

КОРРЕКЦИЯ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С ПОМОЩЬЮ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ

Медведев И.Н.

Курский институт социального образования (филиал) МГСУ, Курский государственный медицинский университет

Резюме

Применение сочетания гипокалорийной диеты и индивидуально подобранных физических нагрузок у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом нивелирует имеющиеся сдвиги в липидном спектре крови, ослабляет синдром пероксидации и приближает к норме нарушенную внутрисосудистую активность тромбоцитов. Эти изменения максимально улучшились к исходу 24 нед. лечения, однако контрольных значений не достигли. Для эффективной коррекции обменных процессов и внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с нарушенной толерантностью к глюкозе применение немедикаментозных средств должно сочетаться с медикаментозными.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, гипокалорийная диета, физические нагрузки, тромбоциты.

Артериальная гипертония (АГ) — один из основных компонентов метаболического синдрома (МС), включающего также гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение (АО), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [1,2]. Не исключено, что нарушения жирового и углеводного обмена у больных АГ, сочетающейся с МС, могут сопровождаться активацией кровяных пластинок, способствуя развитию внутрисосудистого тромбообразования. Однако, состояние тромбоцитов *in vivo* у больных АГ с сопутствующим МС изучено недостаточно.

Одним из способов коррекции МС и, в частности, АО и нарушения функций тромбоцитов является применение гипокалорийной диеты и дозированных статических и динамических физических нагрузок [3].

В связи с этим, авторами была поставлена задача выявить возможность немедикаментозной коррекции нарушений внутрисосудистой активности тромбоцитов (ВАТ) у больных АГ, сочетающейся с МС.

Материалы и методы

Группу наблюдения составляли 25 больных АГ 1-3 степени, в том числе 8 мужчин и 17 женщин среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ, 1999). У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из НТГ, легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м²). Группа контроля представлена 21 здоровым человеком 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”, (БРНО), Чешская республика, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по W. Friedwald et. al. [8], 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 [7, 9, 10]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед” и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [4], а внутритромбоцитарное ПОЛ — по концентрации базального и стимулированного тромбином уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [11] в модификации Кубатиева и соавт. [5]. Производили подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева. Внутрисосудистая активность тромбоцитов определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт. [6]. Всем 25 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 продуктов с высоким содержанием клетчатки. Кроме того, рекомендовался индивидуально подобранный комплекс статических и динамических физических нагрузок. Дизайн исследования включал исходную оценку оцениваемых показателей через 4, 12 и 24 недели лечения, а также спустя 4 нед. после его отмены. Статистическая обработка получен-

цидов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом наборами фирмы “Витал Диагностикум”, общие липиды (ОЛ) набором фирмы „Лахема”, (БРНО), Чешская республика, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по W. Friedwald et. al. [8], 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 [7, 9, 10]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед” и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [4], а внутритромбоцитарное ПОЛ — по концентрации базального и стимулированного тромбином уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [11] в модификации Кубатиева и соавт. [5]. Производили подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева. Внутрисосудистая активность тромбоцитов определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт. [6]. Всем 25 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 продуктов с высоким содержанием клетчатки. Кроме того, рекомендовался индивидуально подобранный комплекс статических и динамических физических нагрузок. Дизайн исследования включал исходную оценку оцениваемых показателей через 4, 12 и 24 недели лечения, а также спустя 4 нед. после его отмены. Статистическая обработка получен-

Таблица

**Динамика внутрисосудистой активности тромбоцитов больных АГ с МС
на фоне применения немедикаментозных средств**

Параметры		Комплекс немедикаментозных методов лечения, (n=25, M±m)					Контроль (n=21, M±m)
		Исходные значения	4 нед.	12 нед.	24 нед.	4 нед. после отмены	
Внутрисосудистая активность тромбоцитов	Дискоциты %	55,0±0,32 p ₁ <0,01	60,0±0,30 p ₂ <0,01	67,0±0,29 p ₂ <0,01	76,0±0,28 p ₂ <0,01	56,0±0,34	84,0±0,10
	Диско-эхиноциты %	28,0±0,23 p ₁ <0,01	26,2±0,23 p ₂ <0,01	22,8±0,23 p ₂ <0,01	17,7±0,25 p ₂ <0,01	26,4±0,28	11,4±0,10
	Сфероциты %	12,7±0,10 p ₁ <0,01	10,2±0,07 p ₂ <0,01	7,3±0,07 p ₂ <0,01	4,2±0,04 p ₂ <0,01	13,0±0,09	2,4±0,03
	Сферо-эхиноциты %	2,9±0,05 p ₁ <0,01	2,5±0,04 p ₂ <0,01	2,3±0,03 p ₂ <0,01	2,2±0,03 p ₂ <0,01	2,8±0,05	1,8±0,04
	Биполярные формы %	1,4±0,03 p ₁ <0,01	1,1±0,02 p ₂ <0,01	0,8±0,01 p ₂ <0,01	0,6±0,006 p ₂ <0,01	1,3±0,02	0,4±0,01
	Сумма активных форм %	45,0±0,32 p ₁ <0,01	40,0±0,31 p ₂ <0,01	33,0±0,30 p ₂ <0,01	25,0±0,28 p ₂ <0,01	44,0±0,34	16,0±0,10
	Число тромбоцитов в агрегатах %	13,7±0,07 p ₁ <0,01	11,2±0,06 p ₂ <0,01	8,8±0,06 p ₂ <0,01	7,2±0,03 p ₂ <0,01	13,3±0,08	6,6±0,03
	Число малых агрегатов по 2-3 тромб.	18,0±0,18 p ₁ <0,01	15,4±0,18 p ₂ <0,01	13,0±0,15 p ₂ <0,01	9,0±0,14 p ₂ <0,01	17,0±0,20	3,2±0,01
	Число средних и больших агрегатов 4 и более тромб.	6,0±0,08 p ₁ <0,01	4,0±0,06 p ₂ <0,01	2,3±0,04 p ₂ <0,01	0,8±0,01 p ₂ <0,01	5,0±0,08	0,16±0,002

Примечание: p₁ – достоверность различий исходных значений с контролем; p₂ – достоверность изменений в динамике лечения.

ных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

В ходе лечения отмечалась положительная динамика соматометрических показателей. Через 4 нед. после назначения лечения наблюдалось снижение массы тела, ИМТ и ОТ (104,0±3,05 кг, 35,2±3,67 кг/м² и 111,2±3,80 см, соответственно), однако максимальное их приближение к контрольным значениям отмечено лишь через 24 нед. Масса тела больных АГ с МС и НТГ через 6 мес. лечения немедикаментозными методами составила 94,2±2,48 кг, ИМТ – 32,7±2,67 кг/м², ОТ – 102,5±2,33 см. Отмена лечения больных сопровождалась восстановлением антропометрических показателей на исходном уровне.

У пациентов была выявлена гиперлипидемия II б типа (ОЛ – 8,55±0,03 г/л). Так, ОХС составил 6,10±0,01 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,40±0,01 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 1,11±0,001 ммоль/л, ТГ – 2,44±0,08 ммоль/л. Содержание ХС ЛПВП было снижено (1,16±0,004 ммоль/л.). Гиперлипидемия II б типа купировалась на 12-й неделе применения комплекса немедикаментозных средств (ОЛ – 7,7±0,02 г/л) со стабилизацией уровня липидемии к 24-й неделе. Содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ прогрессивно снижалось, а ХС ЛПВП повышался и к 6-у месяцу немедикаментозного лечения их показатели приближались к контрольным значениям. У больных выявлена активация ПОЛ плазмы. Так, концентрация ТБК-активных продуктов в плазме составила 5,33±0,01 мкмоль/л, в контроле – 3,50±0,03 мкмоль/л. Уровень МДА в тромбоцитах повышался (1,38±0,005 нмоль/10⁹ тр) в контроле – 0,66±0,003 нмоль/10⁹ тр, что свидетельствует об усилении в них свободно-радикального

окисления (СРО) в связи с ослаблением внутритромбоцитарной антиокислительной активности. Уровни стимулированного тромбином МДА тромбоцитов (8,96±0,04 нмоль/10⁹ тр) и его выделения (7,59±0,03 нмоль/10⁹ тр) оказались повышенными. Сочетанное назначение гипокалорийной диеты и рациональных физических нагрузок оказывало положительное влияние на ПОЛ плазмы и тромбоцитов больных. Отмечено уменьшение содержания ТБК-активных продуктов плазмы (p<0,01). На 24 нед. лечения их концентрация составила 4,20±0,01 мкмоль/л (в контроле – 3,50±0,03 мкмоль/л). С уменьшением ТБК-продуктов плазмы отмечено усиление ее антиоксидантной активности (АОА), максимально выраженное на 24 нед. наблюдения – 29,8±0,05%. Со снижением СРО липидов плазмы была выявлена депрессия базального и стимулированного тромбином уровня МДА в тромбоцитах, особенно после 6 месяцев лечения. На фоне сочетанного применения гипокалорийной диеты и физических тренировок к 24 нед. выделения МДА приближалось к контролю – 5,80±0,03 нмоль/10⁹ тр.

Количество тромбоцитов в крови больных до и после лечения было в пределах нормы. Внутрисосудистая активность тромбоцитов больных характеризовалась ее повышением. Дискоциты в крови больных составили 54,5±0,30% (в контроле – 84,0±0,10%). Количество диско-эхиноцитов было увеличено втрое. Содержание сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов также значительно превышало контрольные значения. Сумма активных форм кровяных пластинок больных была повышена в 3,2 раза, малых и больших агрегатов содержалось в 6 и 35 раз больше, чем в контроле, соответственно, причем количество тромбоцитов в агрегатах у больных превышало контроль в 2 раза (табл.).

Лечение обменных и тромбоцитарных нарушений у больных позволило достичь положительной динамики ВАТ. Через 4, 12 и 24 нед. лечения выявлена постепенная оптимизация показателей ВАТ. Через 24 нед. лечения количество дискоидных форм тромбоцитов в крови больных на фоне сочетанного применения индивидуально подобранных гипокалорийной диеты и физических тренировок достоверно увеличилось. Количество диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов под влиянием 6-месячной терапии уменьшилось. Сумма активных форм кровяных пластинок у больных через 24 нед. лечения приблизилась к контролю.

Вместе с тем, содержание в крови больных малых и больших агрегатов к 24-й нед. немедикаментозной терапии существенно превышало контроль. Количество тромбоцитов в агрегатах снизилось и стало сравнимо с контрольными значениями. Отмена немедикаментозной терапии через 4 нед. нивелировала у больных АГ с МС достигнутые положительные изменения ВАТ.

Обсуждение

Сочетание гипокалорийной диеты и рациональных физических нагрузок улучшает обмен веществ за счет ослабления инсулинорезистентности [1] и уменьшения содержания жира в абдоминальной области. Благодаря этому, на фоне немедикаментозного лечения происходит снижение массы тела. Применение данного лечения в течение 6 мес. трансформирует обмен веществ больных на уровень метаболизма, приближающегося к обмену здоровых лиц. Улучшение липидного обмена у больных под влиянием гипокалорийной диеты и физических нагрузок обусловлено снижением инсулинорезистентности тканей, уменьшением поступления липидов в ЖКТ и повышением освобождения жирных кислот из жировых депо [1, 3].

Усиление СРО в плазме и тромбоцитах больных говорит о депрессии антиокислительной системы организма. Повышенное высвобождение МДА тромбоцитами больных является маркером высокой активности метаболизма мембранных фосфолипидов и возросшего тромбосанообразования. Положительное действие комплекса немедикаментозных

методов лечения на состояние ПОЛ в организме больных, очевидно, опосредовано его воздействием на обмен веществ. Максимально оно проявилось к 24-й нед. лечения. Снижение выделения МДА тромбоцитами больных говорит о понижении активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах. Однако, достичь физиологического уровня образования в них тромбосана не удалось. Подавление пероксидации и увеличение антиокислительного потенциала плазмы на фоне улучшения липидного спектра крови свидетельствуют о клинически значимом антиатерогенном действии немедикаментозного лечения у больных АГ с МС.

Снижение ВАТ при лечении гипокалорийной диетой и дозированными физическими нагрузками не позволяет считать его применение достаточным у больных АГ с МС с целью снижения риска тромботических осложнений. Уменьшение ВАТ было незначительным, в связи с чем сохранялся риск развития его усиления и тромботических осложнений. Учитывая недостаточный уровень коррекции активности тромбоцитов *in vivo* и постепенное нивелирование положительных эффектов гипокалорийной диеты и физических тренировок у больных АГ с МС после отмены лечения, рационально сочетать их с медикаментозной терапией. Это позволит усилить положительное влияние гипокалорийной диеты и физических нагрузок на тромбоцитарные функции данной категории больных и снизить риск развития сосудистых осложнений. Предполагается в качестве медикаментозного лечения использовать препарат сиюфор, способный эффективно корректировать инсулинорезистентность.

Заключение

Применение гипокалорийной диеты и индивидуально подобранных физических нагрузок у больных АГ с МС нивелирует к исходу 24 нед. лечения имеющиеся сдвиги в липидном спектре крови и синдром пероксидации, приближает к норме состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов. Для эффективной коррекции обменных процессов и активности тромбоцитов *in vivo* у больных АГ с МС применение немедикаментозных средств должно сочетаться с медикаментозными.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб, 1999.
2. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром X. Часть I. История вопроса и терминология//Эфферентная терапия. 2000; №6 (2). — с. 3-15.
3. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Лечение метаболического синдрома X. Часть II. // Эфферентная терапия. 2000; №6 (3).— с. 4-12.
4. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск, 2000.
5. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекисы липидов и тромбоз// Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1979; №5— с. 414-417.
6. 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.
7. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // European Heart J. 1998vol, 19 — p.3-11.
8. 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. 1972vol, 18 — p. 499-502.
9. 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 vol, 15 — p.1300-1331.
10. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults//Arch. intern. Med. 1988 vol, 148 — p. 36-69.
11. Schmith J.B., Ingberman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet// J.Lab. Clin. Med. 1976vol, 88 (1) — p. 167-172.

Abstract

Hypocaloric diet and individually tailored physical activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome normalized lipid profile, intravascular platelet activity, and decreased peroxidation intensity. These positive effects were maximal at Week 24, but still didn't reach control parameters. To correct metabolic disturbances and intravascular platelet activity in AH patients with impaired glucose tolerance, non-pharmaceutical therapy should be combined with pharmaceutical treatment.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, hypocaloric diet, physical activity, platelets.

Поступила 4/06-2005