

ПОВЫШЕНИЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ СИМВАСТАТИНОМ

Громнацкий Н.И., Медведев И.Н., Голиков Б.М.

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2; МСЧ ООО “Биволи”, Курск

Резюме

Назначение симвастатина больным артериальной гипертонией с метаболическим синдромом корригирует дислипотеидемию, синдром пероксидации и оптимизирует тромбоцитарный гемостаз. Симвастатин ингибирует повышенную внутрисосудистую активность тромбоцитов in vivo. Для стабилизации результатов коррекции обменных процессов и тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом применение симвастатина должно быть продолжительным. С целью снижения массы тела и ослабления инсулинорезистентности у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом возможно сочетание симвастатина с немедикаментозным лечением.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоциты, симвастатин.

Сочетание инсулинорезистентности (ИР), андрогенного ожирения (АО), артериальной гипертонии (АГ), гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) составляет кластер метаболического синдрома (МС) [8]. Каждая составляющая МС и их сочетание могут способствовать нарушению функции тромбоцитов, ухудшению реологии крови, развитию атеросклероза и тромбоза сосудов. Однако механизм нарушения тромбоцитарного звена гемостаза у больных АГ с МС и его коррекция изучены недостаточно.

Одним из ведущих факторов патогенеза МС является дислипотеидемия и не исключено, что она является пусковым механизмом в активации функции тромбоцитов. Следовательно, можно ожидать, что нормализация липидного спектра крови может способствовать коррекции внутрисосудистой активности тромбоцитов. В связи с этим, представляется целесообразным применение у больных с МС блокаторов ГМК — КОА редуктазы — статинов [7].

Цель работы: исследовать возможность коррекции нарушений липидного спектра крови и внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных АГ с МС симвастатином.

Материал и методы

Под наблюдением находились 19 больных АГ 1-3 степени, риск 3-4, в том числе — 5 мужчин и 14 женщин среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ, 1999). Коррекция АГ у больных производилась ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл и капотен) в общепринятых дозах. У больных отмечался кластер метаболического синдрома, включающий АГ, НТГ, гиперлипидемию 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 составил 21 здоровый че-

ловек аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопroteидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом (набором фирмы “Витал Диагностикум”), общие липиды (ОЛ) набором фирмы “Лахема”, АО, БРНО Чешской республики, ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et. al. [12], ХС ЛПОНП — по формуле (содержание ТГ/5). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора [5]. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейским обществом по изучению атеросклероза и Европейскими обществами кардиологов и гипертензии [11, 13, 14]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [2], ТБК-активных продуктов (набором фирмы ООО “Агат-Мед”) и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [1], внутритромбоцитарное ПОЛ — по концентрации АГП [2], базального и стимулированного тромбином уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [15], в модификации [6]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [9]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум” и фосфолипидов по фосфору [5]. Исследовались активность и время образования тромбопластина [11]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также актив-

Таблица 1

Динамика биохимических показателей плазмы крови больных АГ с МС на фоне лечения симвастатином

Параметры	Симвастатин, n = 19, M±m					Контроль, n = 21, M±m	p
	Исходные значения	4 нед.	p ₁	4 нед. после отмены	p ₁		
ОХС, ммоль/л	6,0±0,009	5,7±0,01	<0,01	6,0±0,01	нд	4,8±0,02	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20±0,004	1,27±0,004	<0,01	1,22±0,01	нд	1,62±0,004	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,77±0,01	3,98±0,01	<0,01	4,27±0,01	нд	2,82±0,02	<0,01
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,51±0,002	0,50±0,002	<0,01	0,52±0,003	нд	0,35±0,003	<0,01
ТГ, ммоль/л	2,58±0,01	2,50±0,01	<0,01	2,59±0,01	нд	1,7±0,01	<0,01
ОЛ, ммоль/л	9,1±0,32	7,9±0,03	<0,01	8,6±0,04	нд	5,7±0,04	<0,01
ОФЛ, ммоль/л	1,50±0,01	1,84±0,02	<0,01	1,49±0,01	нд	3,55±0,02	<0,01
ОХС/ОФЛ плазмы	4,13±0,02	3,24±0,03	<0,01	4,14±0,03	нд	1,35±0,02	<0,01
Коэффициент атерогенности плазмы	3,72±0,01	3,13±0,02	<0,01	3,50±0,03	нд	1,74±0,03	<0,01
АГП плазмы, Д233/1 мл	3,11±0,01	2,86±0,02	<0,01	3,04±0,02	нд	1,44±0,006	<0,01
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,05±0,02	4,90±0,02	<0,01	5,08±0,02	нд	3,50±0,03	<0,01
Антиокислительный потенциал плазмы, %	22,7±0,07	24,6±0,11	<0,01	22,9±0,11	нд	32,5±0,13	<0,01

Примечание: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ – достоверность изменений показателей в группе больных, нд – данные недостоверны.

ности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. с регистрацией агрегации тромбоцитов на ФЕКе [4]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева [3]. Морфологическая внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ) определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт. [10]. 19 пациентам назначался симвастатин (в дозе 5 мг. на ночь в течение 1 мес. В конце 4-недельного курса лечения производилась отмена препарата с повторным обследованием пациентов через 1 мес. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента и корреляционного анализа.

Результаты

Применение симвастатина у больных АГ с МС в течение 1 мес не сопровождалось достоверной динамикой антропометрических показателей, что свидетельствует о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния симвастатина на жировые депо. У больных была выявлена гиперлипидемия II б типа и активация СРО липидов плазмы (табл. 1). Симвастатин способствовал снижению в крови ОЛ – 7,9±0,03 г/л, холестерина и триглицеридов (5,7±0,01 ммоль/л и 2,50±0,01 ммоль/л, соответственно), уменьшению концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП (3,98±0,01 ммоль/л и 0,50±0,002 ммоль/л, соответственно) и повышению содержания ХС ЛПВП и ОФЛ (1,27±0,004 ммоль/л и 1,84±0,02 ммоль/л, соответственно). Отмечалась также положительная динамика градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы, что свидетельствовало об оптимизации липидного обмена.

К исходу 4-недельного курса терапии отмечено увеличение АОА плазмы (24,6±0,11%) и снижение перекисидации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ – АГП снизился до 2,86±0,02 Д233 /1 мл. Содержание вторичных продуктов СРО липидов – ТБК-активных соединений также подверглось положительной динамике (4,90±0,02 мкмоль/л).

У больных на фоне лечения выявлена положительная динамика липидного состава тромбоцитов и, в частности, снижение уровня ХС в мембранах (0,89±0,001 мкмоль/10⁹ тр.), повышение ОФЛ (0,38±0,001 мкмоль/10⁹ тр.), снижение градиента ХС/ОФЛ мембран тромбоцитов (2,34±0,008).

Корреляционный анализ выявил прямую связь средней силы (r = 0,51, t = 3,40) между уровнем ОХС плазмы и ХС мембран тромбоцитов (r = 0,60, t = 3,80).

Симвастатин повышал антиоксидантную активность тромбоцитов больных и активность каталазы (6100,0±30,9 МЕ/10⁹ тр.) и СОД (1170,0±2,6 МЕ/10⁹ тр.), ингибировал активированное внутритромбоцитарное ПОЛ, снижал содержание АГП в тромбоцитах, уменьшал базальный и стимулированный уровни МДА (1,18±0,002 нмоль/10⁹ тр. и 8,20±0,03 нмоль/10⁹ тр., соответственно), а также выделение тромбоцитами МДА (7,02±0,04 нмоль/10⁹ тр.) в результате понижения интенсивности метаболизма арахидоновой кислоты.

У больных отмечалось усиление тромбопластинообразования. Время синтеза активного тромбопластина составляло 2,9±0,009 мин, а его активность – 10,6 с. В группе сравнения аналогичные показатели были равны 2,5±0,007 мин. и 13,0±0,007 с, соответственно. В результате терапии больных симвастатином удалось снизить активность тромбопластина (11,0±0,05 с).

Таблица 2

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ с МС на фоне лечения симвастатином

Параметры ВАТ	Симвастатин, n = 19, M±m					Контроль, n = 21, M±m	p
	Исходные значения	4 нед.	p ₁	4 нед после отмены	p ₁		
Дискоциты, %	55,0±0,24	62,0±0,24	<0,01	54,0±0,25	нд	84,0±0,10	<0,01
Диско-эхиноциты, %	27,2±0,22	22,8±0,21	<0,01	27,3±0,21	нд	11,4±0,10	<0,01
Сфероциты, %	13,3±0,06	11,1±0,23	<0,01	14,3±0,17	нд	2,4±0,03	<0,01
Сферо-эхиноциты, %	3,4±0,06	2,9±0,06	<0,01	3,2±0,06	нд	1,8±0,04	<0,01
Биполярные формы, %	1,4±0,02	1,1±0,02	<0,01	1,4±0,03	нд	0,4±0,01	<0,01
Сумма активных форм, %	45,0±0,24	38,0±0,24	<0,01	46,0±0,25	нд	16,0±0,10	<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах, %	11,4±0,10	9,6±0,07	<0,01	11,5±0,09	нд	6,6±0,03	<0,01
Число малых агрегатов по 2-3 тромб.	14,0±0,21	10,0±0,24	<0,01	14,0±0,24	нд	3,2±0,01	<0,01
Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб.	4,0±0,06	3,0±0,06	<0,01	4,0±0,07	нд	0,16±0,002	<0,01

Примечание: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ – достоверность изменений показателей в группе больных, нд – данные недостоверны.

На фоне лечения больных симвастатином отмечалась положительная динамика внутрисосудистой активности тромбоцитов, при этом их количество и ретрактильная функция не изменились. Укороченная длительность кровотока у них в исходном состоянии (80,0±0,30 с, в контроле – 139,0±1,5 с) претерпела положительную динамику и составила через 1 мес 91,0±0,35 с (p<0,01).

Коррекция синтеза холестерина у больных с помощью симвастатина способствовала снижению интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Уменьшение тромбоксанообразования в простой переносной пробе наступало в результате снижения активности ключевых ферментов обмена АА в тромбоцитах (циклооксигеназы – до 84,7±0,10% и тромбоксансинтазы – до 77,4±0,21%). В контроле аналогичные показатели составили 67,9±0,13% и 57,4±0,17%, соответственно.

Вероятно, снижение холестеринемии и ХС в мембранах тромбоцитов, а также уменьшение их активности вызывает понижение генерации тромбопластина в сосудистом русле больных и уменьшает активность плазменного гемостаза, нивелируя риск тромбоцических осложнений.

Коррекция симвастатином обмена липидов и тромбоцитарных нарушений у больных способствовала оптимизации внутрисосудистой активации тромбоцитов (ВАТ) (табл. 2). Так, в частности отмечалось увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активированных тромбоцитов (38,0±0,24%) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до 10,0±0,24%, средних и больших агрегатов – до 3,0±0,06%, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты – 9,6±0,07%. Эти данные свидетельствуют о положительном влия-

нии симвастатина на микроциркуляцию у больных АГ с МС.

Корреляционный анализ выявил прямую связь средней силы между содержанием ХС в мембранах тромбоцитов и суммой активных форм тромбоцитов в кровотоке больных (r = 0,72, t = 5,47), уровнем в тромбоцитах базального МДА (r = 0,47, t = 5,21), АГП (r = 0,54, t = 4,92) и тромбоксанообразованием в простой пробе переноса (r = 0,67, t = 6,30) и обратную связь средней силы с активностью в кровяных пластинках каталазы (r = -0,55, t = 4,77) и СОД (r = -0,60, t = 5,12). После проведенного курса лечения симвастатином выявленные корреляционные связи сохранили силу и направленность. Через 4 нед. после отмены симвастатина антропометрические параметры не изменились, а биохимические и гематологические показатели восстанавливались на исходном уровне.

Обсуждение

Симвастатин снижает гиперлипидемию и гиперхолестеринемию, подавляет синтез эндогенного холестерина у больных АГ с МС, однако он не влияет на антропометрические характеристики, т.е. жировые депо. Следовательно, для уменьшения массы тела и коррекции гиперлипидемии назначение симвастатина должно сочетаться с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками.

Снижение синтеза холестерина способствует ингибированию СРО в плазме и уменьшению риска тромбоцических осложнений. Снижение уровня холестерина в крови сопровождается уменьшением содержания ХС в мембранах кровяных пластинок и ПОЛ в тромбоцитах за счет активации антиоксидантной системы. Ослабление метаболизма фосфолипидов мембран и тромбоксанообразования обусловлено коррекцией симвастатином дислипидемии и уменьшением его включения в тромбоцитарные мембраны. Основным механизмом этого является снижение ак-

тивности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах и снижение образования в них тромбоксана, что, вероятно, способствует антитромботическому эффекту симвастатина.

Улучшение показателей ВАТ у больных на фоне приема симвастатина говорит о положительном его влиянии на тромбоцитарный гемостаз в результате подавления дислипидемии, уменьшения интенсивности ПОЛ в плазме и тромбоцитах и снижения жесткости их мембран. Иными словами, симвастатин способен корригировать состояние первичного гемостаза. Снижение тромбопластинообразования и увеличение времени его генерации обусловлено понижением агрегирующей активности тромбоцитов.

Корреляционный анализ выявил тесные взаимосвязи между содержанием ХС в плазме и тромбоцитах. Высокий уровень ХС в кровяных пластинках способствовал усилению ВАТ путем подавления антиоксидантной защиты тромбоцитов, активации в них ПОЛ и тромбоксанообразования. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия симвастатина уменьшение ВАТ достигалось оптимизацией липидного спектра крови. Снижение ВАТ под влиянием симвас-

татаина говорит о целесообразности его применения у больных АГ с МС с целью профилактики тромботических осложнений. Учитывая постепенное угасание положительных эффектов симвастатина на тромбоцитарный гемостаз больных АГ с МС после его отмены, терапия статинами должна быть длительной. Для снижения массы тела у данной категории больных симвастатин необходимо сочетать с гипокалорийной диетой и дозированными физическими нагрузками.

Заключение

Назначение симвастатина больным артериальной гипертензией с метаболическим синдромом корригирует дислипидотемию, синдром пероксидации и оптимизирует тромбоцитарный гемостаз. Симвастатин ингибирует повышенную активность тромбоцитов *in vivo*. Для стабилизации этих результатов применение симвастатина должно быть продолжительным. С целью снижения массы тела и ослабления инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом необходимо сочетать применение симвастатина с немедикаментозными средствами.

Литература

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000. — 167 с.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. 1983. - №3. — С.33-36.
3. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.: 1999. — 117 с.
4. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клиничко-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями // СПб.: 1992. — 25с.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск "Беларусь" — 1982.
6. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз/ Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1979; 5: 414-417.
7. Лякишев А.А. Лечение гиперлипидемий. // Сердце. 2002. — Т.1, №3. — с.113-118.
8. 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: 19-23.
9. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. — 1991. - №10. — С.9-13.
10. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике// Клинич. и лабор. диагностика. 1997.- № 2. —с. 23-35.
11. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years //Eur. Heart J. 1998.- Vol. 19.-P. 3-11.
12. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge// Clinical Chem. 1972.- Vol. 18. —P. 499-502.
13. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // European Heart Journal. 1994.- Vol.15.- P. 1300-1331.
14. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults// Arch intern. Med. 1988.-Vol.148.-P. 36-69.
15. Schmith J.B., Ingberman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin, production by human platelet // J.Lab. Clin. Med.1976.-Vol.88.-№1.- P.167-172.

Abstract

Simvastatin treatment in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS) corrects dyslipoproteinaemia, peroxidation syndrome, and optimizes platelet homeostasis. Simvastatin inhibits increased intravascular platelet activity in vivo. For stable correction of metabolism and platelet homeostasis in patients with AH and MS, simvastatin therapy should be long-term. To reduce body weight and insulin resistance in patients with AH and MS, simvastatin could be combined with lifestyle modification.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, platelets, simvastatin.

Поступила 5/07-2004