

ДИНАМИКА РЕОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ, ДЛИТЕЛЬНО ПОЛУЧАЮЩИХ СПИРАПРИЛ

Медведев И.Н., Гамолина О.В.

*Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск,
e-mail: zsyu@046.ru*

Цель работы – оценить возможность коррекции нарушений реологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе с помощью длительного приема ингибитора АПФ спираприла.

Установлено, что применение спираприла у больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе в течение 52 недель улучшает биохимические особенности плазмы и эритроцитов пациентов. Прием спираприла лицами с артериальной гипертонией и нарушением толерантности к глюкозе уменьшает деформируемость эритроцитов и снижает их способность к агрегации, не позволяя им, однако, приближаться к значению контроля.

Ключевые слова: реологические свойства эритроцитов, артериальная гипертония, нарушение толерантности к глюкозе, спираприл

Движение крови по сосудистому руслу во многом обеспечивается особенностями эритроцитов, формирующихся под действием метаболических и гемодинамических условий в организме, влияющих на способность их к деформации и агрегации. В значительной мере эти свойства эритроцитов определяют гемодинамику в микроциркуляторном русле, обуславливая доставку необходимого количества кислорода к тканям [4]. Развитие эпизодов внутрисосудистого тромбообразования является одним из наиболее грозных осложнений все шире распространяющейся в цивилизованных странах артериальной гипертонии (АГ) [3], риск которых повышается при наличии инсулинорезистентности, проявляющейся нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [7]. При этом именно отрицательная динамика реологических свойств эритроцитов вносит важный вклад в тромбообразование у больных АГ с НТГ. Вместе с тем нельзя считать до конца изученным состояние функциональной активности эритроцитов у данной категории пациентов [4].

Ввиду широкой распространенности АГ с НТГ и необходимости длительного приема пациентами гипотензивных средств [3] становится очевидна необходимость оценки влияния на реологические свойства крови наиболее показанных им ингибиторов АПФ и достаточно часто применяемого из них спираприла.

Цель работы – оценить возможность коррекции нарушений реологических свойств эритроцитов у больных АГ с НТГ с помощью длительного приема ингибитора АПФ спираприла.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 23 больных АГ 1–2-й степени с НТГ, риск 3 (критерии ДАГЗ (2008), среднего возраста ($47,6 \pm 2,9$ года). Группу контроля составили 27 здоровых людей аналогичного возраста.

Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме оценивали по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы

«Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983). Для оценки антиокислительного потенциала жидкой части крови определяли ее антиокислительную активность по Волчегорскому И.А. и соавт. (2000).

В отмытых и ресуспендированных эритроцитах количественно оценены уровни холестерина (ХС) энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и общих фосфолипидов (ОФЛ) по содержанию в них фосфора (Колб В.Г., 1982) с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ.

Активность внутриэритроцитарного ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты в отмытых и ресуспендированных эритроцитах по Кубатиеву А.А., Андрееву С.В. (1979) и содержанию ацилгидроперекисей (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983). Активность внутриэритроцитарных антиоксидантных ферментов устанавливали для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) (Чевари С. И др., 1991).

Количественно содержание и соотношение патологических и нормальных форм эритроцитов оценивались следующим образом: путём использования световой фазово-контрастной микроскопии клеток производился расчет индекса трансформации (ИТ), индекса обратимой трансформации (ИОТ), индекса необратимой трансформации (ИНОТ), индекса обратимости (ИО) (Назаров С.Б., 1995).

Выраженность агрегации 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) (Назаров С.Б., 1995).

Для коррекции артериального давления всем больным назначался препарат спираприл в дозе по 6 мг 1 раз в сутки. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 12 и 52 недели терапии. Статистическая обработка полученных результатов велась с использованием t-критерия Стьюдента [9].

Результаты исследования

Назначение всем больным 52-недельной гипотензивной терапии не сопровождалось побочными эффектами. Исходные цифры артериального давления у пациентов составляли – систолическое – $177,2 \pm 3,1$ мм рт. ст, диастолическое – $99,6 \pm 1,9$ мм рт. ст. Через 1,5–2 недели лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – $132,3 \pm 3,0$ мм рт. ст., диастолическое – $86,4 \pm 2,6$ мм рт. ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

Уже в результате 4-недельного курса лечения спираприлом содержание ХС в мембранах красных кровяных телец было зарегистрировано на уровне $1,26 \pm 0,012$ мкмоль/ 10^{12} эр., а ОФЛ составило $0,61 \pm 0,014$ мкмоль/ 10^{12} эр. при градиенте ХС/ОФЛ их мембран $2,06 \pm 0,016$, что практически соответствовало исходным значениям. Через 12 недель терапии спираприлом содержание ОФЛ в мембранах эритроцитов достоверно не изменилось. Динамика соотношения ХС/ОФЛ эритроцитов, составившего к концу 12 недели терапии – $1,89 \pm 0,012$, оказалась достоверной. Дальнейший прием препарата вызвал у больных к году наблюдения дальнейшую достоверную динамику липидного градиента мембран эритроцитов ($1,81 \pm 0,016$).

Таким образом, 52-недельное применение спираприла у больных АГ с НТГ оказывало небольшое позитивное влияние на уровень ХС и ОФЛ в мембранах эритроцитов.

Применение спираприла оказывало позитивное влияние на активированное внутриэритроцитарное ПОЛ, повышая исходно пониженную антиоксидантную защиту красных кровяных телец у больных АГ с

НТГ (каталаза $7610,0 \pm 18,7$ МЕ/10¹² эр., СОД $1605,0 \pm 3,21$ МЕ/10¹² эр.). Так, через 4 недели лечения отмечено лишь небольшое усиление активности каталазы и СОД эритроцитов, что способствовало незначительному снижению содержания в них АГП с $4,54 \pm 0,12$ Д₂₃₃/10¹² эр. до $4,42 \pm 0,16$ Д₂₃₃/10¹² эр. Базальный уровень МДА в красных кровяных тельцах также изменился незначительно (с $1,62 \pm 0,12$ нмоль/10¹² эр. до $1,55 \pm 0,10$ нмоль/10¹² эр.).

Дальнейшее лечение больных спираприлом позволило достичь дополнительной положительной динамики активности каталазы до года наблюдения ($9590,0 \pm 22,81$ МЕ/10¹² эр.) и СОД ($1870,0 \pm 6,32$ МЕ/10¹² эр.), обеспечивающей понижение ПОЛ в эритроцитах. Так, через 52 недели приема больными спираприла содержание первичных продуктов ПОЛ – АГП достигло $4,05 \pm 0,02$ Д₂₃₃/10⁹ эр., а вторичных – базальный МДА $-1,36 \pm 0,03$ нмоль/10⁹ эр.

Таким образом, 52-недельный прием спираприла больными АГ с НТГ ослабляет активность ПОЛ эритроцитов благодаря усилению в них ферментов антиокисления, не позволяя, однако, приблизить их к уровню контроля.

У больных АГ с НТГ на фоне приема ими спираприла отмечено постепенное нарастание в потоке крови уровня дискоидных форм эритроцитов, достигшее достоверности к 4 неделям лечения с дальнейшей не большой, но достоверной динамикой до года лечения. У пациентов в течение всего периода терапии отмечено также понижение суммарного количества обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов ($p < 0,01$), дополнительно снижающихся к 1-му году наблюдения. Суммарное их уменьшение в течение 52 недель приема препарата составляло 32,6 и 69,8%, соответственно, сопровождаясь постепенным уменьшением ИТ с $0,43 \pm 0,12$ перед началом терапии до $0,33 \pm 0,20$ ($p < 0,01$) к 12 недели при дальнейшем уменьшении до года наблюдения, составившем 18,7%.

Понижение содержания обратимо измененных эритроцитов у наблюдаемых пациентов определило снижение ИОТ за 12 недель терапии на 36,8%, уменьшаясь в последующем до конца лечения. При этом у больных АГ с НТГ, получавших спираприл, в крови неуклонно понижалось количество необратимо измененных эритроцитов, что обеспечивало за год лечения уменьшение ИНОТ в 2,16 раза при суммарном нарастании ИО на 28,2%. Это указывало на достигнутое понижение числа обратимо и необратимо измененных эритроцитов.

Оценка показателей агрегации эритроцитов у больных, получавших спираприл, выявила ее постепенное ослабление по мере лечения. Так, в результате проведенной терапии у больных отмечено снижение ($p < 0,01$) суммы эритроцитов в агрегате, понижение СРА и количества самих агрегатов при постепенном нарастании величины свободно лежащих эритроцитов к 52 недели терапии до $192,1 \pm 1,82$ клеток.

Аналогичная направленность динамики отмечена для ПА, достигшего к 52 недели лечения у больных $1,17 \pm 0,05$, вследствие снижения за весь период наблюдения на 13,0%. Это сопровождалось у пациентов на фоне лечения постепенным увеличением ПНА, составившем за 52 недели лечения 15,1%.

Таким образом, у больных АГ с НТГ прием спираприла оказывает оптимизирующее влияние на реологические свойства эритроцитов, максимально проявляющиеся к 52 недели терапии, не достигнув, однако, уровня контроля.

Обсуждение

Сочетание АГ с НТГ неизбежно сопровождается нарушением реологических свойств эритроцитов [4]. Гемодинамические сдвиги и ослабление АОО плазмы ведут к активации ПОЛ в жидкой части крови, негативно влияя на внешние мембраны эритроцитов [3]. Депрессия ферментов антиокисления красных кровяных телец обуславливает нарастание в них продуктов

ПОЛ, что в сочетании с перегруженностью их мембран ХС способствует дополнительному ухудшению их реологических и функциональных свойств. В этой связи у пациентов в кровотоке увеличивается количество обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов при снижении дискоцитов. Нарушение цитоархитектоники эритроцитов ведет к повышению агрегатообразования красных кровяных телец [8], существенно ухудшая реологические свойства крови, снижая перфузию внутренних органов и в первую очередь сердца, утяжеляя тем самым течение АГ и усугубляя НТГ.

Назначение включенным в исследование больным спираприла недостаточно влияло на липидный состав мембран эритроцитов, сохраняя в них излишнее содержание ХС и тем самым повышенную жесткость при прохождении через микроциркуляторное русло. Вместе с тем применяемая гипотензивная терапия способствовала выраженной активации антиоксидантной защиты жидкой части крови и эритроцитов с ослаблением в них ПОЛ. Достижимые биохимические сдвиги на фоне терапии спираприлом сопровождались достоверной позитивной динамикой цитоархитектоники эритроцитов с выраженным снижением содержания их активированных форм, однако не позволяя достичь уровня здоровых людей. Это сопровождалось понижением агрегационной способности эритроцитов, также не достигшей уровня контроля и не позволившей нормализовать перфузию внутренних органов, сохраняя высокую вязкость крови и недостаточно оптимизировав ее жидкостные свойства, не позволяя тем самым устранить риск развития тромбообразования.

Таким образом, применение спираприла способно понизить у больных АГ с НТГ выраженность деформационных изменений и агрегационной активности эритроцитов, не позволяя достичь значений контроля за 52 недели лечения и обеспечить тем самым оптимальную перфузию внутренних органов и эффективную профилактику у них соудистых осложнений.

Выводы

1. Применение спираприла у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе в течение 52 недель способно улучшать биохимические особенности плазмы и эритроцитов.
2. Прием спираприла лицами с АГ и НТГ улучшает деформируемость и снижает их способность к агрегации, не позволяя данным показателям приблизиться к значениям контроля в течение года наблюдения.

Список литературы

1. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск: Изд-во Челябинского государственного педагогического университета, 2000. – 167 с.
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. – М.: Эко-Пресс, 2010. – 117 с.
4. Киселев А.М., Клушков В.С., Сторожок С.А. О механизмах регуляции способности эритроцитов к упругой деформации // Вестник Уральской медицинской академии. – 2006. – Т. 3. – С. 39–40.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Изд-во «Беларусь», 1982. – 367 с.
6. Кубатиев А.А., Андреев А.А. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1979. – № 5. – С. 414–417.
7. Медведев И.Н., Гамолина О.В. Гемостаз и его коррекция гипотензивными средствами у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе. – М., 2009. – 185 с.
8. Назаров С.Б. Закономерности развития эритрона белых крыс в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 47с.
9. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях / М.В. Углова, Б.А. Углов, В.В. Архипов, Т.В. Горшкова, Н.А. Петунина, Т.Л. Оль, М.А. Прохуровская, С.И. Шубин. – Куйбышев: Куйбышевское книжное издательство, 1982. – 46 с.

10. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. – 1991. – №10. – С. 9–13.

Рецензент –

Смахтин М.Ю., д.б.н., профессор, профессор кафедры биохимии Курского государственного медицинского университета.

**DYNAMICS RHEOLOGICAL OF FEATURES ERYTHROCYTE
AT THE PATIENTS ARTERIAL HYPERTENSION
WITH INFRINGEMENT OF TOLERANCE TO GLUCOSE,
IS LONG RECEIVING SPIRAPRIL**

Medvedev I.N., Gamolina O.V.

*Kursk institute of social education (branch) of the Russian state social university, Kursk,
e-mail: zsyu@046.ru*

The purpose of the work was to study the possibility of correcting violations of the rheological properties of red blood cells in hypertensive patients with disorders of glucose metabolism with long-term use spirapril.

The use of spirapril in hypertensive patients with disorders of glucose metabolism in 52 weeks improved the biochemical properties of plasma and red blood cells of patients. Receiving spirapril persons with hypertension and impaired glucose metabolism decreased the deformation of red blood cells and reduces their ability to aggregate.

Keywords: rheological properties of red blood cells, arterial hypertension, glucose metabolism, spirapril