

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ НА ФОНЕ СИМВАСТАТИНА

Медведев И.Н.^{*}, Скорятина И.А.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного социального университета, Курск

Резюме

Цель: установить эффективность коррекции симвастатином дислипидемии и нарушений активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией.

Материалы и методы. 34 больным назначен на 4 месяца симвастатин. Оценивались динамика показателей липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантная защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также активности тромбоцитов. Результаты обработаны согласно критерию Стьюдента и путем корреляционного анализа.

Результаты. Симвастатин корригирует дислипидотемию и синдром перекисаации, а также оптимизирует внутритромбоцитарные механизмы регуляции их функций у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. Симвастатин ингибирует повышенную активность тромбоцитов *in vivo*.

Заключение. Стабилизация эффектов симвастатина у больных АГ с Д возможна при длительном применении препарата.

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

Весьма распространённая в настоящее время артериальная гипертония (АГ) нередко сочетается с дислипидемией (Д), включающей в себя гиперлипидемию, гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию [1]. АГ и Д самостоятельно и в сочетании способствуют нарушению функции тромбоцитов с последующим развитием тромбоза сосудов. Однако механизм нарушения тромбоцитарного звена гемостаза у больных АГ с Д изучен недостаточно и не разработана тактика его коррекции.

Важным звеном Д является гиперхолестеринемия, которая может активизировать адгезию и агрегацию тромбоцитов [2], их внутрисосудистую активность (ВАТ), нарушать тонкие механизмы функционирования кровяных пластинок. В связи с этим снижение уровня холестеринемии должно способствовать коррекции тромбоцитопатии. С этой целью представляется целесообразным применение блокаторов ГМК — К₀А редуктазы — статинов [3]. Однако, до сих пор не удалось до конца выявить степень оптимизирующего воздействия различных статинов и, в первую очередь, симвастатина, как одного из наиболее распространенных в России препаратов данной группы, на функцию тромбоцитов у больных АГ с Д.

Цель работы — установить эффективность терапевтического влияния симвастатина на дислипидемию, АГ и нарушения внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных АГ с Д.

Материалы и методы

Обследовано 34 больных АГ 1-2 степени, риск 2-3, в т.ч. 12 мужчин и 22 женщины среднего возраста (ДАГ 2,2004). По поводу АГ больным назначался ингибитор

ангиотензинпревращающего фермента — эналаприл в общепринятых дозах. У всех больных, включенных в исследование, имелась гиперлипидемия II б типа. В группу контроля вошли 26 здоровых лиц аналогичного возраста. Взятие крови осуществлялось в утренние часы, натощак. 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. [4], ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора [5]. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертензии [6,7,8]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [9], ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед” и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [10]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум” и фосфолипидов по фосфору [5]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. (1992) с регистрацией агрегации тромбоцитов на фотоэлектроколориметре [12].

Таблица 1

Динамика агрегационной активности тромбоцитов у больных АГ с Д на фоне лечения симвастатином

Параметры		Симвастатин, n=34, M±m		Контроль, n=26, M±m
		Исходные значения	4 мес.	
АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ	АДФ, с	23,5±0,08	39,0±0,14 p ₁ <0,01	41,0±0,12 p<0,01
	Коллаген, с	22,3±0,12	31,0±0,15 p ₁ <0,01	33,2±0,10 p<0,01
	Тромбин, с	34,1±0,16	53,9±0,17 p ₁ <0,01	55,3±0,05 p<0,01
	Ристомицин, с	27,2±0,14	42,0±0,19 p ₁ <0,01	45,2±0,06 p<0,01
	H ₂ O ₂ , с	28,3±0,15	45,0±0,12 p ₁ <0,01	47,5±0,07 p<0,01
	Адреналин, с	71,5±0,16	89,0±0,19 p ₁ <0,01	93,0±0,07 p<0,01
	АДФ+адреналин, с	19,2±0,20	32,6±0,08 p ₁ <0,01	34,5±0,04 p<0,01
	АДФ+коллаген, с	18,1±0,16	24,7±0,15 p ₁ <0,01	26,6±0,05 p<0,01
	Адреналин+коллаген, с	13,0±0,09	27,0±0,12 p ₁ <0,01	29,2±0,12 p<0,01

Примечание: p — достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ — достоверность изменений показателей в группе больных, * — достоверность не получена.

Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева; оценка длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (АААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки — по методам Шитиковой А.С. (1999); АТ исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С., (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 ($5,0 \times 10^{-6}$ М., завод Гедон Рихтер А.О.) 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. Морфологическая внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ) определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа [14] по Шитиковой А.С. и соавт. (1997). Оценка степени коррекции тромбоцитарных дисфункций у больных АГ с Д при помощи симвастатина проводилась у 34 человек при назначении препарата по 10 мг на ночь в течение 4 мес. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента и корреляционного анализа [15].

Результаты исследования

При назначении больным симвастатина побочных эффектов не было выявлено ни в одном случае.

У больных была выявлена гиперлипидемия II б типа и активация СРО липидов плазмы. Симвастатин способствовал оптимизации липидного спектра

(p<0,01), снижая в крови ОЛ — $7,4 \pm 0,03$ г/л., холестерина и триглицеридов ($5,3 \pm 0,04$ ммоль/л. и $2,24 \pm 0,006$ ммоль/л., соответственно), уменьшая концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП ($2,88 \pm 0,02$ ммоль/л. и $1,08 \pm 0,003$ ммоль/л., соответственно) и повышая содержание ХС ЛПВП и ОФЛ ($1,34 \pm 0,003$ ммоль/л. и $2,15 \pm 0,01$ ммоль/л., соответственно). Оптимизация липидного обмена на фоне симвастатина подтверждена выраженной положительной динамикой градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы.

К исходу 4 мес. курса терапии отмечено увеличение АОА плазмы ($28,9 \pm 0,08\%$) и снижение пероксидации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ — АГП — снизился до $2,54 \pm 0,03$ Д₂₃₃/мл. Содержание вторичных продуктов свободнорадикального окисления (СРО) липидов — ТБК-активных соединений также проявило положительную динамику ($3,90 \pm 0,04$ мкмоль/л.).

У больных на фоне лечения симвастатином выявлена положительная динамика липидного состава тромбоцитов и, в частности, снижение уровня ХС в мембранах ($0,78 \pm 0,002$ мкмоль/ 10^9 тр.), повышение ОФЛ ($0,44 \pm 0,001$ мкмоль/ 10^9 тр.), снижение градиента ХС/ОФЛ мембран тромбоцитов ($1,77 \pm 0,004$).

Корреляционный анализ выявил прямую связь средней силы (r = 0,55, t = 3,42) между уровнем ОХС плазмы и ХС мембран тромбоцитов (r = 0,62, t = 3,86). Зарегистрирована сильная прямая корреляционная связь средней силы между степенью снижения ОХС плазмы и ХС мембран тромбоцитов у больных на фоне 4-х месячного применения симвастатина (r = 0,74, t = 4,34).

Таблица 2

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ с Д на фоне лечения симвастатином

Параметры		Симвастатин, n = 34, M±m		Контроль, n = 26, M±m
		Исходные значения	4 мес.	
ВНУТРИСОСУДИСТАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ	Дискоциты, %	51,4±0,19	78,6±0,16 p ₁ <0,01	84,6±0,14 p<0,01
	Диско-эхиноциты, %	31,6±0,19	15,8±0,14 p ₁ <0,01	11,2±0,17 p<0,01
	Сфероциты, %	12,6±0,14	3,1±0,10 p ₁ <0,01	2,2±0,05 p<0,01
	Сферо-эхиноциты, %	3,2±0,03	1,5±0,06 p ₁ <0,01	1,6±0,05 p<0,01
	Биполярные формы, %	1,2±0,01	1,0±0,01 p ₁ <0,01	0,4±0,02 p<0,01
	Сумма активных форм, %	48,6±0,19	21,4±0,12 p ₁ <0,01	15,4±0,16 p<0,01
	Число тромбоцитов в агрегатах, %	10,9±0,05	7,0±0,03 p ₁ <0,01	6,5±0,07 p<0,01
	Число малых агрегатов по 2-3 тромб.	12,2±0,15	3,4±0,04 p ₁ <0,01	3,1±0,03 p<0,01
	Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб.	4,2±0,08	0,5±0,02 p ₁ <0,01	0,14±0,003 p<0,01

Примечание: p — достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ — достоверность изменений показателей в группе больных, * — достоверность не получена.

На фоне лечения больных статином отмечалась положительная динамика исследованных аспектов тромбоцитарного гемостаза, при этом количество тромбоцитов и их ретрактивная функция не изменились. Укороченная длительность кровотечения у них в исходном состоянии (80,2±0,24 с., в контроле — 138,0±1,6 с.) претерпела положительную динамику и составила на фоне приема симвастатина через 4 мес. — 131,0±0,18 с. (p<0,01).

Коррекция синтеза холестерина у больных с помощью симвастатина характеризовалась более выраженным снижением интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Уменьшение тромбоксанообразования в простой переносной пробе наступало в результате снижения активности ключевых ферментов обмена АА в тромбоцитах (циклооксигеназы — до 69,9±0,08% и тромбоксансинтетазы — до 62,7±0,14%). В контроле аналогичные показатели составили 67,5±0,12% и 57,2±0,12%, соответственно. Вероятно, снижение холестеринемии и ХС в мембранах тромбоцитов, а также уменьшение их активности вызывает понижение генерации тромбопластина в сосудистом русле больных и уменьшает активность плазменного гемостаза, нивелируя риск тромботических осложнений.

Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов на фоне лечения снизилась с 48,2±0,12% до 36,0±0,17%.

Агрегация тромбоцитов под влиянием индукторов выражено замедлилась на фоне применения симвастатина (табл. 1). Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у лиц с АГ и Д оказалась нарушенной. Наиболее активно АТ развивалась

под влиянием коллагена (23,5±0,18 с.). Несколько медленнее АТ у них возникала с АДФ и ристомидином, еще позднее — с H₂O₂ (28,3±0,15 с.) и тромбином (34,1±0,16 с.). Самая поздняя АТ у больных развивалась под влиянием адреналина (71,5±0,16 с.). Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникшей почти вдвое быстрее, чем у здоровых лиц.

Через 4 мес. лечения симвастатином у больных зарегистрировано торможение АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомидин, менее активно — на H₂O₂ и тромбин. Максимальная длительность возникновения АТ наблюдалась у адреналина (89,0±0,19 с.). При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени, независимо от их комбинаций.

Эффективная коррекция симвастатином обмена липидов и тромбоцитарных нарушений у больных способствовала выраженной оптимизации ВАТ (табл.2). Так, в частности, отмечалось увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активированных тромбоцитов (21,4±0,12%) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до 3,4±0,04 на 100 свободнолежащих тромбоцитов, средних и больших агрегатов — до 0,5±0,02 на 100 свободнолежащих тромбоцитов, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (7,0±0,03%). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженном позитивном влиянии симвастатина на микроциркуляцию у больных АГ с Д.

Обсуждение

Симвастатин снижает гиперлипидемию и гиперхолестеринемию, регулируя образование эндогенного холестерина у больных АГ с Д.

Ослабление синтеза холестерина ведет к ингибированию СРО в жидкой части крови и уменьшению риска атерогенеза и развития тромбозов. Снижение уровня холестерина в крови сопровождается уменьшением содержания ХС в мембранах кровяных пластинок. Оптимизация градиента ХС/ОФЛ в мембранах тромбоцитов обусловлена коррекцией дислипидемии и уменьшением включения ХС в тромбоцитарные мембраны, а также, не исключено, прямым воздействием препарата на кровяные пластинки. Основным механизмом этого являются рецепторные перестройки мембран тромбоцитов, нормализация активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах и уменьшение образования в них тромбоксана, что, вероятно, способствует антитромботическому эффекту у симвастатина.

Примененные методы оценки параметров тромбоцитарного гемостаза (определение АААТ, АТ на стекле и исследование ВАТ) призваны регистрировать и моделировать способность кровяных пластинок реагировать на стимулирующие воздействия в крови больных. Именно активация кровяных пластинок различными индукторами и их сочетаниями в реальных условиях кровотока с развитием адгезии и агрегации тромбоцитов, возникновением циркулирующих агрегатов различных размеров предвещает активацию плазменного компонента гемостаза и формирование тромбов.

Оптимизация АААТ и АТ у больных на фоне применения симвастатина говорит о его позитивном влиянии на тромбоцитарный гемостаз в результате существенного подавления дислипидемии, уменьшения интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, снижения жесткости их мембран и, не исключено, прямого положительного воздействия на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок. Таким образом, симвастатин корректирует у больных АГ с Д адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов.

Литература

1. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией // Тер. архив. 1998; 12: 19-23.
2. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд. СПб. ГМУ; 1999.
3. Лякишев А.А. Лечение гиперлипидемий // Сердце. 2002; 3: 113-118.
4. 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; 18: 499-502.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск "Беларусь", 1982.
6. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // European Heart J. 1998; 19: 3-11.
7. 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 J. 1994; 15: 1300-1331.
8. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults // Arch intern. Med. 1988; 148: 36-69.
9. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. 1983; 3: 33-36.

Удлинение времени АТ под влиянием ристомидина у больных на фоне приема симвастатина обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда. Положительная динамика АТ с H_2O_2 свидетельствует о возросшей активности системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы. Позитивная динамика АТ с использованием сочетаний индукторов указывает на оптимизацию состояния рецепторных систем кровяных пластинок в условиях, приближенных к реальному кровотоку, сопровождаясь понижением активности первичного гемостаза.

Улучшение показателей ВАТ у больных на фоне приема симвастатина говорит о позитивном его влиянии на микроциркуляцию в результате коррекции обменных процессов, ослабления пероксидации липидов, подавления дислипидемии, оптимизации градиента ХС/ОФЛ в мембранах тромбоцитов и облегчении механизмов рецепции сигнала с мембраны и передачи его внутрь тромбоцитов. Иными словами, симвастатин способен в значительной мере нормализовать состояние первичного гемостаза.

Ослабление ВАТ, сочетающееся со снижением гиперхолестеринемии и синдрома пероксидации под влиянием симвастатина говорит о его важности для первичной профилактики тромботических осложнений. Терапия симвастатином должна быть продолжительной, т. к. положительное действие препарата на тромбоцитарный гемостаз больных АГ с Д может постепенно нивелироваться после его отмены.

Выводы

1. Симвастатин корректирует дислипидотемию и синдром пероксидации, а также оптимизирует внутритромбоцитарные механизмы регуляции их функций у больных артериальной гипертонией с дислипидемией.
2. Симвастатин ингибирует повышенную активность тромбоцитов *in vivo* у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. Стабилизация этих эффектов возможна при длительном применении симвастатина.

10. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000; 167
11. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клиничко-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями. СПб, 1992.
12. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. 1989; 1: 36-38.
13. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний/ Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб, 1999; 117.
14. 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: 23-35.
15. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статистического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев. —1982. — 4с.

Abstract

Aim: To assess simvastatin effectiveness in lipid profile and platelet activity correction among patients with arterial hypertension (AH) and dyslipidemia.

Material and methods. In total, 34 patients received simvastatin for 4 months. The dynamics of lipid profile, lipid peroxidation in plasma and platelets, blood and platelet antioxidant protection, and platelet activity was assessed. The statistical methods included Student t-test and correlation analysis.

Results. Simvastatin corrected dyslipidemia and lipid peroxidation, as well as optimised intra-platelet mechanisms of platelet function regulation, in AH patients with dyslipidemia. Simvastatin also inhibited increased platelet activation in vitro.

Conclusion. Long-term simvastatin therapy resulted in stable positive effects among patients with AH and dyslipidemia.

Key words: Arterial hypertension, dyslipidemia, platelets, simvastatin.

Поступила 02/12 – 2009