

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

**ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ  
АКТИВНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ  
СИНДРОМЕ, ПЕРЕНЕСШИХ ОККЛЮЗИЮ СОСУДОВ ГЛАЗА**

**Медведев И. Н., Даниленко О. А.**

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

Цель работы — установить возможности коррекции нарушений антикоагулянтной, фибринолитической и антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаз, с помощью комплекса из периндоприла, пиоглитазона и немедикаментозной коррекции.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 22 больных артериальной гипертензией 1–2 степени, риск 4, с метаболическим синдромом. Группу контроля составили 25 здоровых людей. С целью коррекции артериального давления больным назначали препарат периндоприл, пиоглитазон и рациональные диету и физические нагрузки. Оценивались антиагрегационная, противосвертывающая и фибринолитическая активность сосудистой стенки.

Установлено, что исследуемый комплекс лечения у данной категории больных в течение 4 мес. применения улучшает антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную активность сосудистой стенки, но не нормализует ее. Достигнутые результаты имеют тенденцию к снижению при нестрогом 8-месячном соблюдении в дальнейшем немедикаментозной коррекции.

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

**OPPORTUNITIES COMPLEX CORRECTION ON THE ACTIVITY  
OF THE VESSEL WALL IN PATIENTS WITH ARTERIAL  
HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME WHO  
SUFFERED FROM THE OCCLUSION OF THE EYE VESSELS**

**Medvedev I. N., Danilenko O. A.**

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

The aim of this work is to investigate the possibilities of correction of the anticoagulative, fibrinolytical and antiaggregational 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 perindopril, pioglitason and non-medical correction.

**Materials and methods.** There were 22 patients with arterial hypertension of 1–2 stage risk 4 with metabolic syndrome. The control group consisted of 25 healthy people. Perindopril, Pioglitason, diet and physical exercises were appointed to correct the level of the arterial pressure. The anticoagulative, fibrinolytical and antiaggregational activity were estimated. It's found out that in such patients this kind of therapy is able to correct a vessel wall antiaggregational, fibrinolytical and anticoagulative activity after 4 months of therapy, but not fully normalizing them. The achieved results are not stable and have the tendention to deterioration during not full non-medic correction during 8 months.

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

Высокий ритм жизни экономически развитых стран неизбежно приводит к увеличению числа сердечно-сосудистых заболеваний. Одно из лидирующих мест среди них занимает артериальная гипертензия (АГ), все чаще сочетающаяся с метаболическим синдромом (МС), включающим гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), часто осложняющаяся развитием внутрисосудистого тромбообразования [1,2]. В числе органов мишеней находятся и сосуды глаз, окклюзионные поражения которых развиваются на фоне АГ с МС в 60,0% — 82,5% случаев [3]. Несомненно, что лечение данной патологии и профилактика ретромбозов требует комплексной коррекции [4, 5]. В связи с этим проведено испытание комплекса, включающего в себя сочетание современного гипотензивного препарата (ингибитора АПФ), гипогликемического препарата и немедикаментозных методов коррекции, включающих диетотерапию и дозированные физические нагрузки.

#### **Цель работы**

Установить возможности коррекции нарушений антикоагулянтной, фибриноли-

тической и антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из периндоприла, пиоглитазона и немедикаментозной коррекции.

#### **Материалы и методы**

Под наблюдением находились 22 больных АГ 1–2 степени, риск 4 (критерии ДАГЗ (2008), в т. ч. 10 мужчин и 12 женщин среднего возраста ( $47,6 \pm 1,4$  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  $30 \text{ кг/м}^2$ , 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. У всех обследованных определяли активность антитромбина III (АТ III) [4] до венозной окклюзии и в условиях искусственно созданной ишемии, вызывающей секрецию сосудистой стенкой в кровь дополнительной порции АТ III [3], 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 [3,5] с вычислением индекса фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС).

Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева. Агрегационная способность тромбоцитов исследовалась визуальным микрометодом [7] по А.С. Шитиковой (1999) с использованием в качестве индукторов АДФ ( $0,5 \times 10^{-4}$  М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомидина (0,8 мг/мл), адреналина ( $5 \times 10^{-6}$  М) 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 торможению АТ со всеми использованными индукторами по В.П. Балуда и соавт. (1987) на фоне временной венозной окклюзии. С целью коррекции артериального давления больным назначался препарат периндоприл в дозе 4 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 усиленные регулярные физические тренировки [6]. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 2 и 4 месяца терапии и еще через

8 месяцев при нестрогом соблюдении немедикаментозной составляющей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

#### Результаты исследования

При наблюдении за больными в течение 12 месяцев побочных эффектов терапии не выявлено. Через 2,5–3 нед. лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое —  $134,6 \pm 2,3$  мм. рт. ст., диастолическое —  $88,3 \pm 1,8$  мм. рт. ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

Активность АТ-III в плазме крови больных перед началом терапии была снижена как до, так и после пробы с временной венозной окклюзией, составляя  $84,6 \pm 0,4\%$  и  $96,4 \pm 1,15\%$  соответственно, при уровне ИАКАСС  $1,14 \pm 0,04$ . К 4 месяцам лечения активность АТ III до компрессии достоверно увеличилась на 10,4%, после пробы с венозной окклюзией — на 24,0%, что привело к достоверному увеличению ИАКАСС до  $1,28 \pm 0,02$ . При нестрогом соблюдении немедикаментозной коррекции в дальнейшем, наметилась небольшая тенденция к снижению достигнутых результатов к 1 году наблюдения, что указывало на сохранение тромбогенной опасности у пациентов.

Также в исходе у больных отмечено значительное угнетение фибринолитической активности сосудистой стенки, время лизиса фибринового сгустка было увеличено до  $9,5 \pm 0,9$  мин., составляя на фоне временной венозной окклюзии  $7,65 \pm 0,2$  мин. ИФАСС составлял  $1,24 \pm 0,02$ , в контроле —  $1,49 \pm 0,40$ . В результате 4-месячной коррекции исследуемым комплексом установлено

малозначимое снижение времени лизиса фибринового сгустка до и после компрессии, на 3,16% и 11,1% соответственно. При этом ИФАСС увеличился до  $1,35 \pm 0,02$ , с тенденцией к снижению активности фибринолиза к концу наблюдения, что указывало на сохранение тромбогенной опасности у больных.

Агрегация тромбоцитов на фоне венозной окклюзии в исходном состоянии у лиц с АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, оказалась ускоренной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ( $26,5 \pm 0,6$  с), в контроле —  $48,9 \pm 0,09$  с, несколько медленнее с АДФ ( $36,5 \pm 0,2$  с), в контроле —  $65,4 \pm 0,22$  с, и ристомицином ( $35,3 \pm 0,5$  с), в контроле —  $70,8 \pm 0,15$ , еще позднее с  $H_2O_2$  ( $41,2 \pm 0,08$  с), в контроле —  $77,8 \pm 0,12$  с, и тромбином ( $45,2 \pm 0,9$  с), в контроле —  $84,2 \pm 0,12$  с. Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина ( $96,8 \pm 0,7$  с), в контроле —  $167,6 \pm 0,15$  с. Сочетание индукторов в условиях временной ишемии сосудистой стенки недостаточно способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти вдвое быстрее, чем у здоровых людей.

К 4 мес. терапии у больных на фоне временной ишемии сосудистой стенки отмечено достоверное удлинение времени развития АТ с изолированным применением индукторов и с их различными сочетаниями, с отрицательной динамикой достигнутых результатов к году наблюдения. Наиболее ранняя АТ отмечена для коллагена —  $39,7 \pm 0,4$  с, при исследовании через год —  $35,3 \pm 0,09$  с. Медленнее АТ развивалась у больных под влиянием АДФ, ристомицина,  $H_2O_2$ . Тромбиновая

и адреналиновая АТ также замедлились, не достигая контрольных значений, составляя к 4 месяцам  $75,6 \pm 0,2$  с и  $128,7 \pm 1,5$  с соответственно, к 12 месяцам —  $64,6 \pm 0,4$  с и  $119,3 \pm 1,3$  с. При сочетании индукторов, к 4 мес. лечения достигнута достоверная положительная динамика времени АТ, однако показатели не достигли уровня контрольных. При исследовании через год терапии наблюдалось снижение достигнутых результатов. АТ при сочетании АДФ+адреналин, через 4 и 12 мес. —  $42,8 \pm 0,5$  с и  $37,5 \pm 0,08$  с, АДФ+коллаген —  $35,1 \pm 0,3$  с и  $31,5 \pm 0,06$  с, адреналин+коллаген —  $33,6 \pm 0,06$  с и  $27,5 \pm 0,08$  с соответственно.

ИААСС к 4 мес. терапии достоверно увеличился для  $H_2O_2$  — на 18,9%, тромбина — на 16,1%, коллагена — на 15,2%, ристомицина — на 8,9%, адреналина — на 4,2%, и для АДФ — на 3,6% с отрицательной динамикой к году наблюдения. ИААСС сосудистой стенки при сочетании индукторов претерпел аналогичную динамику.

#### Обсуждение

При МС в стенке сосуда отмечается рост синтеза, участвующего в процессе адгезии фактора Виллебранда, косвенно зарегистрированного по ускорению АТ с ристомицином. Временная венозная окклюзия позволила выявить ослабление в стенке сосуда обмена арахидоновой кислоты с сокращением образования в ней ведущего вазодилатора и антиагреганта — простаглицина. Это подтверждено высокой активностью АТ с сочетаниями индукторов агрегации, имеющих место в кровотоке, на фоне временной венозной окклюзии. У больных была выявлена слабость дезагрегирующих сигналов сосудистой стенки в реальных условиях кро-

вотока. Малая динамика АТ при сочетании индукторов у больных на фоне временной ишемии сосудистой стенки свидетельствует о достоверном ослаблении ее антиагрегационной активности в условиях кровотока, свидетельствуя о высоком риске у них повторного тромбообразования.

Применение у включённых в исследование больных оцениваемого комплекса лечения, включающего в себя ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл, гипокликемический препарат пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозированную физическую нагрузку, привело к нормализации АД, что значительно улучшило, но полностью не нормализовало функцию сосудистого эндотелия. Частично сохраняющийся у больных комплекс патологических изменений обуславливал недостаточную динамику продукции сосудистой стенкой антитромбина III и тканевого активатора плазминогена на фоне венозного застоя, что указывает на сохранение тромбогенного риска. Положительные изменения в стенке сосудов привели к уменьшению проагрегантных и усилению антиагрегантных влияний с её стороны на тромбоциты, не нормализуя в полной мере агрегационную активность последних. Замедление АТ без венозной окклюзии и на ее фоне во многом обуславливается облегчением функционирования рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода в результате лечения, зарегистрированное в удлинении АТ с  $H_2O_2$ , указывает на возрастание активности системы антиокисления в тромбоцитах, и в частности, каталазы и супероксиддисмутазы,

способствуя восстановлению чувствительности кровяных пластинок к дезагрегационным влияниям стенки сосудов.

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

#### **Заключение**

Применение лечебного комплекса, включающего периндоприл, пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки, у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, в течение 4 месяцев улучшает, но полностью не нормализует антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную активность сосудистой стенки. Достигнутые к 4 мес. результаты применённого в работе лечения достоверно снижаются при последующем нестрогом соблюдении немедикаментозной 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. Балуда В. П., Деянов И. И. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбоза // Кардиология. — 1988. — № 5. — С. 103–105.
  4. Баркаган З. С. Основы диагностики нарушений гемостаза // М.: Ньюдиамед-АО, 1999. — 217 с.
  5. Беляков Н. А., Мазуров В. И., Чубриева С. Ю. Метаболический синдром X. Часть I. История вопроса и терминология // Эфферентная терапия. — 2000. — Т. 6. — № 2. — С. 3–15.
  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. 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.
-