

# НАРУШЕНИЯ АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Медведев И.Н., Мезенцева Н.И.**

*Курский институт социального образования (филиал) РГСУ*

*Курск, Россия*

*zsyu@046.ru*

Цель работы – исследовать особенности нарушения тромбоцитарного и сосудистого звеньев гемостаза у больных артериальной гипертонией (АГ) с сопутствующим метаболическим синдромом (МС).

Под наблюдением находились 99 больных АГ 1-3 степени, риск 3-4 в т.ч. 35 мужчин и 64 женщины среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ (1999). Коррекция АГ у больных производилась ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл и каптоен) в общепринятых дозах. У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из НТГ, легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>, отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и бедер, соотношения ОТ/ОБ. Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов 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., ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов устанавливали по содержанию в них фосфора. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии. Исследование углеводного обмена включало определение концентрации глюкозы в крови натощак ортотолуидиновым методом, толерантности больных к глюкозе. Интервал между приемом пищи и тестом составлял 10-12 часов. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО „Агат-Мед”, ацилгидроперекисей (АГП) и антиокислительному потенциалу жидкой части крови. Производили подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева. Агрегационная способность тромбоцитов исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С. (1999) с использованием в качестве индукторов АДФ ( $0,5 \times 10^{-4}$  М.), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл.), ристомицина (0,8 мг/мл.) (НПО „Ренам”), адреналина ( $5 \times 10^{-6}$  М., завод Гедеон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ( $7,3 \times 10^{-3}$  М.), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Антиагрегационная активность стенки сосуда со всеми использованными индукторами оценивалась по Балуда В.П. и соавт. (1983) на фоне временной венозной окклюзии с расчетом индекса антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИААСС). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

У пациентов была выявлена гиперлипидемия (ОЛ -  $8,55 \pm 0,03$  г/л.) II б типа. Так, ОХС составил  $6,10 \pm 0,01$  ммоль/л., ХС ЛПНП –  $4,40 \pm 0,01$  ммоль/л., ХС ЛПОНП –  $0,49 \pm 0,001$  ммоль/л., ТГ –  $2,44 \pm 0,08$  ммоль/л. Содержание ХС ЛПВП было снижено у больных обеих групп ( $1,16 \pm 0,004$  ммоль/л.). Уровень общих фосфолипидов плазмы также был снижен –  $1,48 \pm 0,01$  ммоль/л. (в контроле –  $3,55 \pm 0,02$  ммоль/л.).

Отмечалось повышение ПОЛ плазмы. Так, концентрация ТБК-активных продуктов в плазме составила  $5,33 \pm 0,01$  мкмоль/л., в контроле –  $3,50 \pm 0,03$  мкмоль/л. Содержание АГП в плазме больных составляло  $3,13 \pm 0,007$  Д<sub>233</sub>/1 мл. (в контроле  $1,44 \pm 0,006$  Д<sub>233</sub>/1 мл.).

Активация СРО в плазме у больных АГ с МС стала возможной в результате существенного ослабления антиоксидантной активности плазмы –  $22,4 \pm 0,11\%$  (в контроле –  $32,5 \pm 0,13\%$ ).

Весь комплекс найденных биохимических изменений способствовал усилению обмена в тромбоцитах арахидоновой кислоты и повышению в них тромбоксанообразования. В простой пробе переноса косвенно оценен уровень синтеза тромбоксана в кровяных пластинках больных –  $61,3 \pm 0,15\%$  (в контроле –  $35,7 \pm 0,13\%$ ). Это произошло из-за активации циклооксигеназы, выявленной по повышению восстановления АТ в коллаген-аспириновой пробе –  $92,1 \pm 0,13\%$  и тромбоксансинтетазы, определенной по усилению восстановления АТ в коллаген-имидазольной пробе –  $83,4 \pm 0,16\%$ . У здоровых лиц аналогичные показатели составили  $67,9 \pm 0,13$  и  $57,4 \pm 0,17\%$ , соответственно.

Количество тромбоцитов в крови больных было в пределах нормы. У лиц а АГ и МС до венозной окклюзии отмечалось ускорение АТ, особенно под влиянием коллагена –  $22,0 \pm 0,04$  с. (в контроле –  $33,1 \pm 0,02$  с.). Несколько медленнее АТ развивалась у них под действием АДФ ( $25,1 \pm 0,03$  с.) и ристомицина ( $24,9 \pm 0,10$  с.). АТ с  $H_2O_2$  у больных составила  $29,6 \pm 0,03$  с. Тромбиновая и адреналиновая АТ также развивались быстрее, чем в контроле и равнялись  $38,7 \pm 0,04$  с. и  $66,4 \pm 0,02$  с., соответственно ( $P < 0,01$ ). Время наступления АТ на фоне сочетания индукторов было также укороченным: АДФ+адреналин –  $19,0 \pm 0,03$  с., АДФ+коллаген –  $16,9 \pm 0,12$  с., адреналин+коллаген –  $12,3 \pm 0,07$  с. (табл.).

У больных на фоне венозной окклюзии отмечалось замедление АТ, особенно выраженное для адреналина - ИААСС  $1,32 \pm 0,07$  с. (в контроле –  $1,64 \pm 0,05$  с.). Несколько меньший ИААСС зарегистрирован для  $H_2O_2$  ( $1,3 \pm 0,24$ ), ристомицина ( $1,25 \pm 0,18$ ) и АДФ ( $1,23 \pm 0,09$ ). ИААСС для тромбина и коллагеновая АТ были еще более снижены –  $1,19 \pm 0,16$  и  $1,19 \pm 0,14$ , соответственно. Индексы агрегационной активности сосудистой стенки при сочетании индукторов также были ниже, чем в контроле: для АДФ+адреналин  $1,27 \pm 0,06$  с., АДФ+коллаген –  $1,26 \pm 0,02$  с., адреналин+коллаген –  $1,18 \pm 0,15$  с..

Изменения липидного спектра крови влекут за собой активизацию тромбоцитов, что в совокупности с другими обменными нарушениями, свойственными для МС, способствует ослаблению антиагрегационной активности стенки сосудов, приводя к повышению АТ. Высокая агрегационная активности тромбоцитов под влиянием различных индукторов указывает на повышенную активность тромбоцитов *in vivo*. Возможными механизмами этого усиления можно считать активизацию в них обмена арахидоновой кислоты с повышением в кровяных пластинках тромбоксанообразования, зарегистрированного в пробах переноса. Кроме того, повышается концентрация участвующего в процессе агрегации фактора Виллебранда, косвенно оцененная по ускорению АТ с ристомицином. При этом, происходит ослабление обмена арахидоновой кислоты в стенке сосуда, где основным ее метаболитом является вазодилататор и антиагрегант – простаглицлин – главный антагонист тромбоксана.

Исследование сочетанного влияния индукторов на процесс АТ без венозной окклюзии и на ее фоне у больных АГ с МС показало взаимопотенцирующее действие агонистов на тромбоциты с низкой чувствительностью последних к дезагрегирующим сигналам сосудистой стенки в реальных условиях кровотока. Регистрация АТ на фоне временной ишемии и без нее под влиянием сочетания индукторов позволяет приблизиться к пониманию реальных условий кровотока у пациентов АГ с МС и свидетельствует о высоком риске у них тромбообразования.