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

КОРРЕКЦИЯ АНТИКОАГУЛЯЦИОННОЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, ПЕРЕНЕСШИХ ОККЛЮЗИЮ СОСУДОВ ГЛАЗА, ПОД ДЕЙСТВИЕМ СОЧЕТАНИЯ ДИЛТИАЗЕМА, ПИОГЛИТАЗОНА И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

И.Н. Медведев, О.А. Даниленко

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

Цель работы — оценить возможности коррекции нарушений антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из дилтиазема, пиоглитазона и немедикаментозных средств лечения. Установлено, что исследуемый комплекс лечения у данной категории больных, в течение 4 месяцев применения улучшает антикоагулянтную и фибринолитическую активность сосудистой стенки, но не нормализует ее. Достигнутые результаты испытывают достоверную отрицательную динамику при нестрогом соблюдении в дальнейшем немедикаментозной коррекции.

Ключевые слова: сосудистая стенка, артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоз сосудов глаза в анамнезе, комплексная коррекция.

CORRECTION OF ANTICOAGULATION AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME WHO UNDERWENT VASCULAR OCCLUSION EYES BY COMBINATION DILTIAZEM, PIOGLITAZONE, LIFESTYLE MODIFICATION EFFECTS

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 aim of this work is to investigate the possibilities of correction of the anticoagulative and fibrinolitical activity of the vessel wall in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome who suffered from the occlusion of eye vessels by using complex therapy including diltiasem, pioglitason and non-medical correction.

It's found out that in such patients this kind of therapy is able to correct a vessel wall fibrinolitical and anticoagulative activity after 4 months of therapy, but not fully normalize it. The achieved results have the tendention to deterioration during not full non-medical correction.

Keywords: vessel wall, arterial hypertension, metabolic syndrome, occlusion of eye vessels in the anamnesis, complex correction.

Неуклонное нарастание в числе сердечно-сосудистой патологии у населения артериальной гипертонии (АГ) сопровождается частым ее сочетанием с метаболическим синдромом (МС), включающим гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Это приводит к резкому увеличению у этих больных риска развития внутрисосудистого тромбообразования, в т.ч. сосудов глаза, нередко с безвозвратной потерей зрения, что диктует необходимость серьезного подхода к коррекции состояния данной категории больных [1]. Не вызывает сомнения, что их лечение должно быть комплексным. В этой связи проведено испытание влияния комплекса, включающего в себя сочетание современного гипотензивного средства (антагониста кальция), гипогликемического препарата, диетотерапии и дозированных физических нагрузок, на сосудистый гемостаз у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза.

Цель работы — оценить возможности коррекции нарушений антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из дилтиазема, пиоглитазона и немедикаментозных средств лечения.

Материалы и методы

Обследовано 23 больных АГ 1-2 степени, риск 4 (критерии ДАГЗ (2008), в т.ч. 9 мужчин и 14 женщин среднего возраста (48,3±0,8 года). Взятые под наблюдение пациенты прошли первичное обследование при выписке из стационара, где они проходили лечение по поводу окклюзионных поражений сосудов глаза. У больных отмечалась АГ при МС, состоящим 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. 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» Чешской республики, ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald, ХС ЛПОНП — по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованным Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [7]. Активность пере-

кисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы выявляли по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО „Агат-Мед», ацилгидроперекисей (АГП) [5] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [4]. У всех обследованных определяли активность антитромбина III (АТ III) [3] до венозной окклюзии и в условиях искусственно созданной ишемии, вызывающей секрецию сосудистой стенкой в кровь дополнительной порции АТ III [2], с вычислением индекса антикоагуляционной активности стенки сосудов (ИАКАСС). Для изучения влияния сосудистой стенки на фибринолитическую активность крови использован метод определения стимулированного эуглобулинового лизиса, основанного на потенциальной способности стенки сосуда выбрасывать в кровь в условиях ишемии тканевый активатор плазминогена [3] с вычислением индекса фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС).

С целью коррекции артериального давления больным назначался препарат дилтиазем в дозе 360 мг один раз в сутки, для оптимизации углеводного и липидного обмена — пиоглитазон в дозе 30 мг один раз в сутки. Немедикаментозная терапия включала в себя гипокалорийную диету и посильные регулярные физические тренировки [6]. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 2 и 4 месяца строгой терапии и еще через 8 месяцев при нестрогом соблюдении немедикаментозной составляющей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

В ходе наблюдения за больными в течение 12 месяцев побочных эффектов терапии не выявлено. Через 2,5 — 3 нед. лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое — 132,3±1,7 мм.рт. ст., диастолическое — 86,7±2,1 мм.рт. ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

У пациентов в исходе выявлена гиперлипидемия II б типа с активацией ПОЛ плазмы (АГП — 3,24±0,03 $Д_{233}$/1 мл, ТБК-активные продукты — 5,83±0,07 мкмоль/л). К 4 мес. терапии у больных нивелировалась гиперлипидемия (концентрация ОЛ снизилась на 25,1%) при сохранении невыраженной гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии снизившихся на 11,2% и 21,4% соответственно ($p<0,01$). Концентрация ХС ЛПНП понизилась на 16,6%, при увеличении уровня ХС ЛПВП на 16,5%, обеспечив снижение коэффициента атерогенности плазмы в 1,4 раза. Отмечено достоверное увеличение АОА плазмы в 1,3 раза, обеспечивающее подавление выраженности пероксидации липидов в жидкой части крови. Так, уровни первичных продуктов ПОЛ — АГП и вторичных продуктов СРО липидов — ТБК-активных соединений к 4 мес. терапии статистически значимо снизились, однако не достигнув уровня контроля ($p<0,01$), с дальнейшем ухудшением показателей к 1 году наблюдения.

Уровень АТ-III в плазме крови больных перед началом терапии был снижен до и после пробы с временной венозной окклюзией, составляя 82,7±0,23% и 95,2±1,5% соответственно, при уровне ИАКАСС 1,15±0,03. К 4 месяцам лечения активность АТ III до компрессии достоверно увеличилась

на 12,0%, после пробы с венозной окклюзией — на 22,3%, что обусловило достоверное увеличение ИАКАСС до 1,26±0,007. При нестрогом соблюдении немедикаментозной коррекции в дальнейшем обнаружена тенденция к снижению достигнутых результатов к 1 году наблюдения, что указывало на сохранение тромбогенной опасности у пациентов (таблица).

У больных до начала лечения отмечено значительное угнетение фибринолитической активности сосудистой стенки: время лизиса фибринового сгустка было увеличено до 9,67±0,06 мин., достигая на фоне временной венозной окклюзии 7,83±0,02 мин. ИФАСС составлял 1,23±0,01, в контроле — 1,49±0,40. В результате 4-месячной коррекции исследуемым комплексом установлено небольшое, но статистически значимое снижение времени лизиса фибринового сгустка до и после компрессии на 5,1% и 10,0% соответственно. При этом ИФАСС увеличился до 1,30±0,004 с тенденцией к снижению активности фибринолиза к концу наблюдения, что дополнительно указывало на сохранение тромбогенной опасности у больных.

Антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки на фоне комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей, n=23, M±m				Контроль, n=25, M±m
	Исходные значения	2 мес.	4 мес.	12 мес.	
Активность АТ-III в плазме до компрессионной пробы, %	82,7±0,23	87,9±0,45 p1<0,05	92,6±0,31 p1<0,05	88,2±1,7 p1<0,05	99,8±0,30 p<0,01
Активность АТ-III в плазме после компрессионной пробы, %	95,2±1,5	101,6±2,8 p1<0,05	116,4±1,7 p1<0,01	110,7±2,1 p1<0,05	147,6±0,6 p<0,01
Индекс антикоагулянтной активности сосудистой стенки	1,15±0,03	1,16±0,004 p1<0,05	1,26±0,007 p1<0,05	1,25±0,05 p1<0,05	1,48±0,02 p<0,01
Время лизиса фибринового сгустка до компресии, мин.	9,67±0,06	9,32±0,05 p1<0,05	9,18±0,06 p1<0,05	9,28±0,06	8,8±0,10 p<0,01
Время лизиса фибринового сгустка после компресии, мин.	7,83±0,02	7,42±0,04 p1<0,05	7,05±0,04 p1<0,05	7,21±0,04	5,9±0,20 p<0,01
Индекс фибринолитической активности сосудистой стенки	1,23±0,01	1,25±0,02 p1<0,05	1,30±0,004 p1<0,05	1,29±0,02	1,49±0,40 p<0,01

Условные обозначения: p — достоверность различий показателей между контролем и исходным состоянием больных; p1 — достоверность результатов лечения

Обсуждение

Обменные нарушения при МС носят сложный характер, сопровождаясь неизбежным ослаблением функций сосудистой стенки [1]. Изменения липидного спектра крови и активация ПОЛ вызывают ослабление коагуляционно значимой активности стенки сосудов, приводя к росту свертывания крови и торможению фибринолиза. Временная венозная окклюзия позволила выявить ослабление в стенке сосуда выработки АТ III и тканевого активатора плазминогена, что обусловливало неизбежное повышение у этих больных фибринообразования, нарастание вязкости

и уменьшение текучести в условиях кровотока. При этом в стенке сосуда может отмечаться рост синтеза веществ, усиливающих ингибицию фибринолиза.

Применение у включенных в исследование больных оцениваемого комплекса лечения, включающего в себя дилтиазем, гипокликемический препарат пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки, привело к нормализации АД и липидного профиля крови, что значимо улучшило, но полностью не нормализовало функцию сосудистого эндотелия. Частично сохраняющийся у больных комплекс патологических изменений обусловливал недостаточную динамику продукции сосудистой стенкой антитромбина III и тканевого активатора плазминогена на фоне венозного застоя, что указывает на сохранение у пациентов тромбогенного риска.

Таким образом, примененный лечебный комплекс способен улучшить, но не нормализовать полностью у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, антикоагулянтную и фибринолитическую функцию сосудистой стенки к 4 месяцу лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии, при продолжении приема препаратов, обусловливает тенденцию к снижению достигнутых результатов.

Выводы

Сочетанное применение дилтиазема, пиоглитазона, гипокалорийной диеты и дозированных физических нагрузок у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, в течение 4 месяцев в значительной мере улучшает антикоагулянтную и фибринолитическую активность сосудистой стенки, не обеспечивая, однако, достижения уровня контроля.

Полученные к 4 месяцам результаты примененного лечения достоверно снижаются при последующем 8-месячном нестрогом соблюдении немедикаментозной его составляющей.

Список литературы

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. —СПб. — Изд-во. СПб ГМУ, 1999. — 203 с.

2. Балуда В.П. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза // Гематология и трансфузиология. — 1987. — № 9. — С. 51–53.

3. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза. — Москва: Ньюдиамед АО, 1999 . — 217 с.

4. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000. — 167 с.

5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. — 1983. — №3. — С. 33–36.

6. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Фармакологическая и немедикаментозная коррекция метаболического синдрома при некоторых состояниях в клинике внутренних болезней. — М, 2004. — 290 с.

7. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // European Heart Journal. — 1998. — V. 19 — P. 3–11.