

УДК:[616-005.1- 08:616.12- 008.331.1]:615.22

**АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ СОСУДИСТОЙ
СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, ПЕРЕНЕСШИХ
ОККЛЮЗИЮ СОСУДОВ ГЛАЗА**

И.Н. Медведев, О.А. Даниленко

*Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, г. Курск
kiso@046.ru*

У больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, выявлено повышение агрегационной функции тромбоцитов вследствие ослабления антиагрегационной активности стенки сосуда. В основе этих нарушений лежат глубокие сдвиги липидного обмена, активация перекисного окисления липидов плазмы и нарушение синтеза в стенке сосудов простациклина, происходящие на фоне интенсификации тромбоксанообразования в кровяных пластинках.

Ключевые слова: метаболический синдром, тромбоциты, сосудистая стенка, артериальная гипертензия, окклюзия сосудов глаза.

**THE STATE OF THE ANTIAGGREGATIONAL
ACTIVITY OF THE VESSEL WALL IN PATIENTS
WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC
SYNDROME WHO SUFFERED FROM THE OCCLUSION
OF THE EYE VESSELS**

I.N. Medvedev, O.A. Danilenko

*Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social
University))
Kursk, kiso@046.ru*

The increase of the aggregational function of the trombocytes and the decrease of the antiaggregational activity of the vessel wall is found in patients with AH and MS who suffered from the occlusion of the eye vessels. At the foundation of these infringements there are: the disturbances in the lipid exchange, the activation of the peroxidation of the lipids of plasma and the infringement of the production of prostacyclin which are initiated by the intensification of the production of tromboxan in blood plates.

Keywords: metabolic syndrome, trombocytes, vessel wall, arterial hypertension, occlusion of the eye vessels.

Среди населения цивилизованных стран страняется артериальная гипертензия (АГ), в последние десятилетия все шире распро- нередко сочетающаяся с метаболическим

синдромом (МС), включающим гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР) и, как ее следствие, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Обменные нарушения при МС неизбежно ослабляют функции сосудистой стенки, способствуя возникновению внутрисосудистого тромбообразования различной локализации, в том числе и в сосудах глаза. При этом особенности дисфункции эндотелия сосудов, степень ослабления его антиагрегационной способности у данной категории больных до сих пор изучены недостаточно.

Цель работы

Исследовать особенности нарушения антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных АГ с сопутствующим МС, перенесших окклюзию сосудов глаза.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 255 больных с АГ 1–3 степени при МС, риск 4 (критерии ДАГ 3 (2008), взятых под наблюдение при стационарном лечении по поводу окклюзионных поражений сосудов глаза, в т.ч. 116 мужчин и 139 женщин, средний возраст которых составил $48,2 \pm 1,6$ лет. До момента взятия под наблюдение больные принимали β -блокаторы (метопролол, атенолол), диуретики (индапамид, гипотиазид) и комбинированные препараты (тенорик, энап Н, энап НЛ). Имеющийся у больных МС состоял из НТГ, гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м^2 , отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 25 здоровых людей аналогичного возраста. Обследование вклю-

чало 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) оценивались с помощью набора фирмы «Ляхема», АО, Чешской республики, ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et al. [9], ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов устанавливали по содержанию в них фосфора [6]. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованным Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [8]. НТГ выявляли путем определения концентрации глюкозы в крови натошак ортотолуидиновым методом и через 2 часа после сахарной нагрузки. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы выявляли по содержанию ТБК-активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед», ацилгидроперекисей (АГП) [3] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [2]. Активность обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах оценивалась по трем пробам переноса с определением агрегации тромбоцитов (АТ) на фотоэлектроколориметре [5]. В простой пробе косвенно выявляли уровень синтеза тромбосана, в коллаген-аспириновой — активность циклооксигеназы (ЦО), а по коллаген-имидазальной судили об актив-

ности тромбосансинтетазы (ТС) [4]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева. Агрегационная способность тромбоцитов исследовалась визуальным микрометодом [7] 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 (5×10^{-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 выявлялась по ее влиянию на АТ со всеми использованными индукторами и на уровень обмена АА в тромбоцитах на фоне временной венозной окклюзии с расчетом индекса антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИААСС) по Балуда В.П. и соавт. (1983) [1]. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

У больных АГ с МС, перенесших в анамнезе окклюзию сосудов глаза, выявляется гиперлипидемия II б типа (ОЛ — $8,65 \pm 0,04$ г/л), включающая гиперхолестеринемия (ОХС $6,17 \pm 0,04$ ммоль/л) при ХС ЛПНП — $3,84 \pm 0,06$ ммоль/л, ХС ЛПОНП — $1,14 \pm 0,02$ ммоль/л, ХС ЛПВП $1,19 \pm 0,01$ ммоль/л) и гипертриглицеридемию ($2,51 \pm 0,05$ ммоль/л). Коэффициент атерогенности плазмы у больных превышал контрольный уровень в 1,9 раза. При этом найдено усиление ПОЛ плазмы. Так, концентрация ТБК-активных продук-

тов в плазме составляла $5,56 \pm 0,05$ мкмоль/л (в контроле — $3,38 \pm 0,06$ мкмоль/л), содержание АГП — $3,40 \pm 0,04$ Д₂₃₃/1 мл (в контроле $1,62 \pm 0,02$ Д₂₃₃/1 мл).

Активация ПОЛ в плазме у больных АГ при МС стала возможной в результате выраженного ослабления антиоксидантной активности плазмы — $20,9 \pm 0,2\%$ (в контроле — $36,8 \pm 0,03\%$).

Совокупность биохимических изменений, характерных для АГ при МС, способствовала усилению обмена в тромбоцитах арахидоновой кислоты и повышению в них тромбосанообразования. В простой пробе переноса у обследованных пациентов при косвенной оценке уровня синтеза тромбосана в кровяных пластинках больных выявлено его почти двукратное усиление ($63,6 \pm 0,3\%$) против контроля — $36,6 \pm 0,11\%$. Это происходило из-за активации циклооксигеназы, функциональная активность которой выявлялась по повышению восстановления АТ в коллаген-аспириновой пробе — $92,8 \pm 0,3\%$, и тромбосансинтетазы, определенной по усилению восстановления АТ в коллаген-имидазольной пробе — $85,1 \pm 0,2\%$. У здоровых лиц аналогичные показатели составили $68,9 \pm 0,06\%$ и $55,8 \pm 0,09\%$ соответственно. При этом, степень торможения АТ у больных после временной венозной окклюзии в простой пробе переноса составляла 1,39 раза, в контроле — 1,45 раза. Восстановление АТ в коллаген-аспириновой пробе при венозной окклюзии, косвенно оценивающей уровень активности ЦО в тромбоцитах в ответ на влияние антиагрегирующих субстанций стенки сосуда, тормозилась в 1,24 раза (в контроле снижение ЦО происходило

в 1,48 раза). В коллаген-имидазольной пробе, позволяющей косвенно определить динамику активности ТС в кровяных пластинках больных на фоне воздействия антиагрегантов из сосудистой стенки, отмечено торможение АТ в 1,28 раза, составляющей в контроле 1,44 раза.

Количество тромбоцитов в крови больных соответствовало уровню нормы. АТ до венозной окклюзии была наиболее ускорена под влиянием коллагена — $22,3 \pm 0,12$ с (в контроле — $32,4 \pm 0,04$ с). Несколько медленнее АТ развивалась под действием АДФ, ристомицина и H_2O_2 . Тромбиновая и адреналиновая АТ также развивались быстрее, чем в контроле — $37,8 \pm 0,2$ с (в контроле $56,9 \pm 0,10$ с) и $68,1 \pm 0,3$ с (в контроле $99,9 \pm 0,09$ с), соответственно ($p < 0,01$). Время наступления АТ на фоне сочетания ин-

дукторов было также укороченным вдвое против контроля.

На фоне венозной окклюзии АТ у больных замедлялось слабее, чем в контроле (таблица). Так, максимальное торможение при временной ишемии сосудистой стенки отмечено на адреналине — ИААСС $1,36 \pm 0,05$ (в контроле — $1,68 \pm 0,10$). Несколько меньший ИААСС зарегистрирован на H_2O_2 , ристомицине и АДФ. ИААСС для тромбиновой и коллагеновой АТ были еще более снижены — $1,23 \pm 0,03$ и $1,29 \pm 0,03$ соответственно. Индексы агрегационной активности сосудистой стенки при сочетании индукторов претерпели аналогичную динамику.

Таким образом, у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза, отмечается ослабление дезагрегирующих влия-

Антиагрегационная способность сосудистой стенки у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза

Параметры	Больные	Контроль
	n = 255, M ± m	n = 25, M ± m
ИААСС с АДФ	$1,31 \pm 0,03$	$1,52 \pm 0,12$ $p < 0,01$
ИААСС с коллагеном	$1,29 \pm 0,03$	$1,51 \pm 0,08$ $p < 0,01$
ИААСС с тромбином	$1,23 \pm 0,03$	$1,48 \pm 0,08$ $p < 0,01$
ИААСС с ристомицином	$1,31 \pm 0,04$	$1,54 \pm 0,09$ $p < 0,01$
ИААСС с H_2O_2	$1,31 \pm 0,04$	$1,60 \pm 0,06$ $p < 0,01$
ИААСС с адреналином	$1,36 \pm 0,05$	$1,68 \pm 0,10$ $p < 0,01$
ИААСС с АДФ+адреналином	$1,30 \pm 0,04$	$1,44 \pm 0,04$ $p < 0,01$
ИААСС с АДФ+коллагеном	$1,30 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,08$ $p < 0,01$
ИААСС с адреналином+коллагеном	$1,25 \pm 0,03$	$1,49 \pm 0,15$ $p < 0,01$

Условные обозначения: p — достоверность различий показателей между контролем и группой больных

ний на тромбоциты со стороны сосудистой стенки.

Обсуждение

Обменные нарушения при МС носят сложный характер и сопровождаются нарушениями в первичном гемостазе с неизбежным ослаблением функций сосудистой стенки [1]. Изменения липидного спектра крови влекут за собой активизацию ПОЛ плазмы, что в совокупности с другими обменными нарушениями, свойственными для МС, способствует ослаблению антиагрегационной активности стенки сосудов, приводя к росту АТ. Высокая агрегация тромбоцитов под влиянием различных индукторов *in vitro* обязательно сопровождается повышенной активностью тромбоцитов *in vivo*. Одним из важнейших механизмов этого усиления является активация в кровяных пластинках тромбоксанообразования, зарегистрированного в пробах переноса. Кроме того, усилению АТ способствует рост концентрации синтезирующегося в стенке сосуда и участвующего в процессе адгезии фактора Виллебранда, что было косвенно зарегистрировано по ускорению АТ с ристомидином. Одновременно с этим в стенке сосуда происходит ослабление обмена арахидоновой кислоты с сокращением образования главного антагониста тромбоксана, вазодилататора и антиагреганта — простаглицлина.

Оценка АТ с сочетанием двух индукторов агрегации подтвердила усиление проагрегантных влияний в первичном гемостазе больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза, с неизбежным нарастанием в кровотоке пациентов числа агрегатов различного размера во многом

в результате неспособности сосудистой стенки ограничить данный процесс. Исследование сочетанного влияния индукторов на процесс АТ на фоне венозной окклюзии у обследованных больных подтвердило низкую чувствительность тромбоцитов к дезагрегирующим сигналам сосудистой стенки в реальных условиях кровотока, что свидетельствует о высокой протромботической направленности первичного гемостаза у пациентов с АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза.

Таким образом, у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза, отмечается выраженное ослабление антиагрегационной активности сосудистой стенки, способной привести к повторным сосудистым осложнениям.

Заключение

У больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, выявлено повышение агрегационной функции тромбоцитов и снижение антиагрегационной способности стенки сосуда. В основе этих нарушений лежат глубокие сдвиги липидного обмена, активация перекисного окисления липидов плазмы, усиление синтеза в стенке сосудов фактора Виллебранда и ослабление простаглицлинообразования. Данные нарушения являются ведущими причинами повышения тромбогенной опасности и риска повторного тромбообразования у обследованных больных.

Список литературы

1. Балуда В.П., Лукьянова Т.И., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека // Лабораторное дело. — 1983. — №6. — С.17–20.

-
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000. — 167 с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. 1983. — №3. — С. 33–36.
4. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клинико-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями. — СПб., 1992. — 25 с.
5. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов. // Лабораторное дело 1989. — №1. — с. 36–38.
6. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Минск: Беларусь, 1982.
7. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов // В кн.: Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб.: 1999. — 117 с.
8. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years. // European Heart Journal. — 1998. — Vol. 19 — P. 3–11.
9. 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.
-