
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ ЛОЗАРТАНА, ПИОГЛИТАЗОНА И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ НА АКТИВНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, ПЕРЕНЕСШИХ ОККЛЮЗИЮ СОСУДОВ ГЛАЗА

О.А. Даниленко, И.Н. Медведев

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ
ул. Пирогова, 126, Курск, Россия, 305035

Цель работы — исследовать возможности коррекции нарушений антикоагулянтной, фибринолитической и антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзионные поражения сосудов глаз с помощью комплексной терапии из лозартана, пиоглитазона и немедикаментозной коррекции. Установлено, что исследуемый комплекс лечения у данной категории больных в течение 4 мес. применения улучшает, но полностью не нормализует антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную активность сосудистой стенки. Достигнутые результаты нестабильны и имеют тенденцию к ухудшению при нестрогом соблюдении немедикаментозной коррекции, несмотря на продолжение лекарственной терапии.

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

В последние годы артериальная гипертония (АГ) все чаще сочетается с метаболическим синдромом (МС), включающим гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР) и связанное с ними нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [1, 3], во многом способствуя ослаблению функций сосудистой стенки и возникновению внутрисосудистого тромбообразования. При этом активность стенки сосудов у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза, изучена недостаточно. Очевидно, что данное состояние требует комплексной коррекции. Было решено испытать комплекс, включающей в себя сочетание современного гипотензивного препарата (блокатора рецепторов ангиотензина), гипогликемического препарата и немедикаментозных методов коррекции, включающих диетотерапию и дозированные физические нагрузки.

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

Материалы и методы. Под наблюдением находились 23 больных АГ 1—2-й степени, риск 4 (критерии ДАГЗ (2008), в том числе 11 мужчин и 12 женщин среднего возраста ($48,5 \pm 1,8$ 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 W. Friedwald et. al. [9], ХС ЛПОНП — по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [8, 10, 11]. Активность перекисного 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 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 тканевой 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), 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). Антиагрегационная активность стенки сосуда выявлялась по торможению АТ со всеми использованными индукторами по В.П. Балуда и соавт. (1983) на фоне временной венозной окклюзии. С целью коррекции артериального давления больным назначался препарат лозартан в дозе 100 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 через 12 месяцев, при нестрогом соблюдении немедикаментозной составляющей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования. У больных в исходе выявлена гиперлипидемия II б типа с активацией ПОЛ плазмы (АГП $3,26 \pm 0,02$ Д₂₃₃/1 мл, ТБК-активные продукты $5,49 \pm 0,04$ мкмоль/л). К 4 месяцам лечения появилась положительная динамика всех показателей липидного спектра плазмы крови, с нормализацией последних к концу наблюдения. Содержание АГП в плазме через 4 месяца составляло $2,18 \pm 0,04$ Д₂₃₃/1 мл, через год — $1,68 \pm 0,02$ Д₂₃₃/1 мл, ТБК-активные продукты — $4,12 \pm 0,02$ и $3,42 \pm 0,03$ мкмоль/л соответственно.

Активность АТ-III в плазме крови больных перед началом терапии была снижена как до, так и после пробы с временной венозной окклюзией, составляя $83,2 \pm 0,08\%$ и $92,1 \pm 0,3\%$ соответственно, при уровне ИАКАСС $1,1 \pm 0,03$. К 4 месяцам лечения активность АТ III до компрессии достоверно увеличилась на 11,2%, после пробы с венозной окклюзией на 17%, что привело к достоверному увеличению ИАКАСС до $1,26 \pm 0,08\%$. Дальнейшее нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции способствовало 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 $9,33 \pm 0,2$ мин., составляя на фоне временной венозной окклюзии $7,82 \pm 0,03$ мин. ИФАСС составлял $1,19 \pm 0,04$. В результате 4-месячной коррекции применяемым комплексом, установлено небольшое, достоверное снижение времени лизиса фибринового сгустка до и после компрессии, по сравнению с исходом, на 2,9% и 8,95% соответственно, ИФАСС увеличился до $1,27 \pm 0,4$, однако к концу наблюдения (1 год) вновь наметилась тенденция к снижению фибринолитической активности стенки сосуда.

Агрегация тромбоцитов на фоне венозной окклюзии в исходном состоянии у лиц с АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, оказалась ускоренной.

Применение лозартана, пиоглитазона и комплекса немедикаментозной терапии обусловило положительную динамику сосудистого гемостаза к 4 месяцам лечения, однако нормализации исследуемых показателей не наступало. Дальнейшее наблюдение за пациентами на фоне лечения с нестрогим соблюдением немедикаментозной коррекции выявило отрицательную динамику достигнутых результатов. Так, наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда к 4 мес. найдена для коллагена — $41,4 \pm 0,04$ с., при исследовании через год — $37,7 \pm 0,04$ с. Медленнее АТ развивалась у больных под влиянием АДФ ($59,3 \pm 0,06$ с. к 4 мес. и $50,9 \pm 0,04$ с. к году.), ристомицина — $60,9 \pm 0,04$, к году — $56,2 \pm 0,04$ с., H_2O_2 — $63,6 \pm 0,02$ с. к 4 мес. и $48,8 \pm 0,06$ с. к году. При этом на фоне искусственного венозного застоя тромбиновая и адреналиновая АТ также замедлились, но не достигали контрольных значений, тромбиновая — $75,2 \pm 0,04$ с. и $63,8 \pm 0,06$ с., к 4 и 12 месяцам соответственно, адреналиновая — $128,3 \pm 0,04$ с. и $113,7 \pm 0,04$ с. При сочетании индукторов к 4 мес. лечения отмечалась достоверная положительная динамика времени АТ, но показатели по-прежнему заметно отличались от контрольных. При исследовании через год наблюдалось снижение достигнутых результатов.

Обсуждение. Обменные нарушения при МС носят сложный характер, сопровождаясь неизбежным ослаблением функций сосудистой стенки [1]. Изменения липидного спектра крови и активация ПОЛ вызывают ослабление антиагрегационной активности стенки сосудов, приводя к росту АТ, что было показано при применении различных индукторов *in vitro*. При этом отмечается рост синтеза в стенке сосуда, участвующего в процессе адгезии фактора Виллебранда, косвенно зарегистрированного по ускорению АТ с ристомицином. Временная венозная окклюзия позволила выявить ослабление в стенке сосуда обмена арахидоновой кис-

лоты с сокращением образования в ней ведущего вазодилататора и антиагреганта — простациклина. У больных была выявлена слабость дезагрегирующих сигналов сосудистой стенки в реальных условиях кровотока. Малая динамика АТ при сочетании индукторов у пациентов с АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаз, на фоне временной ишемии сосудистой стенки свидетельствует о достоверном ослаблении ее антиагрегационной активности в условиях кровотока, свидетельствуя о высоком риске у них повторного тромбообразования.

Примененное лечение улучшило липидный спектр крови, полностью не нормализовав 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 ее стороны на тромбоциты, полностью, однако, не нормализуя агрегационную активность последних. Замедление АТ без венозной окклюзии и на ее фоне во многом обуславливается ослаблением интенсивности ПОЛ жидкой части крови, понижением синтеза фактора Виллебранда в стенке сосуда, возрастанием активности системы антиокисления в тромбоцитах, облегчая функционирование рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе.

Таким образом, примененный лечебный комплекс способен улучшить, но не нормализовать полностью у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, гемостатическую функцию сосудистой стенки к 4-му месяцу лечения.

Выводы

1. Применение лечебного комплекса, включающего лозартан, пиоглиитазон, гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза, в течение 4 месяцев улучшает, но не нормализует антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную активность сосудистой стенки.

2. Достигнутые к 4 месяцам результаты примененного в работе лечения неустойчивы и имеют тенденцию к ухудшению при последующем нестрогом соблюдении немедикаментозной составляющей.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб.: Изд. СПб. ГМУ, 1999. — 203 с.
- [2] Балуда В.П., Лукьянова Т.И., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека // Лабораторное дело. — 1983. — № 6. — С. 17—20.
- [3] Балуда В.П. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза // Гематология и трансфузиология. — 1987. — № 9. — С. 51—53.
- [4] Балуда В.П., Деянов И.И. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбоза // Кардиология. — 1988. — № 5. — С. 103—105.
- [5] Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза // Москва. — Ньюдиамед — АО. — 1999. — 217 с.

- [6] *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.
- [7] *Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э.* Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000. — 167 с.
- [8] *Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // *Лабор. дело.* — 1983. — № 3. — С. 33—36.
- [9] *Громнацкий Н.И., Медведев И.Н.* Фармакологическая и немедикаментозная коррекция метаболического синдрома при некоторых состояниях в клинике внутренних болезней. — М., 2004. — 290 с.
- [10] *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.
- [11] *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.
- [12] *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.
- [13] *Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al.* Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // *European Heart Journal.* — 1994. — Vol. 15. — P. 1300—1331.

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

O.A. Danilenko, I.N. Medvedev

Kursk institute of social education (filial) RSSU
Pirogova str., 126, Kursk, Russia, 305035

The aim of this work is to investigate the possibilities of correction of a vessel wall antiaggregational, anticoagulative and fibrinolytic activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome, who suffered from occlusion of eye vessels by using complex therapy including Losartan, Pioglitason and non-medic correction. It's found out that in such patients fosinopril is able to correct a vessel wall antiaggregational, anticoagulative and fibrinolytic activity after 16 weeks of therapy but doesn't fully normalize antiaggregational, anticoagulative and fibrinolytic activity. The achieved results are not stable and have the tendency to deterioration during not full non-medic correction in spite of the medical therapy.

Key words: vessel wall, arterial hypertension, metabolic syndrome, occlusion of eye vessels.