

РАЗДЕЛ II. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

УДК 612.111.6:616.12-008.331:616.153.915-085

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ
НА ФОНЕ ЛОВАСТАТИНА

И.Н. Медведев, И.А. Скорятин,

Курский институт социального образования (филиал) Российского государственного социального университета

Медведев Илья Николаевич – e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Цель работы – исследовать возможности влияния нарушений реологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией с помощью ингибитора гидроксиметилглутарил коэнзим А-редуктазы – Ловастатина. Под наблюдением находились 29 больных АГ 1–2-й степени с дислипидемией IIb типа, риск 3, среднего возраста (53,1±2,3 года). Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Оценивались биохимические показатели плазмы и эритроцитов, эритроцитарная цитоархитектоника и способность к агрегации. С целью коррекции дислипидемии всем больным назначался препарат «Ловастатин» в дозе 20 мг на ночь на фоне постоянного приема больными эналаприла 10 мг 2 раза в сутки. Определение клинических и лабораторных показателей проводилось в начале лечения, через 4, 16 и 52 недели терапии. Статистическая обработка полученных результатов велась t-критерием Стьюдента. Применение ловастатина у больных артериальной гипертензией с дислипидемией в течение 1 года достоверно понижает активность перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов и их агрегационную активность, повышая деформируемость красных кровяных телец, но не позволяя, однако, достичь уровня контроля.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, агрегация, эритроциты, цитоархитектоника эритроцитов, Ловастатин.

The work purpose – to investigate possibilities of influence of infringements of rheological properties erythrocyte at sick of an arterial hypertension with dyslipidemia by means of an inhibitor gidroksi-metilglutaril A-reductases – lovaststin. Under supervision were 29 sick АГ 1-2 degrees with dyslipidemia IIb type, risk 3, middle age (53,1±2,3 year). The control group was made by 26 healthy people of similar age. Biochemical indicators of plasma and erythrocyte, the form erythrocyte and ability to aggregation were estimated. For the purpose of correction dyslipidemia all patient appointed a preparation lovastatin in a dose of 20 mg to night against constant reception by patients Enalapril 10mg 2 times a day. Definition of clinical and laboratory indicators it was spent in an initiation of treatment, in 4, 16 and 52 weeks of therapy. Statistical processing of the received results was conducted by t-criterion of Stjudenta. Application lovastatin at sick of an arterial hypertension with dyslipidemia within 1 year authentically lowers activity oxidations of lipids in membranes erythrocyte and them aggregation activity, raising deformability of red blood little bodies, but, without allowing to reach control level, however.

Key words: an arterial hypertension, dyslipidemia, aggregation, erythrocyte, deformation erythrocyte, Lovaststin.

В настоящее время в России 23–30% населения страдает артериальной гипертензией (АГ) – заболеванием, которое является одним из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда, и ведущей причиной сосудистых заболеваний мозга, в том числе инсульта [1]. В последние годы АГ все чаще сочетается с дислипидемией (ДЛП) [2, 3], что значительно повышает риск тромботических осложнений, так как оба эти заболевания существенно ухудшают реологические свойства крови [1, 4].

Важная роль в ухудшении реологических параметров крови принадлежит изменению свойств наиболее многочисленной популяции клеток крови – эритроцитов, составляющих 98% от общего объема ее форменных элементов [5]. Замечено, что при АГ с ДЛП отмечается перегруженность мембран эритроцитов холестерином, сочетающаяся с активацией в них перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушающие деформируемость и повышающие их агрегационную активность и тем самым изменяющие

их реологические свойства крови [1]. В то же время остаются мало изученными различные аспекты реологических особенностей эритроцитов у больных АГ с ДЛП, в том числе на фоне гиполипидемических препаратов, принимать которые данная категория пациентов вынуждена длительно. В этой связи представляется актуальным исследование влияния на реологические свойства крови наиболее распространенных в России статинов, и в частности Ловастатина.

Цель работы – исследовать возможности влияния нарушений реологических свойств эритроцитов у больных АГ с дислипидемией с помощью ингибитора гидроксиметилглутарил коэнзим А-редуктазы – Ловастатина.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 29 больных АГ 1–2-й степени с дислипидемией IIb типа, риск 3 (критерии ДАГЗ (2008), среднего возраста (53,1±2,3 года). Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста.

Содержание общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) оценивали энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум». Холестерин ЛПВП определяли набором фирмы ООО «Ольвекс Диагностикум» энзиматическим колориметрическим методом.

Общие липиды оценивали набором фирмы «Лаксема» (Чешская Республика). Нормой считалась концентрация их от 4,0 до 8,0 г/л. Общие фосфолипиды сыворотки (ОФЛ) крови оценивали по содержанию в них фосфора (Колб В.Г., Камышников В.С., 1982), с последующим установлением соотношения в плазме ОХС/ОФЛ. Уровни ХС ЛПНП рассчитывали по формуле (W. Friedwald et al., 1972) [6]. Содержание ХС ЛПОНП устанавливали по формуле (содержание ТГ/2,2). Полученные показатели общего ХС и ХС ЛПНП рассматривали как нормальные, пограничные или высокие в соответствии с Российскими рекомендациями, разработанными Комитетом экспертов ВНОК, секция атеросклероза (2007). Для выявления ДЛП были использованы следующие критерии: общий ХС выше 5,0 ммоль/л, ТГ выше 1,7 ммоль/л и ХС ЛПНП выше 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л. Коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. За норму принимались значения ниже 3. Типирование ДЛП производилось по классификации D. Fredrickson и соавт. (1967) с дополнениями комитета экспертов ВОЗ.

Активность перекисного окисления липидов в плазме оценивали по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК) – активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) [7]. Для оценки антиокислительного потенциала жидкой части крови определяли ее антиокислительную активность по Волчегорскому И.А. и соавт. (2000) [8].

В отмытых и ресуспендированных эритроцитах количественно оценены уровни холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и общих фосфолипидов по содержанию в них фосфора [9] с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ.

Состояние внутриэритроцитарного ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты в отмытых и ресуспендированных эритроцитах по Кубатиеву А.А., Андрееву С.В. (1979) [10] и содержанию ацилгидроперекисей [7]. Активность внутриэритроцитарных антиоксидантных ферментов устанавливали для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [11].

Количественная оценка содержания и соотношения патологических и нормальных форм эритроцитов проводилась с использованием световой фазово-контрастной микроскопии клеток. Производился расчет индекса трансформации (ИТ), индекса обратимой трансформации (ИОТ), индекса необратимой трансформации (ИНОТ), индекса обратимости (ИО) [5].

Агрегацию эритроцитов определяли с помощью светового микроскопа, путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов во взвеси отмытых эритроцитов в плазме крови. Производилось вычисление среднего размера агрегата (СРА), показателя агрегации (ПА), процента неагрегированных эритроцитов (ПНА). В качестве показателя деформируемости эритроцитов использовался индекс ригидности (ИР) [5].

С целью коррекции дислипидемии всем больным назначался препарат «Ловастатин» (Холетар, КРКА, Словения) в дозе 20 мг на ночь. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 16 и 52 недели терапии. Гиполипидемическая терапия проводилась на фоне постоянного приема больными эналаприла 10 мг 2 раза в сутки. Статистическая обработка полученных результатов велась t-критерием Стьюдента [12].

Результаты исследования

В результате лечения Ловастатином у больных АГ с дислипидемией отмечена положительная динамика активности липидного спектра крови и ПОЛ плазмы. Уже через 4 недели применения Ловастатина у пациентов выявлено достоверное снижение дислипидемии, нарастающее по мере продолжения терапии, сопровождаясь постепенным снижением интенсивности ПОЛ плазмы. Так, к году лечения Ловастатином у больных АГ с дислипидемией ОХС плазмы составил $5,2 \pm 0,06$ ммоль/л, ТГ $2,46 \pm 0,04$ ммоль/л. При этом ХС ЛПНП и ХС ЛПВП составили $2,94 \pm 0,02$ ммоль/л и $1,35 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно. В результате проведенной терапии было достигнуто усиление антиоксидантного потенциала плазмы на 1,3% при снижении выраженности пероксидации липидов в жидкой части крови – АГП плазмы до $2,83 \pm 0,01$ Д₂₃₃/1 мл, ТБК-активных соединений до $4,78 \pm 0,13$ Д₂₃₃/1 мл.

Содержание ХС и ОФЛ в мембранах красных кровяных телец уже через 4 недели лечения Ловастатином испытало позитивную динамику, составив $1,30 \pm 0,013$ мкмоль/10¹² эр., $0,57 \pm 0,021$ мкмоль/10¹² эр., соответственно, обусловив снижение градиента ХС/ОФЛ мембран эритроцитов на 3,6%. Продолжение терапии Ловастатином вызвало дополнительные позитивные изменения уровня липидов при достижении через 16 нед. терапии величины градиента ХС/ОФЛ эритроцитов $2,14 \pm 0,015$. Дальнейший прием препарата вызвал у больных к году наблюдения дополнительную достоверную динамику липидного градиента в эритроцитах с тенденцией его приближения к уровню контроля.

Уже через 4 нед. лечения активность каталазы и СОД эритроцитов достоверно усилились на 2,4% и 1,5%, соответственно, способствуя снижению содержания АГП и базального уровня МДА до $4,48 \pm 0,10$ Д₂₃₃/10¹² эр., $1,66 \pm 0,08$ нмоль/10¹² эр. соответственно. Продолжение терапии больных Ловастатином усилило активность СОД и каталазы, обеспечив снижение ПОЛ в эритроцитах. В результате 16 недель приема Ловастатина содержание первичных продуктов ПОЛ – АГП составило $4,43 \pm 0,19$ Д₂₃₃/10⁹ эр., а вторичных – базального МДА – $1,61 \pm 0,13$ нмоль/10⁹ эр. За 52 недели лечения Ловастатином у пациентов было достигнуто дополнительное достоверное снижение уровня АГП до $4,09 \pm 0,05$ Д₂₃₃/10⁹ эр. и базальный МДА до $1,39 \pm 0,11$ нмоль/10⁹ эр. на фоне значимой активации антиоксидантной защиты эритроцитов (СОД – $1892,0 \pm 6,59 \pm 0,04$ Д₂₃₃/1 мл эр. и каталаза $9790,0 \pm 19,1$ Д₂₃₃/1 мл).

В результате лечения ловастатином в кровотоке больных АГ с дислипидемией выявлен рост содержания дискоидных эритроцитов (таблица 1). Так, уже к 16 нед. наблюдения уровень дискоидов у них возрос с $68,3 \pm 0,25\%$ в исходе, до $71,4 \pm 0,24\%$ и дополнительно повышаясь до $79,5 \pm 0,20\%$ к году лечения. Терапия Ловастатином обеспечивала постепенное снижение суммарного количества обратимо и необ-

ратимо измененных форм эритроцитов, не позволяя однако достигнуть значений, характерных для группы контроля даже к 1-му году наблюдения. В результате этого ИТ испытывал постепенное снижение, достигнув к году терапии $0,26 \pm 0,020$. За счет зарегистрированного снижения в крови уровня обратимо измененных эритроцитов у пациентов развивалось понижение ИОТ: к 16 нед. до $0,40 \pm 0,012$ и к 52 нед. – до $0,26 \pm 0,020$. Уменьшение в крови количества необратимо измененных эритроцитов вызвало достоверный рост ИНОТ к 52 нед. лечения до $0,10 \pm 0,013$. В результате проведенной терапии у пациентов зарегистрирован стабильный рост ИО, величина которого к году наблюдения достигла $1,70 \pm 0,12\%$ вследствие понижения числа обратимо измененных эритроцитов и уменьшения удельного веса необратимо измененных их разновидностей.

ТАБЛИЦА 1.
Цитоархитектоника эритроцитов у больных на фоне Ловастатина

Показатели	ловастатин, n=29, M±m				Контроль, n=26,
	исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
Дискоциты, %	68,3±0,20	69,9±0,11 p1<0,05	71,4±0,08 p1<0,05	79,5±0,14 p1<0,01	82,2±0,27 p<0,01
Обратимо изм. эритроциты, %	17,9±0,12	17,5±0,06 p1<0,05	16,8±0,17 p1<0,05	12,9±0,20 p1<0,01	11,4±0,20 p<0,01
Необратимо изм. эритроциты, %	13,8 ±0,17	12,6±0,04 p1<0,05	11,8±0,11 p1<0,05	7,6±0,28 p1<0,01	6,4±0,12 p<0,01
Индекс трансформации	0,46±0,020	0,43±0,005 p1<0,05	0,40±0,012 p1<0,05	0,26±0,020 p1<0,01	0,22±0,011 p<0,01
Индекс обратимой трансформации	0,26±0,010	0,25±0,032	0,24 ±0,019 p1<0,05	0,16±0,014 p1<0,01	0,14±0,010 p<0,01
Индекс необратимой трансформации	0,20±0,004	0,18±0,005	0,17±0,006 p1<0,05	0,10±0,013 p1<0,01	0,08±0,001 p<0,01
Индекс обратимости	1,30±0,11	1,39±0,08 p1<0,05	1,42±0,04 p1<0,05	1,70±0,12 p1<0,01	1,78±0,004 p<0,01

Условные обозначения: p – достоверность различий исходных значений у больных и контроля, p1 – достоверность динамики показателей больных на фоне лечения. В последующей таблице обозначения сходные.

ТАБЛИЦА 2.
Агрегация эритроцитов у больных на фоне Ловастатина

Показатели	Ловастатин, n=29, M±m				Контроль, n=26,
	исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
Сумма всех эритроцитов в агрегате	69,1±0,13	67,5±0,12 p1<0,05	64,2±0,10 p1<0,01	48,0±0,07 p1<0,01	41,9±0,10 p<0,01
Количество агрегатов	13,2±0,19	12,9±0,10 p1<0,05	12,4±0,09 p1<0,05	9,7±0,02 p1<0,01	9,0±0,06 p<0,01
Количество свободных эритроцитов	152,0±2,64	155,6±1,90 p1<0,05	162,6±0,36 p1<0,01	198,1±0,42 p1<0,01	240,0±0,23 p<0,01
Показатель агрегации	1,34±0,13	1,34±0,14	1,30±0,08 p1<0,05	1,18±0,04 p1<0,01	1,13±0,15 p<0,01
Процент не агрегированных эритроцитов	68,9±0,08	69,1 ±0,16 p1<0,05	71,6±0,11 p1<0,05	80,6±0,08 p1<0,01	85,0±0,17 p<0,01
Средний размер агрегата, клеток	5,2±0,06	5,4±0,04 p1<0,05	5,2±0,07 p1<0,05	4,9±0,14 p1<0,01	4,7±0,09 p<0,01

Уже через 4 недели терапии выявлено достоверное снижение суммы эритроцитов в агрегате и количества агрегатов при нарастании величины свободно лежащих эритроцитов. Найденные изменения агрегационных свойств эритроцитов сопровождалось понижением СРА, составившим к 52 неделям терапии $4,9 \pm 0,14$ клеток (таблица 2). В течение всего срока наблюдения отмечена положительная динамика ПА (к году лечения $1,18 \pm 0,04$), сопровождаемая достоверным

снижением ПНА, составившим к концу наблюдения $80,6 \pm 0,16\%$.

Таким образом, у больных АГ с дислипидемией, принимающих Ловастатин, отмечается достоверное улучшение биохимических и функциональных свойств эритроцитов, максимально выраженное к 52 нед. терапии, не позволяющее, однако, достигать показателей, характерных для группы контроля.

Обсуждение

Развитие АГ с дислипидемией сопровождается структурными изменениями мембран клеток крови в том числе эритроцитов, что вызывает изменения их агрегационной активности, являющиеся важнейшей причиной ухудшения микроциркуляции [6, 7, 8], нарастание атерогенного холестерина в крови у больных АГ с дислипидемией и гемодинамические нарушения приводят к ослаблению АОА с активацией ПОЛ в жидкой части крови. Продукты ПОЛ оказывают дестабилизирующее воздействие на структурно-функциональное состояние эритроцитов, способствуя модификации их мембран. Структурные изменения мембран эритроцитов обуславливают угнетение в них антиоксидантных ферментов и дополнительное накопление продуктов ПОЛ. Перегруженность мембран красных кровяных пластинок ХС и активация процессов пероксидации неизбежно ведет к ухудшению их реологических и функциональных свойств [7, 8], во многом за счет наблюдаемого повышения содержания обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов на фоне снижения дискоцитов и нарастания их способности к агрегатообразованию. Возникающие ухудшения реологических свойств крови создают условия для развития расстройств микроциркуляции, увеличивая, тем самым, риск сердечно-сосудистых катастроф.

Выявлено, что прием Ловастатина, обеспечивая оптимизацию липидного состава крови, способен вызывать положительные изменения и в липидном составе мембран эритроцитов, улучшая их реологические свойства. На фоне лечения Ловастатином отмечен рост антиоксидантной защиты плазмы крови, эритроцитов с ослаблением в них ПОЛ. В результате проведенной терапии достигнута оптимизация цитоархитектоники эритроцитов со снижением в кровотоке содержания их активированных форм при невозможности полной нормализации данных показателей. Агрегационная способность эритроцитов снизилась, но так же не достигла контрольных значений, что указывало на сохранение повышенного риска тромбообразования.

Таким образом, применение Ловастатина у больных АГ с дислипидемией в течение 1 года достоверно понижает активность ПОЛ в мембранах эритроцитов и их агрегационную активность, повышая деформируемость красных кровяных телец, но не позволяя учитываемым показателям достичь уровня контроля.

Выводы

1. Применение Ловастатина у больных артериальной гипертензией с дислипидемией в течение 52 недель способно оптимизировать липидный состав и уровень ПОЛ плазмы и эритроцитов.

2. Назначение Ловастатина лицам, страдающим АГ с дислипидемией, улучшает цитоархитектонику эритроцитов, снижая склонность их к агрегации, но не позволяет добиться их нормализации в течение года терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Готто А.М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Рус. мед. жур. 2006. № 14, 17. С. 18-23.
2. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз. Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1979. № 5. С. 414-417.
3. Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Кумова Т.А., Гамolina О.В., Скорятina И.А., Фадеева Т.С. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях. Российский кардиологический журнал. 2009. № 5. С. 42-45.
4. Назаров С.Б. Закономерности развития эритрона белых крыс в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе: автореферат на звание д-ра мед. наук. М. 1995. 47 с.
5. Fridwald W.T., Levy R.T., Fredrichson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 1972. № 18. P. 499-502.
6. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983. № 3. С. 33-36.
7. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000. 167 с.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: «Беларусь», 1982. 367 с.
9. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз. Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1979. № 5. С. 414-417.
10. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Лаб. дело. 1991. № 10. С. 9-13.
11. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В., Горшкова Т.В., Петунина Н.А., Оль Т.Л., Прохуровская М.А., Шубин С.И. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев: Куйбышевское книжное издательство, 1982. 46 с.