
ВНУТРИСОСУДИСТАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ НА ФОНЕ ФЛУВАСТАТИНА

И.Н. Медведев, И.А. Скорятина

Кафедра адаптивной физической культуры и спорта
Курский институт социального образования (филиал) РГСУ
ул. К. Маркса, 51, Курск, Россия, 305029

Под наблюдением находились 32 больных артериальной гипертонией 1—2-й степени, риск 2—3, среднего возраста. Группу контроля составили 26 здоровых людей. Всем пациентам назначался флувастатин в дозе 40 мг на ночь в течение 4 мес.

Коррекция флувастатином обмена липидов и ослабляла тромбоцитарные нарушения у больных, способствуя увеличению в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок и снижению активированных тромбоцитов ($38,5 \pm 0,15\%$) за счет уменьшения всех их разновидностей. Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до $10,2 \pm 0,16$ на 100 свободно лежащих тромбоцитов, средних и больших агрегатов до $3,0 \pm 0,12$ на 100 свободно лежащих тромбоцитов, снижалось число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты ($9,9 \pm 0,06\%$).

Таким образом, при отсутствии прямого дезагрегирующего действия флувастатина уменьшение ВАТ достигалось оптимизацией липидного спектра крови.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, тромбоциты, флувастатин.

В последнее время сочетание артериальной гипертонии (АГ) с гиперлипидемией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией у кардиальных больных встречается все чаще. АГ и дислипидемия (Д) по отдельности и их сочетание могут способствовать нарушению функции тромбоцитов, ухудшению реологии крови, развитию атеросклероза и тромбоза сосудов. Однако механизм нарушения тромбоцитарного звена гемостаза у больных АГ с Д и подходы к его коррекции изучены недостаточно.

Одним из ведущих составных частей Д является гиперхолестеринемия и не исключено, что она является пусковым механизмом активации функции тромбоцитов. Следовательно, можно ожидать, что нормализация липидного спектра крови может способствовать коррекции внутрисосудистой активности тромбоцитов. В связи с этим представляется целесообразным применение у больных с АГ и Д блокаторов ГМК — К₀А редуктазы — статинов.

Цель работы: исследовать возможность коррекции нарушений липидного спектра крови и внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных АГ с Д флувастатином.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 32 больных АГ 1—2-й степени, риск 2—3 (ДАГ 2, 2004), в том числе 13 мужчин и 19 женщин среднего возраста. Коррекция АГ у больных производилась ингибитором ангиотензинпревращающего фермента — эналаприлом в общепринятых дозах. У всех больных отмечалась гиперлипидемия II б типа. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. 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 W. Friedwald et. al. [9], ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [2], ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО «Агат-Мед» и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [1], внутритромбоцитарное ПОЛ по концентрации АГП [2], базального и стимулированного тромбином уровня малонового диальдегида (МДА), в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [10]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [6]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум» и фосфолипидов по фосфору. Исследовались активность и время образования тромбопластина [8]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтазы использованы три пробы переноса по методу Т.А. Ермолаевой и соавт. (1992) с регистрацией агрегации тромбоцитов на фотоэлектроколориметре [5]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева [3]. Морфологически внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ) определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа [7] по А.С. Шитиковой и соавт. (1997). Всем 32 пациентам назначался флувастатин в дозе 40 мг на ночь в течение 4 мес. Статистическая обработка результатов проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента и корреляционного анализа.

Результаты исследования. У больных была выявлена гиперлипидемия II б типа и активация СРО липидов плазмы (табл. 1). Флувастатин способствовал снижению в крови ОЛ — $7,9 \pm 0,02$ г/л., холестерина и триглицеридов ($5,5 \pm 0,04$ ммоль/л и $2,51 \pm 0,03$ ммоль/л, соответственно), уменьшению концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП ($3,08 \pm 0,04$ ммоль/л и $1,14 \pm 0,002$ ммоль/л, соответственно) и повышению содержания ХС ЛПВП и ОФЛ ($1,28 \pm 0,006$ ммоль/л и $1,86 \pm 0,06$ ммоль/л, соответственно). Отмечалась также положительная динамика градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы, что свидетельствовало об оптимизации липидного обмена.

К исходу 4 мес. курса терапии отмечено увеличение АОА плазмы ($24,9 \pm 0,12\%$) и снижение перекисаации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ — АГП снизился до $2,80 \pm 0,04$ Д₂₃₃ /1 мл. Содержание вторичных продуктов СРО липидов — ТБК-активных соединений также подверглось положительной динамике ($4,86 \pm 0,03$ мкмоль/л).

Динамика биохимических показателей плазмы крови больных АГ с Д на фоне лечения флувастатином

Параметры	Флувастатин, n = 32, M ± m		Контроль, n = 26, M ± m
	исходные значения	4 мес.	
ОХС, ммоль/л	6,2 ± 0,009	5,5 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	4,8 ± 0,05 $p < 0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05 ± 0,003	1,28 ± 0,006 $p_1 < 0,01$	1,60 ± 0,006 $p < 0,01$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,86 ± 0,05	3,08 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	2,43 ± 0,04 $p < 0,01$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,29 ± 0,002	1,14 ± 0,002 $p_1 < 0,01$	0,77 ± 0,005 $p < 0,01$
ТГ, ммоль/л.	2,83 ± 0,04	2,51 ± 0,03 $p_1 < 0,01$	1,7 ± 0,02 $p < 0,01$
ОЛ, ммоль/л	9,1 ± 0,19	7,9 ± 0,02 $p_1 < 0,01$	5,6 ± 0,03 $p < 0,01$
ОФЛ, ммоль/л	1,52 ± 0,02	1,86 ± 0,06 $p_1 < 0,01$	3,54 ± 0,09 $p < 0,01$
ОХС/ОФЛ плазмы	4,08 ± 0,08	2,95 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	1,36 ± 0,06 $p < 0,01$
Коэффициент атерогенности плазмы	3,67 ± 0,06	2,04 ± 0,06 $p_1 < 0,01$	1,52 ± 0,05 $p < 0,01$
АГП плазмы, Д ₂₃₃ /1 мл	3,21 ± 0,12	2,80 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	1,42 ± 0,09 $p < 0,01$
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,15 ± 0,11	4,86 ± 0,03 $p_1 < 0,01$	3,56 ± 0,07 $p < 0,01$
Антиокислительный потенциал плазмы, %	23,2 ± 0,09	24,9 ± 0,12 $p_1 < 0,01$	32,9 ± 0,12 $p < 0,01$

Примечание: Условные обозначения: p — достоверность различий между группами больных и здоровых; p_1 — достоверность изменений показателей в группе больных.

* — достоверность не получена.

В последующей таблице обозначения сходные.

У больных на фоне лечения выявлена положительная динамика липидного состава тромбоцитов и в частности снижение уровня ХС в мембранах ($0,92 \pm 0,006$ мкмоль/ 10^9 тр.), повышение ОФЛ ($0,37 \pm 0,004$ мкмоль/ 10^9 тр.), снижение градиента ХС/ОФЛ мембран тромбоцитов ($2,48 \pm 0,009$).

Корреляционный анализ выявил прямую связь средней силы ($r = 0,54$, $t = 3,42$) между уровнем ОХС плазмы и ХС мембран тромбоцитов.

Применение флувастатина повышало антиоксидантную активность тромбоцитов больных (активность каталазы возрасла до $5900,0 \pm 11,7$ МЕ/ 10^9 тр.), СОД до $1020,0 \pm 2,2$ МЕ/ 10^9 тр.), ингибируя активированное внутритромбоцитарное

ПОЛ, содержание АГП снизилось в тромбоцитах до $2,75 \pm 0,08 \text{Д}_{233}/10^9 \text{тр.}$ при уменьшении базального и стимулированного уровня МДА ($1,21 \pm 0,004 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$ и $8,29 \pm 0,03 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$, соответственно), обуславливая ослабление выделения тромбоцитами МДА до $7,08 \pm 0,04 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$

У больных отмечалось усиление тромбопластинообразования. Время синтеза активного тромбопластина составляло $2,9 \pm 0,009 \text{ мин.}$, а его активность — $10,7 \pm 0,06 \text{ с.}$ В группе сравнения аналогичные показатели были равны $2,5 \pm 0,008 \text{ мин.}$ и $13,1 \pm 0,007 \text{ с}$ соответственно. В результате терапии больных флувастатином удалось снизить активность тромбопластина ($11,6 \pm 0,06 \text{ с}$) при достижении времени его генерации $2,7 \pm 0,07 \text{ мин.}$

На фоне лечения больных флувастатином отмечалась положительная динамика внутрисосудистой активности тромбоцитов, при этом их количество не изменилось. Укороченная длительность кровотечения у них в исходном состоянии ($80,2 \pm 0,24 \text{ с}$, в контроле — $138,0 \pm 1,6 \text{ с}$) претерпела положительную динамику и составила через 4 мес. — $89,0 \pm 0,35 \text{ с}$ ($p < 0,01$).

Коррекция уровня холестерина в крови больных с помощью флувастатина сопровождалась снижением интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Уменьшение тромбоксанообразования, регистрируемое в простой переносной пробе (до $43,4 \pm 0,07\%$), наступало в результате снижения активности ключевых ферментов обмена АА в тромбоцитах (циклооксигеназы до $77,1 \pm 0,16\%$ и тромбоксансинтазы до $72,4 \pm 0,19\%$). В контроле аналогичные показатели составили $35,2 \pm 0,02\%$, $67,5 \pm 0,12\%$ и $57,2 \pm 0,12\%$, соответственно.

Коррекция флувастатином обмена липидов и тромбоцитарных нарушений у больных способствовала оптимизации ВАТ (табл. 2). Так, в частности отмечалось увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активированных тромбоцитов ($38,5 \pm 0,15\%$) за счет уменьшения всех их разновидностей (дискоэхиноцитов, сфероцитов, сферозхиноцитов и биполярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до $10,2 \pm 0,16$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов, средних и больших агрегатов до $3,0 \pm 0,12$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов, а также снижалось число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты ($9,9 \pm 0,06\%$). Эти данные свидетельствуют о положительном влиянии флувастатина на микроциркуляцию у больных АГ с Д.

Корреляционный анализ выявил прямую связь средней силы между содержанием ХС в мембранах тромбоцитов и суммой активных форм тромбоцитов в кровотоке больных ($r = 0,74$, $t = 5,42$), уровнем в тромбоцитах базального МДА ($r = 0,44$, $t = 5,14$), АГП ($r = 0,52$, $t = 4,90$) и тромбоксанообразованием в простой пробе переноса ($r = 0,62$, $t = 6,32$) и обратную связь средней силы с активностью в кровяных пластинках каталазы ($r = -0,56$, $t = 4,79$) и СОД ($r = -0,63$, $t = 5,16$). После проведенного курса лечения флувастатином выявленные корреляционные связи сохранили силу и направленность.

**Внутрисосудистая активность тромбоцитов
у больных АГ с Д на фоне лечения флувастатином**

Параметры (внутрисосудистая активность тромбоцитов)	Флувастатин, $n = 32$, $M \pm m$		Контроль, $n = 26$, $M \pm m$
	исходные значения	4 мес.	
Дискоциты, %	$53,0 \pm 0,16$	$61,5 \pm 0,20$ $p_1 < 0,01$	$84,6 \pm 0,14$ $p < 0,01$
Диско-эхиноциты, %	$27,2 \pm 0,18$	$23,1 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01$	$11,2 \pm 0,17$ $p < 0,01$
Сфероциты, %	$13,3 \pm 0,11$	$11,2 \pm 0,22$ $p_1 < 0,01$	$2,2 \pm 0,05$ $p < 0,01$
Сферо-эхиноциты, %	$3,4 \pm 0,09$	$3,0 \pm 0,12$ $p_1 < 0,01$	$1,6 \pm 0,05$ $p < 0,01$
Биполярные формы, %	$1,4 \pm 0,06$	$1,2 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01$	$0,4 \pm 0,02$ $p < 0,01$
Сумма активных форм, %	$45,0 \pm 0,17$	$38,5 \pm 0,15$ $p_1 < 0,01$	$15,4 \pm 0,16$ $p < 0,01$
Число тромбоцитов в агрегатах, %	$11,4 \pm 0,20$	$9,9 \pm 0,06$ $p_1 < 0,01$	$6,5 \pm 0,07$ $p < 0,01$
Число малых агрегатов по 2—3 тромб.	$14,0 \pm 0,14$	$10,2 \pm 0,16$ $p_1 < 0,01$	$3,1 \pm 0,03$ $p < 0,01$
Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб.	$4,0 \pm 0,19$	$3,0 \pm 0,12$ $p_1 < 0,01$	$0,14 \pm 0,003$ $p < 0,01$

Обсуждение. Флувастатин снижает гиперлипидемию и гиперхолестеринемию, достоверно подавляет синтез эндогенного холестерина у больных АГ с Д.

Уменьшение синтеза холестерина способствует ингибированию СРО в плазме и уменьшению риска тромботических осложнений. Снижение уровня холестерина в крови сопровождается уменьшением содержания ХС в мембранах кровяных пластинок и ПОЛ в тромбоцитах за счет активации антиоксидантной системы. Ослабление метаболизма фосфолипидов мембран и тромбоксанообразования обусловлено коррекцией флувастатином дислипидемии и уменьшением его включения в тромбоцитарные мембраны. Основным механизмом этого является снижение активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах и снижение образования в них тромбоксана, что, вероятно, способствует антитромботическому эффекту флувастатина.

Улучшение показателей ВАТ у больных на фоне приема флувастатина говорит о положительном его влиянии на тромбоцитарный гемостаз в результате подавления дислипидемии, уменьшения интенсивности ПОЛ в плазме и тромбоцитах и снижения жесткости их мембран. Иными словами, флувастатин способен корригировать состояние первичного гемостаза. Снижение тромбопластинообразования и увеличение времени его генерации обусловлено понижением агрегирующей активности тромбоцитов.

Корреляционный анализ выявил тесные взаимосвязи между содержанием ХС в плазме и тромбоцитах. Высокий уровень ХС в кровяных пластинках способст-

вовал усилению ВАТ путем подавления антиоксидантной защиты тромбоцитов, активации в них ПОЛ и тромбоксанообразования. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия флувастатина уменьшение ВАТ достигалось оптимизацией липидного спектра крови.

Снижение ВАТ под влиянием флувастатина говорит о целесообразности его применения у больных АГ с Д с целью профилактики тромботических осложнений. Учитывая возможное угасание положительных эффектов флувастатина на тромбоцитарный гемостаз больных АГ с Д после его отмены, терапия флувастатином должна быть длительной.

Заключение. Назначение флувастатина больным артериальной гипертензией с дислипидемией корригирует гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию, синдром пероксидации и оптимизирует тромбоцитарный гемостаз. Флувастатин ингибирует повышенную активность тромбоцитов *in vivo*. Для стабилизации этих результатов применение данного статина должно быть продолжительным.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000. — 167 с.
- [2] Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. — 1983. — № 3. — С. 33—36.
- [3] Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. — СПб., 1999. — 117 с.
- [4] Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клиничко-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями. — СПб., 1992. — 25 с.
- [5] Захария Е.А., Купах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. — 1989. — № 1. — С. 36—38.
- [6] Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. — 1991. — № 10. — С. 9—13.
- [7] Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике // Клинич. и лабор. диагностика. — 1997. — № 2. — С. 23—35.
- [8] Biggs R., Doyglas A.S., Macfarlane R.G. The formation of the thromboplastin in human blood // J. Physiol. — 1953. — Vol. 119. — № 1. — P. 89—104.
- [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.
- [10] Schmith J.B., Jngerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin, production by human platelet // J. Lab. Clin. Med. — 1976. — Vol. 88. — № 1. — P. 167—172.

INTRAVASCULAR ACTIVITY OF TROMBOCYTES IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH DISLIPIDEMIA ON A BACKGROUND FLUVASTATINE

I.N. Medvedev, I.A. Skorjatina

Faculty of adaptive physical culture and sports
Kursk Institute of Social Education (branch of)
Russian State Social University. Head faculty
K. Marx str., 51, Kursk, 305029

The purpose of this work was the study of irregularities in the blood. Patients were patients with hypertension and narushezhira. All patients were treated fluvastatinom.

We treated 32 patients with hypertension 1—2 risk 2—3. 26 people were in the control group. All patients were treated for fluvastatin 40 mg / day for 4 months.

As a result of treatment in all patients decreased platelet abnormality in many cases, the number of round cells increased ($38,5 \pm 0,15\%$). Reducing their varieties. Small aggregates of platelets in the blood decreased to $10,2 \pm 0,16$ to 100 platelet isolated, medium and large aggregates up to $3,0 \pm 0,12$ to 100 platelet isolated. The number of platelets in the aggregates decreased ($9,9 \pm 0,06\%$).

Thus, fluvastatin resulted in the restoration of the metabolism of lipids in the blood.

Key words: arterial hypertension, dislipidemia, thrombocytes, fluvastatine.