного спектра крови. Отмечено, что при адекватной гипотензивной терапии снижается смертность от инсультов, обусловленных, прежде всего, неконтролируемым высоким АД, однако сердечно-сосудистая смертность, частота развития инфарктов миокарда и заболевае-

мость ИБС среди больных с мягкой и умеренной АГ остается достаточно высокой [9].

Согласно литературным данным [6], пациенты с комбинацией двух основных факторов риска ИБС — АГ и ДЛП, — особенно мужчины 40-65 лет, являются одной из самых прогностически неблагоприятных групп в отношении развития острых коронарных синдромов — инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, а также инсульта. Одной из причин развития этих опасных осложнений АГ при ее сочетании с ДЛП является, в большинстве случаев, разрыв атеросклеротической бляшки с последующим развитием тромбоза.

Основными причинами все еще высокого уровня неблагоприятных исходов широко распространенной в нашей стране гипертонической болезни являются тромботические окклюзии мозговых и коронарных артерий, тромбоэмболии и тромботические инфаркты органов. Некоторые исследователи полагают, что отсутствие соответствующего адекватному снижению АД уменьшения смертности от инфаркта и инсульта при АГ может быть следствием нарушений в системе коагуляции крови [12]. Действительно, по данным проспективного исследования PROCAM, проведенного среди мужчин 40-65 лет, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с

АГ частично зависит от дисбаланса в системе гемостаза [10].

В многочисленных исследованиях убедительно показано, что АГ сопровождается изменением агрегации тромбоцитов, выявлено наличие при АГ гиперкоагуляции и гипофибринолиза, гиперфункции тромбоцитов [7, 11]. Из выделяемых различными авторами маркеров высокого тромботического риска у больных с наличием АГ следует отметить такие компоненты гемостаза, как показатели свертывающей системы (фибриноген, тромбин), противосвертывающие факторы (антитромбин (АТ) III) и компоненты системы фибринолиза (α 2-антиплазмин, тканевой активатор плазминогена и его ингибитор).

Значительные сдвиги в системе гемостаза (повышение уровня VII, IX, X факторов свертывания, комплекса тромбин-АТIII, ингибитора тканевого активатора плазминогена) выявлены также при ДЛП. Отмечено, что у больных АГ нарушения в системе гемостаза, особенно изменения агрегации тромбоцитов, могут быть выражены в разной степени в зависимости от наличия и выраженности ДЛП [15].

Поиск путей воздействия на атеротромбоз диктует необходимость детального исследования механизмов его развития, изучения роли плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза в реализации атерогенности сочетания АГ и ДЛП, а также выявления маркеров тромбообразования при таком сочетании. В связи с этим, целью настоящей работы явилась комплексная оценка основных биохимических показателей двух важнейших метаболических систем — липидного транспорта и гемостаза — как маркеров атерогенности и тромбогенности крови у мужчин с сочетанием АГ и ДЛП. Для этого решались следующие задачи:

1) оценить состояние отдельных звеньев системы гемостаза (плазменно-тромбоцитарного, коагуляционного, противосвертывающего, фибринолитического) и липид-транспортной системы у больных с комбинацией двух основных факторов риска ИБС — АГ и ДЛП;

2) оценить наличие ангиографических проявлений коронарного атеросклероза и его характеристики при сочетании АГ и ДЛП или наличии одного из этих факторов риска ИБС.

Материал и методы

Обследовано 70 мужчин 40-65 лет из группы пациентов, состоящих на диспансерном учете в ГНИЦ ПМ МЗ РФ и соответствующих критериям включения в настоящее исследование: наличие артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление (САД) выше или равно 140 и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) выше или равно 90 мм рт. ст.) и/или дислипотеидемии (общий холестерин (ХС) выше 200 мг/дл и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) выше 130 мг/дл; и/или ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) ниже 39 мг/дл; и/или триглицериды (ТГ) выше 200 мг/дл).

Критериями исключения были: сахарный диабет, недостаточность кровообращения III и IV клинической стадии, стойкие нарушения ритма сердца, заболевания крови, невозможность отмены терапии по поводу любого другого заболевания.

Основную группу составили 46 больных с сочетанием АГ и ДЛП. В группы сравнения включены больные с ДЛП без АГ (n=12) и с АГ без ДЛП (n=12).

Клиническое обследование больных включало сбор анамнеза (по модифицированному опроснику ARIC), измерение АД на руках и ногах не менее 3 раз с интервалом не менее 5 минут, определение индекса массы тела (отношения массы тела в кг к росту в м²), ЭКГ, ЭхоКГ, осмотр глазного дна, коронароангиографию.

Биохимические исследования крови включали определение уровня в сыворотке крови ХС, анализ его распределения в липопротеидах отдельных классов, уровня ТГ, а также основных аполипопротеинов (апо) липопротеидов низких плотностей — апо В и ЛВП — апо AI. Всем больным определяли следующие параметры гемостаза: спонтанную агрегацию тромбо-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных (M $\pm$ SEM)

Параметры	Группа 1 (АГ+ДЛП), (n=46)	Группа 2 (ДЛП), (n=12)	Группа 3 (АГ), (n=12)
Возраст, лет	54,1 $\pm$ 0,9	51,3 $\pm$ 2,7	51,4 $\pm$ 2,6
Индекс массы тела, кг/м ²	28,1 $\pm$ 0,5 ^a	24,8 $\pm$ 0,8	27,3 $\pm$ 0,9
САД, мм рт. ст.	58,6 $\pm$ 2,6 ^{a,6}	133,0 $\pm$ 5,4	152,5 $\pm$ 2,3
ДАД, мм рт. ст.	98,9 $\pm$ 1,5 ^{a,6}	82,0 $\pm$ 1,6	93,8 $\pm$ 1,8
Количество больных с коронарным атеросклерозом	35	3	6
Количество больных со стенозом коронарных артерий 50% и выше	17	0	2
Максимальная степень стеноза коронарных артерий, %	38,5 $\pm$ 4,3 ^{a,6}	11,0 $\pm$ 5,6	20,8 $\pm$ 6,0
Количество пораженных сосудов	1,6 $\pm$ 0,2 ^{a,6}	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2

Примечания: ^a - p<0,05 по сравнению с группой 2; ⁶ - p<0,05 по сравнению с группой 3.

Таблица 2
Липидный профиль сыворотки крови больных (М±SEM)

Показатели, мг/дл	Группа 1 (АГ+ДЛП), n=46	Группа 2 (ДЛП), n=12	Группа 3 (АГ), n=12
ХС Общий	246,5 ± 5,2 ^a	218,9 ± 5,1	187,8 ± 4,1
ХС ЛОНП	38,2 ± 2,9 ^a	29,8 ± 3,6	22,1 ± 2,4
ХС ЛНП	163,7 ± 5,6 ^a	144,3 ± 6,7	118,0 ± 2,7
ХС ЛВП	42,9 ± 1,3	43,8 ± 2,9	47,7 ± 2,6
ТГ	194,8 ± 15,6 ^a	139,5 ± 16,7	113,8 ± 11,7
Аполипопротеин AI	149,6 ± 4,4	145,1 ± 11,8	151,5 ± 7,0
Аполипопротеин B	137,2 ± 5,4 ^{a,6}	108,6 ± 9,1	107,5 ± 4,8
АпоB/апоAI	0,92 ± 0,03 ^{a,6}	0,78 ± 0,09	0,73 ± 0,05

Примечания: ^a - p<0,05 по сравнению с группой 2; ⁶ - p<0,05 по сравнению с группой 3.

цитов, общие параметры коагулограммы — активированное частичное тромбопластиновое время плазмы (АЧТВ), тромбиновое и протромбиновое время плазмы; уровни фибриногена, АТIII, плазминогена, α2-антиплазмина, фибринолитическую активность плазмы крови.

Кровь брали в утренние часы после двенадцатичасового голодания и воздержания от курения. Медикаментозная терапия в период обследования и в течение 7 предшествующих дней больным не проводилась.

Содержание общих ХС и ТГ определяли энзиматически с помощью наборов фирмы «Randox» на автоанализаторе «Centrifichem -600». ХС ЛВП определяли тем же методом после осаждения из сыворотки апоВ-содержащих ЛНП и ЛОНП фосфовольфрамовой кислотой на том же автоанализаторе. ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда, если уровень ТГ не превышал 400 мг/дл. Уровни аполипопротеинов определяли методом иммунонефелометрии на лазерном автоанализаторе фирмы «Behring» с применением антисывороток и контрольно-калибровочного материала той же фирмы. Фибриноген определяли функционально-кинетическим методом с использованием рептилазы фирмы «Boehringer Mannheim». Тромбиновое время, протромбиновое время и АЧТВ определяли стандартными методами, основанными на определении времени свертывания. АТIII, плазминоген, α2-антиплазмин определяли фотометрическим методом с использованием хромогенных субстратов. Фибринолитическую активность определяли методом, основанным на измерении времени лизиса эуглобулиновой фракции плазмы крови [3].

Агрегацию тромбоцитов регистрировали графически на автоматическом двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов (модель 220А НПФ БИОЛА) [1]. Для исследования спонтанной агрегации тромбоцитов анализировалась агрегационная кривая, записанная в течение 10 минут без индукторов. Степень агрегации тромбоцитов определяли

как максимальное увеличение сигнала, отражающего изменения среднего размера агрегатов в суспензии, в относительных единицах (о.е.). Рассчитывали также показатель агрегации, равный квадрату степени агрегации минус 1.

Материал обработан с помощью программы «Statistica 5,0». Все результаты исследования представлены в виде М ± SEM. Достоверность результатов оценивали по непарному t-критерию Стьюдента; достоверными считали различия при значении p<0,05.

Результаты

Клиническая характеристика больных после распределения по группам, в соответствии с вышеизложенными критериями АГ и ДЛП, представлена в табл. 1.

При полной сопоставимости всех трех групп по возрасту, больные с сочетанием двух основных факторов риска — АГ и ДЛП — имели достоверно более высокие значения САД и ДАД, по сравнению с группой с изолированной АГ, и более высокий индекс массы тела, по сравнению с группой с изолированной ДЛП. Согласно данным коронароангиографии, в группе с сочетанием АГ и ДЛП атеросклеротические изменения коронарных артерий встречались чаще и были достоверно более выраженными (табл. 1).

Сравнительный анализ показателей липид-транспортной системы (табл. 2) выявил достоверные отличия больных с комбинацией АГ и ДЛП от группы с изолированной ДЛП, что выражалось более высокими уровнями общего ХС, ХС ЛНП и ТГ. Уровень атерогенного аполипопротеина В оказался также достоверно самым высоким в группе с сочетанием двух факторов риска. Это было сопряжено с более высоким отношением апо В/апо AI.

Из табл. 3 видно, что во всех трех группах общие параметры коагулограммы (АЧТВ, тромбиновое и протромбиновое время) существенно не различались. В то же время, уровень фибриногена в группе с сочетанием АГ и ДЛП был достоверно выше по сравнению с группами с изолированными АГ и ДЛП.

Концентрация основного компонента противосвертывающей системы крови — АТIII оказалась достоверно выше в группе больных с сочетанием АГ и ДЛП, по сравнению с группой только с ДЛП, но достоверно ниже по сравнению с группой с изолированной АГ. При анализе фибринолитической системы обнаружено, что уровень плазминогена в группах с сочетанием АГ с ДЛП и изолированной АГ существенно не различался (145,2±2,0% и 144,7±4,8%, соответственно), но был достоверно более высок, чем в группе с изолированной ДЛП (131,7±4,2%). Аналогичные данные получены и в отношении α2-антиплазмина, уровень которого оказался у больных с соче-

Таблица 3
Характеристика системы гемостаза (M±SEM)

Параметры	Группа 1 (АГ+ДЛП), n=46	Группа 2 (ДЛП), n=12	Группа 3 (АГ), n=12
Тромбиновое время, сек	11,8 ± 0,1	12,0 ± 0,2	11,7 ± 0,3
АЧТВ, сек	39,6 ± 0,8	37,4 ± 1,2	39,2 ± 1,2
Протромбиновое время, сек	0,99 ± 0,01	1,03 ± 0,03	1,00 ± 0,02
Фибриноген, г/л	2,88 ± 0,08 ^{a,6}	2,53 ± 0,16	2,51 ± 0,12
Антитромбин III, %	115,3 ± 1,8 ^{a,6}	107,4 ± 4,1	123,9 ± 3,3
Плазминоген, %	145,2 ± 2 ^a	131,7 ± 4,2	144,7 ± 4,8
Альфа2-антиплазмин, %	116,5 ± 1,1 ^a	110,2 ± 2,8	116,9 ± 2,5
Фибринолитическая активность, мин.	327 ± 15 ^{a,6}	263 ± 16	256 ± 16
Количество тромбоцитов в мкл крови	266 ± 6	264 ± 12	262 ± 9

Примечания: ^a - p<0,05 по сравнению с группой 2;

⁶ - p<0,05 по сравнению с группой 3.

танием АГ и ДЛП достоверно выше, чем при изолированной ДЛП и практически не отличался от такового в группе больных с изолированной АГ. Фибринолитическая активность плазмы крови больных оказалась достоверно ниже в группе больных с сочетанием АГ и ДЛП: время лизиса сгустка в этой группе было значительно больше (327±15 минут) по сравнению с группами с изолированными АГ и ДЛП, в которых были получены значения 263±16 и 256±16 минут, соответственно.

В табл. 4 показаны степень и показатель спонтанной агрегации тромбоцитов на 2-й, 5-й и 10-й минутах, а также степень и показатель максимальной (в течение 10 минут) агрегации, выраженные в относительных единицах среднего размера агрегатов.

Разница в степени агрегации между группами выявлена уже на второй минуте, однако показатель агрегации во всех группах был меньше 1,0, что характерно для спонтанной агрегации у практически здоровых лиц. На 5-й минуте степень спонтанной агрегации в обеих группах с АГ была достоверно выше по сравнению с группой ДЛП (1,50±0,06 и 1,41±0,08 против 1,17±0,04, соответственно), а на 10-й минуте степень спонтанной агрегации оказалась достоверно выше в группе с сочетанием АГ и ДЛП, по сравнению с группами с изолированной АГ и изолированной ДЛП (1,85±0,13 против 1,54±0,07 и 1,25±0,05, соответственно). Степень максимальной спонтанной агрегации (достигнутой в течение 10 минут) также была достоверно выше в группе больных с сочетанием АГ и ДЛП (2,09±0,22) по сравнению как с группой с изолированной АГ (1,56±0,08), так и с группой с изолированной ДЛП (1,29±0,04). Интересно, что в группах с комбинацией АГ и ДЛП и с изолированной АГ и

на 5-й, и на 10-й минуте показатель агрегации превышал 1,0, тогда как в группе с изолированной ДЛП он не достигал этого значения.

Типичные кривые спонтанной агрегации тромбоцитов для каждой группы больных представлены на рис. 1-4. Анализ индивидуальных кривых агрегации (агрегатограмм) показал, что в группе с сочетанием АГ и ДЛП у 5 из 46 больных (около 10% случаев) имела место патологическая спонтанная агрегация (рис. 2) с достижением значений степени агрегации от 3,2 до 8,2 о.е., характерных для агрегации, индуцированной АДФ или адреналином. В группах с изолированной АГ и изолированной ДЛП подобного типа агрегатограмм не выявлено.

Обсуждение

Комплексная оценка параметров гемостаза и показателей системы транспорта липидов в сопоставлении с клиническими данными больных трех групп (с сочетанием двух факторов риска — АГ и ДЛП и с наличием только одного из них) выявила следующее:

1. Свертывающая система крови

Более высокий уровень фибриногена в группе больных с сочетанием АГ и ДЛП, по сравнению с группами с одним из этих факторов риска ИБС, свидетельствует о выраженной гиперкоагуляции и отражает, по-видимому, повышенную тромбогенность крови таких больных. Согласно данным различных многоцентровых исследований, гиперфибриногемия является доказанным независимым предиктором коронарной болезни сердца [10]. Возможно, именно повышенный уровень фибриногена обеспечивает реализацию атерогенности сочетания артериальной гипертензии с дислипидемией. Тонкие механизмы, посредством которых фибриноген вносит вклад в атерогенез, остаются гипотетическими и могут быть связаны с образованием фибрина, повышением вязкости крови, воспалением, повышенной агрегацией тромбоцитов, проявлением существующей ранее тромбофилии и стимуляцией пролиферации мышечных клеток.

Таблица 4

Спонтанная агрегация тромбоцитов (M±SEM)

Время агрегации (мин)	Параметры агрегации	Группа 1 (АГ+ДЛП), n=46	Группа 2 (ДЛП), n=12	Группа 3 (АГ), n=12
2-я минута	Степень	1,32±0,04 ^a	1,12±0,03	1,27±0,06
	Показатель	0,82±0,13 ^a	0,36±0,11	0,74±0,22
5-я минута	Степень	1,50±0,06 ^a	1,17±0,04	1,41±0,08
	Показатель	1,48±0,30 ^a	0,39±0,09	1,05±0,23
10-я минута	Степень	1,85±0,13 ^{a,6}	1,25±0,05	1,54±0,07
	Показатель	3,26±0,78 ^{a,6}	0,61±0,13	1,44±0,23
Максим. агрегация	Степень	2,09±0,22 ^{a,6}	1,29±0,04	1,56±0,08
	Показатель	5,60±1,90 ^{a,6}	0,67±0,11	1,51±0,24

Примечания: ^a - p<0,05 по сравнению с группой 2;

⁶ - p<0,05 по сравнению с группой 3

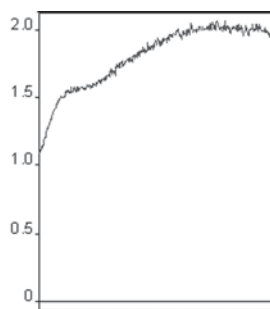


Рис. 1. Больной С., 52 г. – группа 1 (сочетание АГ и ДЛП)

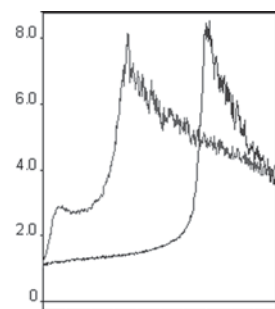


Рис. 2. Больные С. и Ш., 51 г. – группа 1 («патологическая» спонтанная агрегация, выявленная только в группе с сочетанием АГ и ДЛП у 5 больных – около 10%)

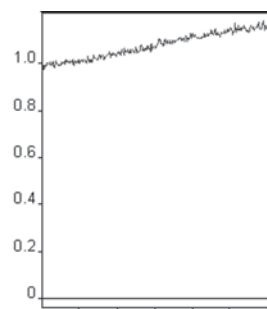


Рис. 3. Больной З., 52 г. – группа 2 (изолированная ДЛП)

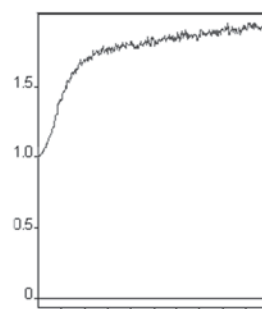


Рис. 4. Больной Д., 51 г. – группа 3 (изолированная АГ)

Типичные кривые спонтанной агрегации тромбоцитов больных каждой группы

II. Противосвертывающая система крови

Анализ уровня АТIII, как основного компонента противосвертывающей системы, показал, что максимальные его значения в группе больных с изолированной АГ сочетались с повышением спонтанной агрегации тромбоцитов и наличием у половины больных в группе атеросклероза умеренной выраженности (табл. 1, 4). В то же время, в группе с изолированной ДЛП, где спонтанная агрегация тромбоцитов незначительна и только у четвертой части больных в группе имеются атеросклеротические изменения минимальной выраженности, значения АТIII оказались самыми низкими. В группе больных с сочетанием АГ и ДЛП, где, с одной стороны, имеет место повышение спонтанной агрегации тромбоцитов, а с другой — наличие более чем у половины больных тяжелого атеросклероза, были получены промежуточные для этого показателя значения.

Данные о повышенном уровне АТIII у мужчин 40–65 лет с АГ, по сравнению с нормотензивными лицами такого же возраста, получены и в исследовании PROCAM, причем выявлена положительная бивариантная корреляция этих параметров с уровнем АД. Однако активность АТIII нельзя оценивать в отрыве от атеросклеротических процессов, поскольку при наличии АГ и атеросклероза повышение активности АТIII является, до определенных пределов, возможным компенсаторным противоатеротромботическим механизмом.

Таким образом, повышение уровня АТIII при АГ (как изолированной, так и в сочетании с ДЛП) можно считать маркером изменений противосвертывающей системы гемостаза, отражающим, скорее всего, компенсаторные противоагрегационные и противоатеросклеротические механизмы.

III. Система фибринолиза

Уровень плазминогена (предшественника основного фермента системы фибринолиза — пламина) в

группах с сочетанием АГ и ДЛП и изолированной АГ практически не различался и был достаточно высоким (табл. 3). Вместе с тем, в этих группах также высоким оказался уровень $\alpha 2$ -антиплазмина, который инактивирует плазмин, опосредуя растворение фибринового сгустка. Таким образом, при повышении уровня $\alpha 2$ -антиплазмина время лизиса сгустка удлинится, и фибринолитическая активность плазмы крови снижается. Несмотря на то, что уровни противодействующего фибринолизу $\alpha 2$ -антиплазмина в обеих группах с АГ (изолированной и в сочетании с ДЛП) практически не различались, фибринолитическая активность группы с сочетанием двух факторов риска — АГ и ДЛП — была достоверно ниже. Это можно объяснить, принимая во внимание литературные данные о повышении уровня другого антифибринолитического компонента — ингибитора тканевого активатора плазминогена — как при АГ, так и при ДЛП [14]. Вероятно, в группе сочетания АГ с ДЛП, по сравнению с группами с изолированными АГ и ДЛП, в большей степени выражен дисбаланс между тканевым активатором плазминогена и его ингибитором, что и приводит к замедлению процессов фибринолиза.

Кроме того, согласно нашим данным, примерно половина больных в группах с АГ и с АГ в сочетании с ДЛП, где отмечены более высокие значения $\alpha 2$ -антиплазмина по сравнению с группой ДЛП, имеет атеросклероз коронарных артерий различной степени выраженности. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными литературы о повышении комплекса плазмин- $\alpha 2$ -антиплазмин не только при возникновении острых коронарных синдромов, но и при наличии атеросклероза [16].

При анализе результатов многоцентрового исследования The Atherosclerotic Risk in Communities Study была выявлена корреляция между нарушением фибринолиза и прогрессированием атеросклероза. В экс-

перименте было показано, что ЛОНП, во-первых, усиливают синтез ингибитора тканевого активатора плазминогена путем регуляции экспрессии м-РНК, а, во-вторых, уменьшают связывание плазминогена эндотелиальными клетками, ингибируя, таким образом, поверхностно-локализованный фибринолиз [5]. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что выраженный гипофибринолиз в группе больных с сочетанием АГ и ДЛП в определенной мере связан с достоверно более высоким в этой группе уровнем ЛОНП, по сравнению как с группой изолированной АГ, так и с группой изолированной ДЛП (табл. 2).

IV. Тромбоцитарное звено гемостаза

Данные нашего исследования о повышенной активности тромбоцитов при АГ согласуются с результатами отечественных и зарубежных исследователей [2, 8]. В последнее время спонтанная агрегация тромбоцитов, наряду с общеизвестными факторами риска атеротромбоза (курение, снижение уровня ХС ЛВП, повышение ДАД, гипергликемия) выделяется как независимый фактор риска. Основанием для этого послужили результаты многоцентрового проспективного исследования HAPARG [4].

Повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов у больных с сочетанием АГ и ДЛП, по сравнению с больными с изолированной ДЛП, может быть связана с выявленным нами в группе с комбинацией двух факторов риска достоверно более высоким уровнем фибриногена (посредством связывания которого специфическими рецепторами поверхностной мембраны тромбоцитов и происходит образование агрегатов). Кроме того, в группе с сочетанием АГ и ДЛП достоверно повышено содержание ХС ЛНП, возможно, модифицирующих функции тромбоцитов. Действительно, как показано Miller G.J. [13], окисленные ЛНП повышают агрегационную способность тромбоцитов и снижают чувствительность к антиагрегационным агентам. Активированные тромбоциты

могут затем продуцировать соединения, усиливающие в дальнейшем модификацию ЛНП, проникающих из плазмы в зону атеросклеротического повреждения. Иными словами, возникает «порочный круг», связывающий нарушения систем липидного транспорта и гемостаза, что во многом объясняет повышенный риск тромбоза при ДЛП. Повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов, выявленная в нашей работе у больных с АГ и ДЛП, может также отражать измененное соотношение в плазме крови про- и антиагрегационных агентов, возникающее при эндотелиальной дисфункции, на формирование которой АГ и ДЛП оказывают синергическое действие.

Таким образом, сочетание повышенных уровней фибриногена, плазминогена, $\alpha 2$ -антиплазмина с повышением спонтанной агрегации тромбоцитов можно рассматривать как маркер нарушения звена гемостаза при сочетании АГ и ДЛП, отражающий наличие атеросклеротических изменений и высокий тромбогенный риск.

В ходе исследования удалось выявить, что тромбогенный потенциал крови, т. е. совокупность нарушений параметров системы гемостаза, способных индуцировать усиленное тромбообразование, высок как при наличии АГ, так и ДЛП. Однако если у больных с изолированной ДЛП основной вклад вносит снижение активности систем противосвертывания и фибринолиза, то при изолированной АГ ведущим звеном оказывается повышенная агрегация тромбоцитов. Сочетание найденных у больных с комбинацией АГ и ДЛП изменений параметров липид-транспортной системы — повышение уровня общего холестерина (за счет атерогенных ЛНП), ТГ, апо В и изменений в системе гемостаза — повышение уровня фибриногена и максимально достигнутой в течение 10 минут спонтанной агрегации тромбоцитов — можно рассматривать как маркер атеротромбогенности сочетания АГ и ДЛП.

Литература

1. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. Лаб. дело 1989;10: 15-18.
2. Кочетов А., Кобалава Ж., Дроздов В. и др. Комплексная оценка агрегатограмм и анализ функциональной активности тромбоцитов пациентов с артериальной гипертензией. Клин. Лаб. Диагн. 1999; №4: 43-45.
3. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. П/ред. Н.Тица, Изд-во "Лабинформ", М., 1997.
4. Breddin H.K., Lippold R., Bittner M. et al. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG Study. Haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers. Atherosclerosis 1999; 144:211-219.
5. Dichtl W., Stiko A., Eriksson P. et al. Oxidized LDL and lysophosphatidylcholine stimulate plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999; 19: 3025-3032.
6. Folsom A.R., Aleksic N., Park E. et al. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001; 21: 611-617.
7. Gupta S., Gupta V.K., Dhamija R.K. et al. Platelet aggregation patterns in normotensive and hypertensive subjects. Indian. J. Physiol. Pharmacol. 2002;46: 379-382.
8. Hernandez R. Platelet aggregation in arterial hypertension. Invest. Clin. 1997; 38 (Suppl 2): 41-46.
9. Julius S. Coronary disease in hypertension: a new mosaic. J. Hypertens. Suppl. 1997;15: S3- S10.
10. Junker R., Heinrich J., Schulte H. et al. Hemostasis in normotensive and hypertensive men: results of the PROCAM study. The prospective cardiovascular Munster study. J. Hypertens. 1998; 16: 917-923.
11. Lee A.J. Haemorheological, platelet and endothelial factors in essential hypertension. J. Hum. Hypertens. 2002;16: 557-562.
12. Lip G.Y., Li-Saw-Hee F.L. Does hypertension confer a hypercoagulable state? J. Hypertens. 1998;16: 913-916.
13. Miller G.J. Lipoprotein and the haemostatic system in

- atherothrombotic disorders. Bull. Clin. Haematol. 1994; 7: 713-732.
14. Mussoni L., Baldassarre D., Mannucci L. et al. Relationship between fibrinolytic and metabolic variables: a study in patients attending a lipid clinic. Ann. Med. 2000; 32: 134-141.
 15. Puccetti L., Bruni F., Pasqui A.L. et al. Dyslipidemias and fibrinolysis. Ital. Heart. J. 2002; 3: 579-586.
 16. Robbie L.A., Booth N.A., Brown A.J. et al. Inhibitors of fibrinolysis are elevated in atherosclerotic plaque. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996; 16: 539-545.
 17. Wood D. Established and emerging cardiovascular risk factors. Am Heart J. 2001; 141 (Suppl): S49- S57.

Abstract

Parameters of lipid transport system as well as that of haemostasis have been studied in coronary heart disease (CHD) patients (n=70) having at least one of two major CHD risk factors - arterial hypertension (AH) and dyslipoproteinemia (DLP). Patients with combination of AH and DLP significantly differed from those with isolated DLP by higher levels of total and low density lipoprotein cholesterol, triglycerides and apolipoprotein B. As compared with patients with isolated AH they differed by elevated systolic and diastolic blood pressure. The increased blood thrombogenicity (combination of disturbances in haemostasis resulted in enhanced thrombosis) was high both in hypertensive and dyslipidemic subjects. However, while in group with isolated DLP there was a predominance of decreased anticoagulation and fibrinolysis, in patients with isolated AH the major impact was related to elevated platelet aggregation. Thus, unfavorable shifts in lipoprotein and haemostasis parameters found in patients with AH and DLP could be regarded as markers of their atherothrombogenicity.

Keywords: arterial hypertension, dyslipoproteinemia, haemostasis, platelet aggregation, atherosclerosis.

Поступила 19/03-2003

MEDI.RU

ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Ведущий русскоязычный Web-сайт о лекарствах для профессионалов здравоохранения.

Постоянно обновляемый массив полнотекстовой профессиональной информации, снабженный развитой навигацией и контекстным поиском.

- Подробные иллюстрированные описания, подборки статей о препаратах.
- Монографии ведущих специалистов — полный текст в электронном виде.
- Самая свежая информация от 80 компаний-производителей.
- Развернутая информация о новых лекарствах к моменту выхода на рынок.
- 30 медицинских журналов on-line. Полнотекстовые статьи.
- Календарь выставок и конференций.
- Тематические разделы для врачей — специалистов.
- Анонсы новой медицинской техники и оборудования.

Адрес в Интернет — <http://medi.ru>

Приглашаем к бесплатному размещению информации:

- Фармацевтические компании
- Организаторов медицинских конференций и конгрессов
- Медицинские общества и ассоциации
- Издателей медицинской периодики

Телефон: (095) 507-5502

E-mail: medi@medi.ru