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

И.Н. Медведев, И.А. Скорятин

Кафедра адаптивной физической культуры и спорта
Курский институт социального образования (филиал) РГСУ
ул. Пирогова, 12б, Курск, Россия, 305035

Исследовали возможности влияния ингибитора гидроксигидрокси-метилглутарил коэнзим А-редуктазы — симвастатина на реологические свойства эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. Применение симвастатина у больных артериальной гипертензией с дислипидемией в течение 1 года нормализует липидный состав и уровень ПОЛ плазмы и эритроцитов. В результате 52-недельной терапии симвастатином у пациентов, страдающих АГ с дислипидемией, улучшается цитоархитектоника эритроцитов и их агрегационная активность, достигая уровня нормы.

Ключевые слова: эритроциты, реология крови, артериальная гипертензия, дислипидемия и симвастатин.

Возрастающая заболеваемость, ранняя инвалидизация и высокая смертность от болезней системы кровообращения в экономически развитых странах в последние годы приобрели первостепенное медицинское и социальное значения [4]. В ряду сердечно-сосудистых заболеваний артериальной гипертензии (АГ) принадлежит особое место, так как она часто становится инициатором прогрессирования и осложненного течения атеросклероза и в том числе его клинических проявлений — инфаркта миокарда, сосудистых заболеваний мозга [3]. Это отягощается тем, что АГ все чаще сочетается с дислипидемией (ДЛП) [4], значительно повышая риск развития тромботических осложнений, так как оба эти заболевания в отдельности, и тем более в сочетании, существенно ухудшают реологические свойства крови [5, 9].

АГ с ДЛП вызывают функционально-структурные изменения эритроцитов [8], определяющие динамику организации мембран красных кровяных клеток, влияя на их деформируемость и агрегационную активность. Нарастание в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) могут вызывать нежелательные модификации эритроцитов, вызывая склонность к тромбообразованию [7, 10].

В то же время гемореология крови при АГ с дислипидемией (особенно на фоне гиполипидемических препаратов, принимать которые данная категория пациентов вынуждена длительное время) изучена недостаточно. В этой связи актуально исследование влияния на реологические свойства крови наиболее распространенных в России статинов, и в частности симвастатина.

Цель работы — исследовать возможности влияния ингибитора гидроксигидрокси-метилглутарил коэнзим А-редуктазы — симвастатина на реологические свойства эритроцитов у больных АГ с дислипидемией.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 34 больных АГ 1—2-й степени с дислипидемией II б типа, риск 3 (критерии ДАГЗ (2008), среднего возраста ($52,8 \pm 1,7$ 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 «Лахема», Республики Чехословакия. Нормой считалась концентрация их от 4,0 до 8,0 г/л. Общие фосфолипиды (ОФЛ) сыворотки крови оценивали по содержанию в них фосфора (В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1982), с последующим установлением соотношения в плазме ОХС/ОФЛ. Уровни ХС ЛПНП рассчитывали по формуле (W. Friedwald et al., 1972). 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 ПОЛ в плазме оценивали по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) (В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная, 1983). Для оценки антиокислительного потенциала жидкой части крови определяли ее антиокислительную активность по И.А. Волчегорскому и соавт. (2000).

В отмытых и ресуспендированных эритроцитах количественно оценены уровни холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и общих фосфолипидов по содержанию в них фосфора (В.Г. Колб, 1982) 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 А.А. Кубатиеву, С.В. Андрееву (1979) и содержанию ацилгидроперекисей (В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная, 1983). Активность внутриэритроцитарных антиоксидантных ферментов устанавливали для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) (С.И. Чевари др., 1991).

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) (С.Б. Назаров, 1995).

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) (С.Б. Назаров, 1995).

С целью коррекции дислипидемии всем больным назначался препарат симвастатин (Симвастол, Гедеон Рихтер — Венгрия) в дозе 10 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 [11].

Результаты исследования. Применение симвастатина у больных АГ с дислипидемией способствовало выраженной оптимизации липидного спектра крови и ПОЛ плазмы. К исходу 4-недельного курса терапии симвастином отмечена достоверное снижение проявлений дислипидемии в крови и интенсивности ПОЛ плазмы. Через 16 недель лечения данные показатели приблизились к уровню группы контроля, сохраняясь на достигнутом уровне как минимум до конца наблюдения. Так, к 52-й неделе терапии уровни ОХС и ТГ составили $4,8 \pm 0,08$ ммоль/л и $1,6 \pm 0,07$ ммоль/л, соответственно. Показатели ХС ЛПНП и ХС ЛПВП к 52 нед. терапии также соответствовали нормативному уровню ($2,44 \pm 0,05$ ммоль/л и $1,60 \pm 0,04$ ммоль/л, соответственно). К году наблюдения содержание АГП снизилось до $1,40 \pm 0,05$ Д₂₃₃/1мл; содержание вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов — ТБК-активных соединений также поверглось достоверной положительной динамике ($,55 \pm 0,11$ мкмоль/л).

Уже через 4 недели лечения симвастином в мембранах красных кровяных телец отмечено снижение уровня ХС до $1,28 \pm 0,011$ мкмоль/ 10^{12} эр. и повышение ОФЛ до $0,58 \pm 0,019$ мкмоль/ 10^{12} эр. Градиент ХС/ОФЛ мембран эритроцитов также подвергся значимой положительной динамике до конца наблюдения.

Кроме того, за 4 недели лечения активность каталазы и СОД эритроцитов достоверно усилились, вызывая снижения в них АГП и базального МДА. Продолжение терапии симвастином вызвало дальнейшее понижение уровня ПОЛ на фоне усиления антиоксидантной защиты эритроцитов.

Через 16 недель приема больными симвастатина содержание первичных продуктов ПОЛ — АГП достигло $4,40 \pm 0,21$ Д₂₃₃/ 10^9 эр., а вторичных — базальный МДА — $1,49 \pm 0,12$ нмоль/ 10^{12} эр., сохраняясь на достигнутом уровне до конца наблюдения.

Терапия симвастином больных АГ с дислипидемией вызвала неуклонный рост в потоке крови процентного содержания дискоцитов (табл. 1). Так, через 16 недель лечения их уровень составил $72,6 \pm 0,21\%$, а к 52-й неделе достиг значений нормы ($82,3 \pm 0,18\%$).

Суммарное количество обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов в результате лечения снизилось до минимальных значений к году лечения: $11,3 \pm 0,21\%$ и $6,4 \pm 0,25\%$, соответственно. Также у пациентов, принимавших симвастатин, выявлено снижение ИТ, достигшего уровня контроля к концу наблюдения ($0,22 \pm 0,019$). Динамика содержания обратимо измененных эритроцитов у больных АГ с дислипидемией определила снижение ИОТ, составившее к 16-й неделе терапии $0,23 \pm 0,017$, а к 52-й неделе — $0,14 \pm 0,013$. Применение симвастатина обеспечивало нормализацию ИНОТ к 52-й неделе лечения. При этом у больных АГ с дислипидемией достоверно возрастал ИО, составляя к году наблюдения $1,77 \pm 0,10\%$ и соответствуя уровню контроля. Это указывало на оптимизацию числа обратимо и необратимо измененных эритроцитов.

Таблица 1

Цитоархитектоника эритроцитов у больных на фоне лечения симвастатином

Показатель	Симвастатин, n = 34, M ± m				Контроль, n = 26, M ± m
	исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
Дискоциты, %	69,0 ± 0,21	70,0 ± 0,23	72,6 ± 0,21 $p_1 < 0,05$	82,3 ± 0,18 $p_1 < 0,01$	82,2 ± 0,27 $p < 0,01$
Обратимо измененные эритроциты, %	18,1 ± 0,26	17,3 ± 0,15	16,4 ± 0,14 $p_1 < 0,05$	11,3 ± 0,21 $p_1 < 0,01$	11,4 ± 0,20 $p < 0,01$
Необратимо измененные эритроциты, %	12,9 ± 0,21	12,7 ± 0,14	11,0 ± 0,10 $p_1 < 0,05$	6,4 ± 0,25 $p_1 < 0,01$	6,4 ± 0,12 $p < 0,01$
Индекс трансформации	0,45 ± 0,019	0,43 ± 0,012	0,38 ± 0,010 $p_1 < 0,01$	0,22 ± 0,019 $p_1 < 0,01$	0,22 ± 0,011 $p < 0,01$
Индекс обратимой трансформации	0,26 ± 0,008	0,25 ± 0,029	0,23 ± 0,017 $p_1 < 0,05$	0,14 ± 0,013 $p_1 < 0,01$	0,14 ± 0,010 $p < 0,01$
Индекс необратимой трансформации	0,19 ± 0,007	0,18 ± 0,006	0,15 ± 0,004 $p_1 < 0,01$	0,08 ± 0,014 $p_1 < 0,01$	0,08 ± 0,001 $p < 0,01$
Индекс обратимости	1,40 ± 0,07	1,36 ± 0,05	1,49 ± 0,02 $p_1 < 0,01$	1,77 ± 0,10 $p_1 < 0,01$	1,78 ± 0,004 $p < 0,01$

Примечание: p — достоверность различий исходных значений у больных и контроля, p_1 — достоверность динамики показателей больных на фоне лечения. В табл. 2 обозначения сходные.

К 16-й неделе лечения отмечено достоверное снижение как суммы эритроцитов в агрегате, так и количества агрегатов при увеличении свободно лежащих эритроцитов, пришедшему в норму к году лечения. Так, СРА к 52-й неделе терапии достиг уровня $4,7 \pm 0,18$ клеток. ПА также подвергся выраженной динамике, составив к 52-й неделе лечения $1,13 \pm 0,05$. В результате примененного лечения у пациентов отмечен рост ПНА с достижением к 16-й неделе уровня $73,4 \pm 0,12\%$, а к 52-й неделе значений, характерных для группы контроля (табл. 2).

Таблица 2

Показатели агрегации эритроцитов у больных на фоне лечения симвастатином

Показатель	Симвастатин, n = 34, M ± m				Контроль, n = 26, M ± m
	исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
Сумма всех эритроцитов в агрегате	68,9 ± 0,12	66,8 ± 0,08 $p_1 < 0,05$	62,7 ± 0,11 $p_1 < 0,01$	42,0 ± 0,09 $p_1 < 0,01$	41,9 ± 0,10 $p < 0,01$
Количество агрегатов	13,0 ± 0,15	12,7 ± 0,13	12,1 ± 0,10 $p_1 < 0,05$	8,9 ± 0,08 $p_1 < 0,01$	9,0 ± 0,06 $p < 0,01$
Количество свободных эритроцитов	153,4 ± 2,58	160,0 ± 1,83 $p_1 < 0,05$	173,3 ± 0,29 $p_1 < 0,01$	239,8 ± 0,45 $p_1 < 0,01$	240,0 ± 0,23 $p < 0,01$
Показатель агрегации	1,34 ± 0,11	1,32 ± 0,17 $p_1 < 0,05$	1,27 ± 0,06 $p_1 < 0,01$	1,13 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	1,13 ± 0,15 $p < 0,01$
Процент не агрегированных эритроцитов	69,0 ± 0,05	70,4 ± 0,13 $p_1 < 0,05$	73,4 ± 0,12 $p_1 < 0,01$	85,1 ± 0,13 $p_1 < 0,01$	85,0 ± 0,17 $p < 0,01$
Средний размер агрегата, клеток	5,3 ± 0,04	5,3 ± 0,08	5,2 ± 0,09 $p_1 < 0,05$	4,7 ± 0,18 $p_1 < 0,01$	4,7 ± 0,09 $p < 0,01$

Таким образом, у больных АГ с дислипидемией на фоне терапии симвастатином выявлено постепенное улучшение реологических свойств эритроцитов, нормализующихся к году лечения.

Обсуждение. Ключевая роль в формировании реологических параметров крови принадлежит форменным элементам крови, прежде всего эритроцитам, которые составляют 98% от общего объема форменных элементов крови. АГ с дислипидемией ведут к структурным изменениям форменных элементов крови, в том числе эритроцитов [7, 8, 9]. Дислипидемия, гиперхолестеринемия, гемодинамические нарушения являются причиной ослабления АОА и роста активности ПОЛ жидкой части крови. Продукты перекисидации липидов плазмы ведут к перестройкам мембран эритроцитов с ослаблением их антиоксидантной защиты с накоплением продуктов ПОЛ, вследствие чего реологические свойства красных кровяных пластинок могут ухудшаться [8, 9]. При этом наиболее выраженными изменениями являются повышение содержания обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов на фоне снижения дискоцитов и нарастания их способности к агрегатобразованию. Клиническим проявлением дисфункции реологии крови неизбежно является расстройство микроциркуляции в органах с ростом риска тромботических осложнений в сосудах любого калибра.

Выяснено, что применение симвастатина приводит к оптимизации липидного состава мембран эритроцитов, нормализуя их реологические свойства. Терапия симвастатином вызывает рост антиоксидантной защиты плазмы крови, эритроцитов с ослаблением в них ПОЛ. Поведенный курс лечения симвастатином нормализовал цитоархитектонику эритроцитов со снижением содержания в кровотоке их активированных форм до уровня показателей группы контроля. Агрегационная способность эритроцитов также нормализовалась, тем самым снижая риск тромбообразования.

Таким образом, применение симвастатина у больных АГ с дислипидемией в течение 52 недель способно нормализовать активность ПОЛ в мембранах эритроцитов и их агрегационную активность, оптимизируя тем самым их реологические свойства.

Выводы

1. Применение симвастатина у больных артериальной гипертонией с дислипидемией в течение 1 года нормализует липидный состав и уровень ПОЛ плазмы и эритроцитов.

2. В результате 52-недельной терапии симвастатином у пациентов, страдающих АГ с дислипидемией, улучшается цитоархитектоника эритроцитов и их агрегационная активность, достигая уровня нормы.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000.
- [2] Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. — 1983. — № 3. — С. 33—36.
- [3] Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь вчера и сегодня. Диагностика и лечение в свете новаций фундаментальных представлений о патогенезе и гемодинамике. — М.: Эко-Пресс, 2010.
- [4] Готто А.М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний // Рус. мед. жур. — 2006. — Т. 14. — № 17. — С. 18—23.

- [5] Колб В.Г., Камышиников В.С. Справочник по клинической химии. — Минск: Беларусь, 1982.
- [6] Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 1979. — № 5. — С. 414—417.
- [7] Кулев Б.Д., Агеев Ф.Т. Клиническая липидология. — СПб.: Наука, 2000.
- [8] Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях / И.Н. Медведев, А.П. Савченко, С.Ю. Завалишена, Е.Г. Краснова, Т.А. Кумова, О.В. Гамolina, И.А. Скорятina, Т.С. Фадеева // Российский кардиологический журнал. — 2009. — № 5. — С. 42—45.
- [9] Медведев И.Н., Скорятina И.А. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией на фоне флувастатина // Вестник РУДН. Серия «Медицина». — 2010. — № 1. — С. 81—87.
- [10] Назаров С.Б. Закономерности развития эритрона белых крыс в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе: Автореф. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
- [11] Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В., Горикова 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.
- [12] Чевари С., Андял Т., Шпренгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лаб. дело. — 1991. — № 10. — С. 9—13.
- [13] 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. — Vol. 18. — P. 499—502.

ERYTHROCYTES' RHEOLOGICAL PROPERTIES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DYSLIPIDEMIA AGAINST SIMVASTATIN THERAPY

I.N. Medvedev, I.A. SkorYatina

Department of adaptive physical training and sports
Kursk institute of social education (branch) RGSU
Pirogova str., 12b, Kursk, Russia, 305035

The purpose — to investigate the influence of an inhibitor hydroxymethylglutaryl A-reductase — Simvastatin on rheological properties of erythrocytes in patients with arterial hypertension and dyslipidemia.

Administration of Simvastatin for 1 year normalizes the lipid profile and the levels of lipid peroxidation of plasma and erythrocytes.

As a result of 52 weeks' of treatment with Simvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia, cytoarchitectonics of erythrocytes and their aggregation activity were improved, reaching a level of standards.

Key words: erythrocyte, a blood rheology, an arterial hypertension, dyslipidemia and Simvastatin.