

## ВОЗМОЖНОСТИ НИЗКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Медведев И.Н.

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск

### Резюме

*Целью данного исследования было изучение влияния гипокалорийной диеты на агрегацию тромбоцитов и механизмы ее реализации у больных артериальной гипертонией (АГ), андронным ожирением (АО) и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Обследовано 25 больных АГ с АО и НТГ среднего возраста. Определяли антропометрические параметры, липидные показатели плазмы, интенсивность перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах. Проведена оценка тромбоцитарного гемостаза. Коррекция состояния больных осуществлялась гипокалорийной диетой в течение 24 нед.*

*Применение гипокалорийной диеты у больных АГ с АО и НТГ уменьшает сдвиги в липидном спектре крови, подавляет синдром пероксидации и улучшает функционирование внутритромбоцитарных механизмов развития их агрегации. Гипокалорийная диета снижает адгезивную и агрегационную функции тромбоцитов in vitro, особенно к исходу 24 нед. лечения, однако достичь контрольных значений не удается.*

*Для адекватной коррекции обменных процессов и тромбоцитарного гемостаза у больных АГ с АО и НТГ изолированное назначение гипокалорийной диеты недостаточно. Необходим поиск других терапевтических подходов к лечению больных АГ с АО и НТГ.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, тромбоциты, гипокалорийная диета.

В последнее время одним из наиболее распространенных заболеваний в развитых странах является артериальная гипертония (АГ), нередко сочетающаяся с метаболическим синдромом (МС), характеризующимся наличием тканевой инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемии и гиперлипидемии, а также абдоминального ожирения (АО) [1].

Несмотря на большое количество работ, посвященных АГ, исследования в этой области не теряют актуальности.

Известно, что у лиц, страдающих АГ, частота тромбозов сосудов превышает таковую в общей популяции [4, 12]. При этом мало исследованы различные аспекты тромбоцитарных нарушений, лежащих в основе развития тромбозов у больных АГ с МС. Не выяснено также, какие из патогенетически обусловленных средств при их длительном назначении могут позитивно влиять на тромбоцитарный гемостаз, снижая риск тромбозов. Признано, что одним из основных лечебных подходов при МС является низкокалорийная диета, т.к. ведущим фактором развития обменных нарушений при МС считается АО. В связи с этим, целесообразно назначение таким больным гипокалорийной диеты. Высказано предположение, что гипокалорийная диета у больных АГ с МС способна оптимизировать состояние тромбоцитарного гемостаза, микроциркуляции и перфузии внутренних органов.

Цель работы: исследовать влияние гипокалорийной диеты на агрегацию тромбоцитов и механизмы ее реализации у больных АГ с МС.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 25 больных АГ 1-3 степени, риск 2-3, в т.ч. 4 мужчин и 21 женщина среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ (1999)). У больных отмечался кластер МС, состоящий из НТГ, гиперлипидемии II б типа с легкой гиперхолестеринемией, АО (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>). Группу контроля составил 21 здоровый человек аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ). Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом наборами фирмы «Витал Диагностикум», общие липиды (ОЛ) набором фирмы «Лахема», ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по W. Friedwald et. al. [17], ХС липопротеидов очень низкой плотности (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 [15, 18, 19]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах количественно оценивали уровни общего холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и общих фосфолипидов по содержанию в них фосфора с после-

дующим расчетом отношения ОХС/ОФЛ в тромбоцитах [9]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию тиобарбитуровая кислота (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО "Агат-Мед", ацилгидроперекисей (АГП) [6] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [5], а внутритромбоцитарное ПОЛ – по концентрации базального и стимулированного тромбином уровня малонового диальдегида (МДА) [20] в модификации [10] и уровню в них ацилгидроперекисей. В кровяных пластинках определялась активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) с вычислением антиоксидантной активности тромбоцитов [13]. Продукты лабильзации тромбоцитарных фосфолипидов – активаторов свертывания ( $\Phi_3$  – тромбоцитов) – оценивали по методу Е.Д.Еремина с вычислением индекса тромбоцитарной активности (ИТА) [2, 3]. Активность и время образования эндогенного тромбопластина выявляли по методу Biggs R., Douglas A.S., Macfarlane R.G.(1953).

Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы (ЦО), тромбоксансинтетазы (ТС) – ферментов, непосредственно осуществляющих образование тромбоксана в кровяных пластинках, использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. (1992) с регистрацией агрегации тромбоцитов на ФЕКе [8].

Производился подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (АААТ) ретенционным методом [14]. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [14] с использованием в качестве индукторов: аденозиндифосфата (АДФ  $0,5 \times 10^{-4}$  М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомидина (0,8 мг/мл) (НПО "Ренам"), адреналина ( $5 \times 10^{-6}$  М., завод Геден Рихтер А.О.) и перекиси водорода ( $7,3 \times 10^{-3}$  М) [7], а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Всем пациентам назначалась гипокалорийная диета (1400-1800 ккал/сут с ограничением приема жиров животного происхождения (до 10% от общего количества жира), легко усвояемых углеводов с увеличением в рационе растительных масел, белков и продуктов с высоким содержанием клетчатки. Дизайн исследования включал исходную оценку исследуемых показателей, обследование через 4, 12 и 24 нед. лечения, а также спустя 4 нед. после его отмены. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента и системного многофакторного анализа.

## Результаты исследования

На фоне применения гипокалорийной диеты отмечалась положительная динамика антропометрических показателей. Через 4 нед. снижалась масса тела, ИМТ и ОТ, ( $104,2 \pm 5,20$  кг,  $36,2 \pm 3,00$  кг/м<sup>2</sup> и  $113,1 \pm 6,25$  см, соответственно), однако максимальное их уменьшение отмечено лишь через 24 нед. Достижение контрольных значений по этим показателям не удалось. Масса тела больных АГ с МС через 6 мес. лечения гипокалорийной диетой составила  $96,0 \pm 3,84$  кг, ИМТ –  $33,7 \pm 2,86$  м<sup>2</sup>, ОТ –  $107,1 \pm 4,70$  см. Отмена гипокалорийной диеты сопровождалась восстановлением антропометрических показателей до исходного уровня.

У больных была выявлена гиперлипидемия (ОЛ –  $8,5 \pm 0,03$  г/л) II б типа. Так, ОХС составил  $6,10 \pm 0,01$  ммоль/л, ХС ЛПНП –  $4,43 \pm 0,01$  ммоль/л, ХС ЛПОНП –  $1,12 \pm 0,001$  ммоль/л, ТГ –  $2,47 \pm 0,007$  ммоль/л. Содержание ХС ЛПВП было снижено ( $1,10 \pm 0,003$  ммоль/л). Гиперлипидемия купировалась на 12-й нед. применения гипокалорийной диеты (ОЛ –  $7,7 \pm 0,02$  г/л) со стабилизацией ее показателей к 24 нед. Содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ прогрессивно снижалось, а ХС ЛПВП повышался, и к шестому месяцу лечения их показатели достоверно улучшились, однако не достигли контрольных значений.

Положительные изменения липидного состава мембран тромбоцитов больных, находившихся на гипокалорийной диете, зарегистрированы уже через 4 нед. Содержание ХС в мембранах кровяных пластинок снизилось в среднем на  $0,04$  мкмоль/ $10^9$  тр, ОФЛ повысилось ( $p < 0,01$ ), а также снизился градиент ХС/ОФЛ мембран тромбоцитов до  $3,30 \pm 0,006$ .

К исходу 6-го мес курса лечения диетой у больных отмечено дополнительное снижение ХС тромбоцитов, увеличение содержания в них ОФЛ ( $0,38 \pm 0,0001$  мкмоль/ $10^9$  тр.) ( $p < 0,01$ ). Градиент ХС/ОФЛ кровяных пластинок на фоне лечения снизился на 36,1% по сравнению с исходным показателем, однако он не достиг его значения в группе сравнения ( $1,46 \pm 0,007$ ).

У больных было повышено ПОЛ. Так, концентрация ТБК-активных продуктов в плазме составила  $5,25 \pm 0,01$  мкмоль/л, АГП –  $3,10 \pm 0,01$  Д233/1мл (в контроле –  $3,50 \pm 0,03$  мкмоль/л и  $1,44 \pm 0,006$  Д233/1мл, соответственно). Антиокислительная активность плазмы (АОА) была снижена до  $22,0 \pm 0,08\%$  (в контроле –  $32,5 \pm 0,13\%$ ). Уровни МДА и АГП в тромбоцитах также оказались повышенными ( $1,38 \pm 0,004$  нмоль/ $10^9$  тр и  $3,36 \pm 0,01$  Д233/1мл) в контроле ( $0,66 \pm 0,003$  нмоль/ $10^9$  тр и  $2,13 \pm 0,01$  Д233/1мл), что свидетельствует об активации в них свободно-радикального окисления (СРО) в связи с ослаблением внутритромбоцитарной антиокислительной активности. Уровень стимулированно-

Таблица 1

## Показатели переносных проб у больных на фоне гипокалорийной диеты

Параметры	Гипокалорийная диета, n = 25, M±m					Контроль, n = 21, M±m
	Исходные значения	4 нед.	12 нед.	24 нед.	4 нед. после отмены	
Восстановление АТ в коллаген-аспириновой пробе, %	91,2±0,13	88,3±0,12 p <sub>1</sub> <0,01	81,2±0,11 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	72,3±0,13 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	87,8±0,12 *	67,9±0,13 p<0,01
Восстановление АТ в коллаген-имидазольной пробе, %	83,1±0,17	78,8±0,03 p <sub>1</sub> <0,01	71,7±0,03 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	62,4±0,04 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	80,4±0,17 *	57,4±0,17 p<0,01
Простая проба переноса, %	61,0±0,15	58,6±0,14 p <sub>1</sub> <0,01	50,5±0,14 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	41,5±0,14 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	58,1±0,15 *	35,7±0,13 p<0,01

**Примечания:** p – достоверность различий исходных значений с контролем; p<sub>2</sub> – достоверность изменений в динамике лечения; p<sub>1</sub> – достоверность различий значений с исходом; \* – достоверность не получена.

го тромбином образования МДА тромбоцитов ( $8,75 \pm 0,04$  нмоль/ $10^9$  тр) и его выделения ( $7,38 \pm 0,03$  нмоль/ $10^9$  тр) были повышенными.

К концу 6-го месяца лечения антиоксидантный потенциал плазмы крови несколько возрос, достигнув  $28,5 \pm 0,07\%$  (в контроле –  $32,5 \pm 0,13\%$ ). Снизилось содержание первичных продуктов ПОЛ в плазме до  $1,70 \pm 0,007$  Д<sub>233</sub>/мл (в контроле –  $1,44 \pm 0,006$  Д<sub>233</sub>/мл) и вторичных – ТБК-активных соединений до  $4,50 \pm 0,01$  мкмоль/л (в группе сравнения –  $3,50 \pm 0,03$  мкмоль/л).

Применение диеты с ограниченным калоражем у больных корригировало также активированное внутритромбоцитарное ПОЛ и сниженную антиоксидантную защиту кровяных пластинок.

Антиоксидантное состояние тромбоцитов спустя 24 нед. гипокалорийной диеты, усилилось ( $9,8 \times 106 \pm 173,2$  МЕ<sub>2</sub>/нмоль $\times 10^9$  тр). Активность каталазы и СОД существенно возросли (p<0,01), составив к 6 мес. лечения –  $7940,0 \pm 13,99$  МЕ/ $10^9$  тр и  $1240,0 \pm 2,46$  МЕ/ $10^9$  тр, соответственно, однако не достигли контрольных значений.

Длительное соблюдение диетического режима больными привело к улучшению ПОЛ в тромбоцитах. Так, содержание АГП в тромбоцитах пациентов к концу 6-го месяца составило –  $2,80 \pm 0,02$  нмоль/ $10^9$  тр (в контроле –  $2,13 \pm 0,01$  нмоль/ $10^9$  тр). Базальный уровень МДА, концентрация стимулированного тромбином уровня МДА и его выделения превышали значения группы сравнения лишь на 24,0%, 24,6% и 20,6%, соответственно (p<0,01).

Количество тромбоцитов в крови больных до и после лечения находилось в пределах нормы.

Повышенный ИТА – показатель, косвенно выявляющий в тромбоцитах продукты лабильности фосфолипидов – активаторов плазменного гемостаза, на фоне лечения постепенно снижался (p<0,01) и к 24 нед. лечения вошел в нормативные границы ( $27,0 \pm 0,1\%$ ), достоверно не отличаясь от контроля ( $24,0 \pm 0,13\%$ ).

На фоне лечения больных достигнута оптимизация тромбопластинообразования. Отмечено уменьшение активности тромбопластина (к 24 нед. –  $11,0 \pm 0,03$  с, в контроле –  $13,0 \pm 0,05$  с) параллельно с сокращением времени его генерации (к 24 нед.  $2,7 \pm 0,01$  мин, в контроле –  $2,5 \pm 0,007$  мин).

Коррекция обменных процессов у больных с помощью низкокалорийной диеты способствовала улучшению оптимизации арахидонового обмена в тромбоцитах, косвенно оценивающегося с помощью переносных проб (табл. 1).

В исходе найдено усиление АААТ –  $55,0 \pm 0,30\%$  (контроль –  $36,0 \pm 0,30\%$ ) и ускорение АТ, особенно под влиянием коллагена –  $20,0 \pm 0,18$  с. Несколько медленнее АТ развивалась у больных под влиянием АДФ и ристомидина. АТ с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в группе больных составила  $30,0 \pm 0,19$  с. Тромбиновая и адреналиновая АТ также развивались быстрее, чем в контроле и были равны  $37,0 \pm 0,17$  с. и  $69,0 \pm 0,15$  с., соответственно (p<0,01). Время развития АТ под влиянием сочетания индукторов также было ускоренным, моделируя реальные условия кровотока (табл. 2).

На фоне гипокалорийной диеты уменьшалась АА-АТ ( $36,0 \pm 0,14\%$ ) и увеличивалось время АТ под влиянием индукторов.

На 24 нед. лечения самым активным индуктором АТ оказался коллаген ( $27,0 \pm 0,15$  с). Несколько менее активны были АДФ ( $35,0 \pm 0,16$  с), ристомидин ( $31,0 \pm 0,13$  с) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $39,0 \pm 0,16$  с). Позднее развивалась АТ под влиянием тромбина и адреналина ( $44,0 \pm 0,16$  с и  $78,0 \pm 0,15$  с, соответственно). Через 6 мес. лечения больных АТ на фоне сочетания ее индукторов наступала позже (АДФ+адреналин –  $26,0 \pm 0,15$  с, АДФ+коллаген –  $24,0 \pm 0,09$  с, адреналин+коллаген –  $20,0 \pm 0,11$  с), (p<0,01).

Отмена гипокалорийной диеты через 4 нед. нивелировала у больных достигнутые положительные изменения тромбоцитарного гемостаза.

С помощью системного многофакторного анализа определено состояние общего агрегационного потен-

Таблица 2

## Динамика агрегационной активности тромбоцитов больных на фоне гипокалорийной диеты

Параметры		Гипокалорийная диета, (n=25), M±m				Контроль, (n=21), M±m	
		Исходные значения	4 нед.	12 нед.	24 нед.		4 нед. после отмены
АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ	АДФ, с	25,0± 0,18	27,0± 0,18 p <sub>1</sub> <0,01	30,0± 0,17 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	35,0± 0,16 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	26,0± 0,16 *	42,0± 0,40 p<0,01
	Коллаген, с	20,0± 0,18	21,0± 0,18 p <sub>1</sub> <0,01	24,0± 0,17 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	27,0± 0,15 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	21,0± 0,16 *	33,0± 0,13 p<0,01
	Тромбин, с	37,0± 0,17	39,0± 0,17 p <sub>1</sub> <0,01	41,0± ,172 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	44,0± 0,16 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	38,0± 0,19 *	55,0± 0,40 p<0,01
	Ристомин, с	23,0± 0,16	24,0± 0,16 p <sub>1</sub> <0,01	27,0± 0,16 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	31,0± 0,13 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	24,0± 0,16 *	45,0± 0,30 p<0,01
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , с	30,0± 0,19	32,0± 0,18 p <sub>1</sub> <0,01	35,0± 0,17 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	39,0± 0,16 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	31,0± 0,20 *	47,0± 0,35 p<0,01
	Адреналин, с	69,0± 0,15	71,0± 0,15 p <sub>1</sub> <0,01	74,0± 0,14 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	78,0± 0,15 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	71,0± 0,15 *	94,0± 0,37 p<0,01
	АДФ+адреналин, с	20,0± 0,18	21,0± 0,16 p <sub>1</sub> <0,01	23,0± 0,14 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	26,0± 0,15 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	21,0± 0,17 *	35,0± 0,3 p<0,01
	АДФ+коллаген, с	15,0± 0,14	17,0± 0,14 p <sub>1</sub> <0,01	20,0± 0,13 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	24,0± 0,09 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	16,0± 0,15 *	26,0± 0,15 p<0,01
Адреналин+коллаген, с	11,0± 0,11	13,0± 0,10 p <sub>1</sub> <0,01	16,0± 0,10 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	20,0± 0,11 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	12,0± 0,10 *	29,0± 0,14 p<0,01	

**Примечание:** p – достоверность различий исходных значений с контролем; p<sub>2</sub> – достоверность изменений в динамике лечения; p<sub>1</sub> – достоверность различий значений с исходом; \* – достоверность не получена.

циала(ОАП) у больных, находившихся в течение 6 мес. на гипокалорийной диете.

Наиболее весомыми в общем агрегационном процессе пациентов на фоне лечения являлись снижение агрегационной активности тромбоцитов (P<sub>i</sub> от 1500,0 до 1326,2) и ослабление активности ЦО и ТС (P<sub>i</sub>=850,0). Относительно высокие коэффициенты влияния в ОАП принадлежали снизившемуся ХС в тромбоцитах (P<sub>i</sub>=769,2), возросшему в них ОФЛ (P<sub>i</sub>=322,6) и содержанию в кровяных пластинках АГП (P<sub>i</sub>=312,5).

Взвешенная средняя общего агрегационного процесса, характеризующая одним числом состояние тромбоцитарного гемостаза, у больных в исходе составила X<sub>Вi</sub> ОАП = 0,396, на фоне 24 нед. применения низкокалорийной диеты - X<sub>Вi</sub> = 0,247. Небольшое понижение ОАП и сохранение его значительной проагрегантной направленности свидетельствовало о недостаточности гипокалорийной диеты для коррекции активированного тромбоцитарного гемостаза у больных АГ с МС.

### Обсуждение

Гипокалорийная диета улучшала у больных АГ с МС обмен веществ и уменьшала содержание жира в абдоминальной области, снижая массу тела, ИМТ, ОТ/ОБ. Применение гипокалорийной диеты в течение 6 мес., хотя и оптимизировало метаболизм у пациентов, однако не позволило достичь показателей обмена у здоровых лиц. По-видимому, этим объясняется быстрое восстановление на исходном уровне антропометрических

показателей больных после отмены диетического режима.

Улучшение липидного обмена у больных на фоне гипокалорийной диеты обусловлено снижением степени АО, уменьшением содержания ХС и ТГ в жировых депо, способствующих снижению инсулинорезистентности тканей, а также поступления липидов и легко усвояемых углеводов в желудочно-кишечный тракт [4].

К 6 мес. лечения было достигнуто снижение общих липидов плазмы, гиперхолестеринемии, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, а также повышение ХС ЛПВП с уменьшением коэффициента атерогенности плазмы. Ослабление атерогенной направленности липидного спектра крови в сочетании с подавлением пероксидации липидов в плазме и усилением ее антиоксидантного потенциала, обеспечивало у больных к 24 нед. лечения снижение альтерации структур сосудистой стенки и перекисной модификации липопротеидов в кровотоке и, таким образом, нивелировало их стимулирующее влияние на тромбоциты.

В литературе широко освещаются хорошо аргументированные взгляды на тесную взаимосвязь атеросклеротического процесса и активации функций тромбоцитов у кардиальных больных [1]. Эти факторы интимно связаны и взаимообусловлены, так как поражение стенок сосудов, обнажение колагеновых волокон, снижение выработки в различных сосудистых регионах простациклина и NO вызывают активацию кровяных пластинок. В результате тромбоциты образуют агрегаты в vasa vasorum и просвете крупных артерий, которые повреждают эндотелиоциты и облегчают проникнове-

Таблица 2

## Показатели переносных проб у больных на фоне гипокалорийной диеты

Параметры	Гипокалорийная диета, (n = 25), M±m					Контроль, (n = 21,) M±m
	Исходные значения	4 нед.	12 нед.	24 нед.	4 нед. после отмены	
Восстановление АТ в КАП, %	91,2±0,13	88,3±0,12 p <sub>1</sub> <0,01	81,2±0,11 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	72,3±0,13 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	87,8±0,12 *	67,9±0,13 p<0,01
Восстановление АТ в КИП, %	83,1±0,17	78,8±0,03 p <sub>1</sub> <0,01	71,7±0,03 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	62,4±0,04 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	80,4±0,17 *	57,4±0,17 p<0,01
Простая проба переноса, %	61,0±0,15	58,6±0,14 p <sub>1</sub> <0,01	50,5±0,14 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	41,5±0,14 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	58,1±0,15 *	35,7±0,13 p<0,01

ние липидов в стенки сосудов, дестабилизируют атеросклеротические бляшки. Кроме того, усиливается реакция высвобождения из тромбоцитов биологически активных веществ, обладающих митогенным, вазоконстрикторным, окислительным и атерогенным действием [12]. Разорвать этот “порочный круг” у больных АГ с МС можно путем оптимизации обмена веществ.

Вместе с тем, ни по одному исследуемому параметру липидного обмена и ПОЛ не было достигнуто контрольных значений, что не позволяет считать изолированное применение гипокалорийной диеты у больных АГ с МС достаточным для существенного снижения риска атеросклеротического поражения сосудов, являющегося одним из триггерных факторов активации кровяных пластинок.

Гипокалорийная диета способствовала улучшению жирового состава кровяных пластинок больных. Достигнуто уменьшение содержания ХС и увеличение ФЛ в мембранах тромбоцитов, улучшение их реологических свойств и активизация в них антиоксидантных ферментов — каталазы и супероксиддисмутазы. Гипокалорийная диета повышала к 24 нед. лечения больных общее антиоксидантное состояние кровяных пластинок. Депрессия перекисидации липидов кровяных пластинок способствовала ослаблению тромбоксанообразования, зарегистрированного в простой пробе переноса. Уменьшение синтеза ТХА<sub>2</sub> в тромбоцитах больных, соблюдавших гипокалорийную диету, способствовало снижению у них агрегационной функции кровяных пластинок за счет одновременного уменьшения активности обоих компонентов биферментной системы синтеза тромбоксана — циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы.

Применение гипокалорийной диеты способствовало улучшению показателей тромбоцитарного гемостаза к исходу 24 нед. лечения. Количество тромбоцитов у больных на фоне гипокалорийной диеты находилось в пределах нормы. Ослабление АААТ говорило об уменьшении ломкости микрососудов, биодоступности коллагена сосудистой стенки и адгезивной активности тромбоцитов. Торможение АТ с коллагеном у пациентов, находившихся на гипокалорийной диете, свидетельствовало об уменьшении количества и снижении экспрессии коллагеновых рецепторов — GPIa-IIa и GPVI на мембранах кровяных пластинок.

Другой механизм снижения адгезивной активности тромбоцитов у этих больных состоит в уменьшении синтеза фактора Виллебранда в их организме и рецепторов (GPIb) к нему на поверхности тромбоцитов, которые участвуют в процессе их адгезии в сосудах малого калибра с высоким напряжением сдвига. Одновременно на мембранах тромбоцитов отмечались аналогичные изменения рецепторов к АДФ, адреналину и тромбину. Возможно, что в основе этих изменений лежат липидные перестройки, связанные с положительной динамикой градиента холестерина/фосфолипиды в мембранах кровяных пластинок и подавлением в них синдрома перекисидации липидов. Вероятно, пусковым механизмом улучшения тромбоцитарных функций является активация расходования жировых депо, связанная с понижением поступления липидов и легкоусвояемых углеводов в организм больных, находящихся на гипокалорийной диете. Это разгружает от ХС мембраны кровяных пластинок, оптимизирует их ферментные системы, понижает образование проагрегантов, в частности, тромбоксана.

У больных на фоне низкокалорийного диетического режима отмечалось торможение АТ в тесте с одновременным применением двух индукторов, что указывало на достоверное улучшение функций тромбоцитов *in vivo*. Это объясняется снижением плотности различных типов рецепторов на поверхности тромбоцитов, в т.ч. экспрессии фибриногеновых рецепторов (GvIIb-IIIa) и уменьшением активности внутритромбоцитарных путей реализации АТ через фосфолипазы С и А<sub>2</sub>.

Таким образом, у больных АГ с МС, находившихся на гипокалорийной диете, наблюдалась оптимизация функций кровяных пластинок в крупных и мелких сосудах, с низким и высоким напряжением сдвига, а также снижение активности и замедление тромбопластинообразования. По-видимому, позитивное влияние гипокалорийной диеты на тромбоцитарный гемостаз больных АГ с МС стало возможным в результате улучшения обменных процессов, снижения степени АО, ослабления инсулинорезистентности, оптимизации утилизации глюкозы тканями, положительной динамики липидного обмена и ПОЛ в плазме и кровяных пластинках.

Системный многофакторный анализ показал, что возможности гипокалорийной диеты в плане коррекции агрегационного потенциала у больных АГ с МС ограничены. Положительная динамика изначально нарушенных у них тромбоцитарных функций не сопровождалась нормализацией агрегации, сохраняя риск развития тромбозов. Невозможность достижения контрольных значений исследованных параметров и инволюция позитивных результатов лечения после его отмены, свидетельствует о недостаточной эффективности гипокалорийной диеты у данной категории больных в течение 24-недельного срока наблюдения.

### Литература

1. Алмазов В.А., Блажосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.-изд.СПб.ГМУ.-1999.-203 с.
2. Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг В. Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза/ Под ред. проф. Е. Д. Гольдберг.- Томск,1980.-313 с.
3. Баркаган З. С., Еремин Г. Ф., Давыдов А. В. и др. Обоснование и клиническая оценка некоторых новых методических приемов распознавания предтромботических состояний и латентных тромбозов / VII пленум Всероссийского научного мед. общества терапевтов и Всероссийского научного мед. общества врачей-лаборантов, посвященный проблеме „Лабораторные методы исследования в современной клинике внутренних болезней”. Материалы пленума. - Москва. 1974.- С. 36-38.
4. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Лечение метаболического синдрома Х. Часть II. Эфферентная терапия. 2000.- №3.-С. 4-12.
5. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000.-167 с.
6. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело.-1983. - №3. - С.33-36.
7. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний/ Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб.: 1999.-117с.
8. Захария Е.А., Кинах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // Лабор. дело. - 1989. - №1. - С.36-38.
9. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: „Беларусь”, 1982. - 367 с.
10. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1979.-№5.- С. 414-417.
11. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. К вопросу о состоянии системы гемостаза при эссенциальной артери-

### Заключение

Применение гипокалорийной диеты у больных АГ с МС уменьшает сдвиги в липидном спектре крови, подавляет синдром перекисидации и улучшает функционирование тромбоцитарного гемостаза. Гипокалорийная диета снижает адгезивную и агрегационную функции тромбоцитов и улучшает состояние механизмов их реализации, особенно к исходу 24 нед. лечения, однако достичь контрольных значений не удастся. Для адекватной коррекции обменных процессов и тромбоцитарного гемостаза у больных АГ с МС необходим поиск других терапевтических подходов.

- альной гипертензии // Российские медицинские вести. 1999.- №3. - С.16-18.
12. Оганов Р.Г., Петрова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Тер. архив, 1998.- №12.-С.19-23.
13. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте //Лабор. дело. - 1991. - №10. - С.9-13.
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.-С. 23-35.
15. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // Eur. Heart J. 1998.- №19.-P. 3-11.
16. Biggs R., Douglas A.S., Macfarlane R.G. The formation of thromboplastin in human blood // J. Physiol. - 1953. - Vol.119, №1. - P.89-104.
17. 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.-P. 499-502.
18. 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 // Eur. Heart J. 1994.-№15.-P.1300-1331.
19. 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.-P.36-69.
20. Schmith J.B., Ingberman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet // J.Lab. Clin. Med. 1976.-№88, №1.-P.167-172.

### Abstract

*The aim of the study was to assess hypocaloric diet effects on platelet aggregation and their mechanisms in patients with arterial hypertension (AH), android obesity (AO), and impaired glucose tolerance (IGT). In total, 25 middle-aged patients with AH, AO and IGT were examined. Anthropometry, assessment of lipid profile, plasma and platelet lipid peroxidation, and platelet hemostasis were performed. All participants received hypocaloric diet for 24 weeks.*

*In patients with AH, AO and IGT, hypocaloric diet improved lipid profile, suppressed peroxidation syndrome, beneficially influenced intra-platelet aggregation mechanisms. Hypocaloric diet also decreased in vitro platelet adhesion and aggregation, especially by the end of 24-week intervention, even though control levels were not achieved.*

*Conclusion. For adequate correction of metabolism and platelet hemostasis in patients with AH, AO and IGT, isolated administration of hypocaloric diet is not enough. Other therapeutic approaches are needed for individuals with AH, AO and IGT.*

**Keywords:** Arterial hypertension, abdominal obesity, impaired glucose tolerance, platelets, hypocaloric diet.

*Поступила 23/11-2005*