

ПОДХОДЫ К УСКОРЕННОЙ НОРМАЛИЗАЦИИ НАРУШЕНИЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Медведев И.Н., Плотников А.В., Кумова Т.А.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного социального университета

Резюме

Работа предпринята с целью разработки методов быстрой нормализации нарушений тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме.

Трехмесячный лечебный комплекс, содержащий гипокалорийную диету, дозированные физические нагрузки, пиоглитазон (пиоглар, “Rapbaxu” — Индия) и вальсартан назначали 35 больным артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома. Оценивали динамику перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантную защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также показатели тромбоцитарного гемостаза. Результаты обработаны согласно критерию Стьюдента. Применение лечебного комплекса у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме нормализует за 3 месяца синдром перекисидации и первичный гемостаз. Продолжение лечения по данной схеме закрепит достигнутый эффект.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, тромбоциты, вальсартан, пиоглитазон, гипокалорийная диета, физические нагрузки.

В настоящее время здравоохранение развитых стран сталкивается с проблемой широкого распространения артериальной гипертензии (АГ), все чаще сочетающейся с метаболическим синдромом (МС). Известно, что лица, страдающие АГ при МС сильно подвержены тромботическим осложнениям, в основе которых лежат нарушения функций тромбоцитов [7]. В этой связи, в условиях современности остро встает проблема поиска эффективных лечебных подходов, позволяющих в кратчайшие сроки нормализовать функции кровяных пластинок у лиц с АГ при МС, нивелируя у них риск тромбозов. Не вызывает сомнения, что такие схемы должны включать гипокалорийную диету и физические нагрузки, позволяющие уменьшить поступление излишних питательных продуктов в организм и интенсифицировать обмен веществ, снижая степень абдоминального ожирения. Представляется актуальным ослаблять у данной категории пациентов выраженность инсулинорезистентности с помощью *представителя новой группы препаратов — глитазонов*, повышающих чувствительность тканей к инсулину — пиоглара. Кроме того, необходима эффективная коррекция артериального давления препаратами, снижающими активность тромбоцитов. К таким препаратам можно отнести лекарственные средства, переживающие ныне настоящий бум — группу блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР). Выяснено, что препараты данной группы вызывают деремоделирование сердца и сосудов, в значительной мере улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность у больных с артериальной гипертензией [1].

В этой связи цель данного исследования — разработать подход для быстрой нормализации нарушений тромбоцитарного гемостаза у больных АГ при МС.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 35 больных АГ 1–3 степени, риск 3–4, среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ (1999)). У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м², отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 28 здоровых лиц аналогичного возраста. Обследование включало определение активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [3], ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед” и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [2]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли активность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов по концентрации ацилгидроперекисей [3], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [13] в известной модификации [6]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [9]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. с регистрацией агрегации тромбоцитов на фотоэлектроколориметре [5]. Производилось исследование активности и времени образования тромбопластина [12]. Осуществлялся подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови с помощью камеры Горяева, оценка длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов

Таблица 1

Динамика агрегационной активности тромбоцитов больных на фоне комплексного лечения

Параметры		Исходные значения	Комплексное лечение, (M±m, n=35)			Контроль, (n=28, M±m)
			4 нед.	12 нед.	4 нед. после отмены	
Агрегация тромбоцитов	АДФ, с	25,8± 0,09	29,7± 0,06 p ₁ < 0,01	42,2± 0,12 p ₁ < 0,01	26,2± 0,04 *	42,1± 0,05 p<0,01
	Коллаген, с	21,2± 0,12	24,5± 0,09 p ₁ < 0,01	33,3± 0,16 p ₁ < 0,01	21,3± 0,06 *	33,2± 0,04 p<0,01
	Тромбин, с	37,9± 0,08	41,2± 0,05 p ₁ < 0,01	55,1± 0,09 p ₁ < 0,01	37,9± 0,02 *	55,0± 0,16 p<0,01
	Ристомицин, с	24,5± 0,11	32,1± 0,07 p ₁ < 0,01	49,9± 0,07 p ₁ < 0,01	24,8± 0,16 *	45,2± 0,07 p<0,01
	H ₂ O ₂ , с	30,0± 0,20	35,6± 0,12 p ₁ < 0,01	46,1± 0,04 p ₁ < 0,01	30,5± 0,22 *	46,3± 0,02 p<0,01
	Адреналин, с	66,9± 0,02	72,7± 0,14 p ₁ < 0,01	97,0± 0,12 p ₁ < 0,01	68,9± 0,15 *	95,2± 0,6 p<0,01
	АДФ+адреналин, с	21,9± 0,07	29,5± 0,03 p ₁ < 0,01	34,2± 0,02 p ₁ < 0,01	22,2± 0,19 *	34,8± 0,3 p<0,01
	АДФ+коллаген, с	17,8± 0,14	21,3± 0,04 p ₁ < 0,01	26,5± 0,06 p ₁ < 0,01	18,2± 0,11 *	26,6± 0,17 p<0,01
	Адреналин+коллаген, с	13,3± 0,08	19,2± 0,07 p ₁ < 0,01	29,2± 0,09 p ₁ < 0,01	13,1± 0,09 *	29,10± 0,16 p<0,01
	АДФ+адреналин+коллаген, с	12,9± 0,05	14,8± 0,12 p ₁ < 0,01	22,4± 0,08 p ₁ < 0,01	13,2± 0,13 *	22,5± 0,15 p<0,01
	АДФ+адреналин+тромбин, с	12,5± 0,14	15,0± 0,08 p ₁ < 0,01	20,4± 0,11 p ₁ < 0,01	12,7± 0,12 *	20,6± 0,20 p<0,01

Обозначения: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ – достоверность изменений показателей в группе больных по сравнению с исходом; * – достоверность не получена.

(ААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки по методам Шитиковой А.С.[11]. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом также по Шитиковой А.С. [11] с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М.), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл.) (НПО “Ренам”), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М., завод Гедеон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М.) [11], а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Морфологически внутрисосудистая активность тромбоцитов определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт. [10]. С целью быстрой коррекции тромбоцитарных нарушений 35 больным АГ при МС на 12 нед. лечения назначались гипокалорийная диета, дозированные физические нагрузки, препарат вальсартан 80 мг утром и пиоглар 30 мг 1 раз в сутки. У всех больных оценивались клинические и лабораторные показатели в начале лечения, через 4, 12 нед. терапии и через 1 мес. после его отмены. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [8].

Результаты исследования

На фоне применения терапевтического комплекса побочных эффектов не выявлено. У больных АГ при МС достигнут стабильный гипотензивный эффект. В исходе цифры артериального давления у пациентов составляли – систолическое – $173,6 \pm 2,9$ мм рт.ст, диастолическое – $104,3 \pm 3,6$ мм рт.ст. К концу 1 нед. лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – $125,1 \pm 2,6$ мм рт.ст., диастолическое – $87,6 \pm 2,0$ мм рт.ст. и осталось на этом уровне до конца наблюдения.

В конце 12 нед. курса комплексной терапии отмечена нормализация АОА плазмы ($34,2 \pm 0,03$ %) и снижение в ней перекисидации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ – АГП – снизился до $1,45 \pm 0,03$ Д₂₃₃/1мл. (p<0,01). Содержание вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов – ТБК-активных соединений также подверглось достоверной динамике ($3,36 \pm 0,05$ мкмоль/л.).

Достигнута нормализация внутритромбоцитарного ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне лечения составило $2,24 \pm 0,06$ Д₂₃₃/10⁹ тр. (в исходе $3,44 \pm 0,05$ Д₂₃₃/10⁹ тр.), базальный и стимулированный МДА также снизились, составив $0,71 \pm 0,09$ нмоль/10⁹ тр. и $6,40 \pm 0,01$ нмоль/10⁹ тр. соответственно. В конце курса терапии развилось достоверное уменьшение секреции МДА тромбоцитами – $5,69 \pm 0,03$ нмоль/10⁹ тр. (в исходе – $9,73 \pm 0,04$ нмоль/10⁹ тр.).

Антиоксидантные ферменты тромбоцитов у пациентов в конце комплексного лечения достоверно повысили свою активность: каталаза – до $9800,0 \pm 7,36$ МЕ/10⁹ тр. и СОД – до $1500,0 \pm 5,92$ МЕ/10⁹ тр., по сравнению с исходом ($4800,0 \pm 14,12$ МЕ/10⁹ тр. и $1000,0 \pm 5,94$ МЕ/10⁹ тр. соответственно, p<0,01).

Проведенное комплексное лечение больных сопровождалось достоверным снижением интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса.. Нормализация тромбоксанообразования в простой пробе ($35,2 \pm 0,03$ %) наступала в результате оптимизации активности ключевых ферментов АА в тромбоцитах (циклооксигеназы до $67,0 \pm 0,06$ % и тромбоксансинтазы до $57,1 \pm 0,02$ %). В исходе аналогичные показатели составили $89,5 \pm 0,07$ % и $85,7 \pm 0,06$ % соответственно.

Таблица 2

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ при МС на фоне комплексного лечения

Параметры		Исходные значения	Комплексное лечение, (M±m, n=35)			Контроль, (n=28, M±m)
			4 нед.	12 нед.	4 нед. после отмены	
Внутрисосудистая активность тромбоцитов	Дискоциты, %	52,0±0,09	63,0±0,04 p ₁ <0,01	83,7±0,06 p ₁ <0,01	52,1±0,22 *	83,5±0,06 p<0,01
	Диско-эхиноциты, %	29,0±0,06	22,6±0,02 p ₁ <0,01	11,1±0,03 p ₁ <0,01	28,07±0,06 *	11,3±0,12 p<0,01
	Сфероциты %	14,3±0,06	9,7±0,01 p ₁ <0,01	2,7±0,02 p ₁ <0,01	14,5±0,12 *	2,8±0,04 p<0,01
	Сферо-эхиноциты, %	3,2±0,08	2,9±0,05 p ₁ <0,01	2,0±0,01 p ₁ <0,01	3,3±0,17 *	1,9±0,02 P<0,01
	Биополярные формы, %	1,5±0,02	1,4±0,11 p ₁ <0,01	0,5±0,04 p ₁ <0,01	1,6±0,08 *	0,50±0,05 P<0,01
	Сумма активных форм, %	48,0±0,18	36,6±0,12 p ₁ <0,01	16,3±0,02 p ₁ <0,01	47,9±0,20 *	16,5±0,08 p<0,01
	Число тромбоцитов в агрегатах, %	14,2±0,08	11,0±0,07 p ₁ <0,01	6,2±0,18 p ₁ <0,01	14,5±0,15 *	6,21±0,02 p<0,01
	Число малых агрегатов по 2–3 тромб.	18,3±0,07	15,1±0,05 p ₁ <0,01	3,1±0,04 p ₁ <0,01	17,9±0,07 *	3,10±0,04 p<0,01
	Число средних и больших агрегатов по 4 и более тромб.	5,1±0,03	4,0±0,13 p ₁ <0,01	0,13±0,05 p ₁ <0,01	4,75±0,09 *	0,12±0,005 p<0,01

Обозначения: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ – достоверность изменений показателей в группе больных по сравнению с исходом; * – достоверность не получена.

Проведенная комплексная терапия больных АГ при МС обусловила положительную динамику тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов в крови осталось в пределах нормы. Длительность кровотечения у пациентов на фоне терапии претерпела выраженную положительную динамику (с 82,6±0,18 с. в исходном состоянии до 120,6±0,15 с. через 12 нед.). Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов снизилась с 55,1±0,02 % до 32,0±0,16 %. Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у лиц с АГ при МС оказалась нарушенной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена (21,2±0,12с.), несколько медленнее – с АДФ и ристомидином, еще позднее – с H₂O₂ (30,0±0,20 с.) и тромбином (37,9±0,08 с.). Самая поздняя АТ у больных наступала под влиянием адреналина (66,9±0,02с.). Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти вдвое быстрее, чем у здоровых людей (табл.1).

К концу курса лечения у больных зарегистрировано торможение АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомидин, менее активно – на H₂O₂ и тромбин. Максимальная длительность возникновения АТ наблюдалась под влиянием адреналина (97,0±0,12с.). При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени при всех примененных нами комбинациях (табл.1).

У больных на фоне лечения отмечена нормализация ВАТ (табл.2). В частности, отмечалось увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активных форм тромбоцитов (16,3±0,02 %) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биополлярных форм) до уровня группы контроля. Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до 3,1±0,04 %, средних

и больших агрегатов – до 0,13±0,05 %, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, в конце лечения составило 6,2±0,18 %. Эти данные свидетельствуют о позитивном влиянии терапии на микроциркуляцию у больных АГ при МС. Через 4 нед. после отмены лечения биохимические и гематологические показатели восстановились на уровне, близком к исходному.

В исходе у больных отмечалось усиленное тромбопластинообразование. Время синтеза активного тромбопластина составляло 2,96±0,002 мин., а его активность – 9,9±0,19 с. В группе сравнения аналогичные показатели равнялись 2,51±0,002 мин. и 12,5±0,03 с., соответственно. В конце комплексного лечения у больных удалось увеличить время образования тромбопластина (2,58±0,06 мин.) и уменьшить его активность (12,8±0,08 с.).

Обсуждение

Ослабление активности ПОЛ в жидкой части крови при нормализации артериального давления на фоне примененного лечебного комплекса улучшает состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ и МС. При этом снижение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов обеспечивает оптимизацию состояния ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Нормализация ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах и уменьшение образования в них тромбоксана способствует антитромботическому эффекту терапии у больных АГ при МС.

Нормализацию АААТ и АТ у больных на фоне лечения можно расценивать как позитивное влияние на тромбоцитарный гемостаз в результате оптимизации интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, расширения периферических сосудов с улучшением реологии крови, не

исключая прямого положительного воздействия пиоглиазона и вальсартана на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок со снижением активности их ферментных систем, в т.ч. тромбоксанообразования. Увеличение времени развития АТ под влиянием ристомидина у больных на фоне гипокалорийной диеты, физических тренировок, пиоглиазона и вальсартана обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда, а также за счет уменьшения общего периферического сопротивления и снижения стимулирующего действия на его синтез ангиотензина II. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное в удлинении АТ с H_2O_2 указывает на возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, что было подтверждено прямым исследованием их активности в кровяных пластинках.

Полная и быстрая нормализация ВАТ у больных на фоне комплексного лечения говорит о его позитивном влиянии на микроциркуляцию в результате суммации его положительных влияний на абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, первичный гемостаз и ПОЛ. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия лечебный комплекс уменьшает ВАТ, опосредуя свое влияние на тромбоциты через нормализацию гемодинамики, снижение ПОЛ, ослабление гуморального влияния ангиотензина II в кровотоке и оптимизацию усвое-

ния глюкозы тканями, что делает данный комплекс наиболее предпочтительным у больных АГ при МС.

Принимая во внимание постепенную утрату положительных эффектов проведенной терапии у больных АГ при МС после его отмены, данная терапия должна быть длительной, т.к. именно пролонгирование примененного нами лечебного комплекса обеспечит эффективную первичную профилактику сосудистых осложнений у подобного контингента больных.

Выводы

1. Терапевтический комплекс из гипокалорийной диеты, дозированных физических нагрузок, пиоглиазона и вальсартана у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме нормализует ПОЛ в плазме и тромбоцитах.

2. Использованный лечебный комплекс приводит адгезию, агрегацию тромбоцитов, их внутрисосудистую активность и процесс тромбопластинообразования у больных АГ при МС к уровню здоровых людей за 3 мес. применения.

3. Быстрая нормализация первичного гемостаза у больных АГ при МС на фоне примененного лечебного комплекса обуславливается его эффективным позитивным воздействием на различные компоненты МС — в частности, на инсулинорезистентность, которую удается ослаблять с помощью препарата нового поколения — пиоглара.

Литература

- Алмазов В.А., Благодонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд. СПб. ГМУ; 1999.
- Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000. - 167с.
- Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. 1983. - № 3. - с. 33—36.
- Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клинико-лабораторного исследования больных тромбоцитопатией. СПб.: 1992. - 25с.
- Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. 1989. - № 1. - с. 36—38.
- Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл. экспер. биологии и медицины. 1979. - № 5. - с. 414—417.
- Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Тер. архив. - 1998. - № 12. - с. 19—23.
- Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев. - 1982.
- Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Тер. архив. 1998. - № 12. - с. 19—23.
- Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике // Клинич. и лабор. диагностика. 1997. - № 2. - с. 23—35.
- Шитикова А.С. Исследование адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов при контакте с поверхностью кожной ранки. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.: 1999.
- Biggs R., Doyglas A.S., Macfarlane R.G. The formation of the thromboplastin in human blood. // J. Physiol. 1953. - vol. 119. - p. 89—104.

Abstract

The study aimed at identifying rapid methods of platelet (PL) hemostasis normalization in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Three-month therapy course, including hypocaloric diet, dosed physical exercise, pioglar and valsartan, was administered to 35 patients with AH and MS.

Plasma and PL lipid peroxidation dynamics, blood and PL antioxidant potential, PL hemostasis parameters were assessed. Statistical analysis included Student's t-test. Three-month complex therapy normalized primary hemostasis and reduced peroxidation syndrome in AH and MS patients.

Longer treatment will strengthen the achieved beneficial effect.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, platelets, valsartan, pioglar, hypocaloric diet, physical exercise.

Поступила 23/12-2006