

Влияние флувастатина на агрегационные свойства клеток крови у больных артериальной гипертензией с дислипидемией

Медведев И. Н., Скорятин И. А.

Курский институт социального образования (филиал Российского государственного социального университета). Курск, Россия

Цель. Исследовать возможности влияния флувастатина на агрегационную способность форменных элементов крови у больных артериальной гипертензией (АГ) с дислипидемией (ДЛП).

Материал и методы. Под наблюдением находились 32 больных АГ 1–2 степеней, риск 3 с ДЛП IIb типа — основная группа (ОГ), среднего возраста. Группу контроля (ГК) составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Всем больным назначали на ночь флувастатин 40 мг/сут. и эналаприл 10 мг 2 раза в сут. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 12 и 52 нед. терапии.

Результаты. У больных ОГ на фоне нарушения липидного спектра крови, липидного состава мембран форменных элементов и активации в них процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) отмечено усиление агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. Применение флувастатина у больных ОГ в течение 52 нед.

оптимизировало липидный состав, уровень ПОЛ плазмы и форменных элементов крови, не выводя данные показатели на уровень здоровых людей из ГК. Назначение флувастатина лицам ОГ снижало способность эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов к агрегации, не позволяя достичь ее полной нормализации в течение года лечения.

Заключение. Применение флувастатина у больных АГ + ДЛП в течение 1 года значительно снижает агрегационную активность клеток крови, не позволяя, однако, ее полностью нормализовать.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, флувастатин, агрегационная активность, клетки крови.

Поступила 27/10–2011

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 18–24

Fluvastatin effects on blood cell aggregation in patients with arterial hypertension and dyslipidemia

Medvedev I. N., Skoryatina I. A.

Kursk Institute of Social Education, Russian State Social University. Kursk, Russia

Aim. To investigate the effects of fluvastatin on the blood cell aggregation in patients with arterial hypertension (AH) and dyslipidemia (DLP).

Material and methods. The main group (MG) included 32 middle-aged patients with Stage 1–2 AH (Risk 3) and Type IIb DLP. The control group (CG) included 26 healthy middle-aged people. All patients received fluvastatin (40 mg/d in the evening) and enalapril (10 mg twice per day). The assessment of clinical and laboratory parameters was performed at baseline, and after 4, 12, and 52 weeks of the therapy.

Results. In MG patients, the disturbances of blood lipid profile and lipid component of blood cell membranes, together with activation of lipid peroxidation (LP) in blood cell membranes, was associated with an increased aggregation of erythrocytes, platelets, and leukocytes.

The 52-week fluvastatin therapy somewhat improved blood lipid profile and reduced LP activity in both plasma and blood cells. However, these parameters failed to reach the levels observed in the CG. The one-year treatment with fluvastatin in the MG reduced, but not completely normalised the aggregation of erythrocytes, platelets, and leukocytes.

Conclusion. Treating patients with AH and DLP with fluvastatin for one year significantly reduces, but not normalises blood cell aggregation.

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, fluvastatin, aggregation activity, blood cells.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 18–24

Ежегодно в России происходит более 1 млн. смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), причем значительная доля в них принадлежит артериальной гипертензии (АГ), нередко сочетающейся с дислипидемией (ДЛП) [3, 4, 5].

Развитие АГ с ДЛП сопровождается функционально-структурными изменениями форменных элементов крови [10], от которых во многом зависит

их агрегационная активность, определяющая успешность процесса микроциркуляции (МЦ). Избыточное содержания атерогенного холестерина (ХС) в крови у больных АГ + ДЛП, усугубленное гемодинамическими нарушениями, приводят к ослаблению антиокислительной активности плазмы с активацией в ней перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ оказывают дестабилизирующее воздействие на структуру и функцию клеток крови, нарушают

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел. 8–910–273–22–63

E-mail: ilmedv1@yandex.ru

[Медведев И. Н.* — зав. кафедрой адаптивной физической культуры и медико-биологических наук, Скорятин И. А. — врач-терапевт ОГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер города Курска»].

физико-химические свойства их мембран, количественно и качественно изменяют мембранные липиды с угнетением в них антиокислительных ферментов (АОФ) [2, 3]. При этом неизбежно усиливаются агрегационные свойства форменных элементов крови, ухудшая ее реологию в бассейне МЦ и увеличивая риск сердечно-сосудистых катастроф [5].

Больным АГ + ДЛП показаны статины, принимать которые эти пациенты вынуждены годами [10]. Это подтверждает актуальность проблемы оценки влияния отдельных препаратов данного класса на агрегационные свойства клеток крови при АГ + ДЛП.

Целью работы было исследование возможности влияния ингибитора гидроксид-метилглутарил коэнзим А-редуктазы (статины) — флувастатина на агрегационную способность форменных элементов крови у больных АГ + ДЛП.

Материал и методы

Под наблюдением находились 32 пациента АГ 1–2 степеней (ст.), риск 3 по критерию ДАГЗ 2008 с ДЛП IIb типа — основная группа (ОГ), среднего возраста ($52,4 \pm 2,6$ года). Группу контроля (ГК) составили 26 здоровых добровольца аналогичного возраста.

Содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) оценивали энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора „Витал Диагностикум”. ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли с помощью набора „Ольвекс Диагностикум” таким же методом. Общие липиды (ОЛ) оценивали набором „Лахема”. Общие фосфолипиды (ОФЛ) сыворотки крови регистрировали по содержанию в них фосфора, с последующим установлением соотношения в плазме ОХС/ОФЛ. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) определяли расчетным путем [16]. Содержание ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали по формуле: $ТГ/2,2$. Полученные показатели ОХС и ХС ЛНП рассматривали как нормальные, пограничные или высокие в соответствии с Российскими рекомендациями, разработанными Комитетом экспертов ВНОК, секция атеросклероза 2009. Для выявления ДЛП были использованы следующие критерии: ОХС $>5,0$ ммоль/л, ТГ $>1,7$ ммоль/л и ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л, ХС ЛВП $<1,0$ ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывался по формуле $ХС\ ЛНП/ХС\ ЛВП$. За норму принимались значения <3 [15].

Уровень ПОЛ в плазме оценивали по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором „Агат-Мед” и ацилгидроперекисей (АГП) [2]. Для оценки антиокислительного потенциала жидкой части крови определялась ее антиокислительная активность (АОА) [1].

Внутриэритроцитарное, внутритромбоцитарное и внутрилейкоцитарное (нейтрофилы) ПОЛ определяли по концентрации уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой в отмытых и ресуспендированных клетках [8] и содержанию АГП [2]. В отмытых и ресуспендированных клетках крови количественно оценены уровни ХС энзиматическим колориметрическим методом набором „Витал Диагностикум” и ОФЛ по содержанию в них фосфора [7]

с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ. Активность внутриклеточных АОФ устанавливали для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [11].

Агрегацию эритроцитов определяли с помощью светового микроскопа, путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов [9].

Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [13] с использованием в качестве индукторов 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 ($5,0 \times 10^{-6}$ М. Завод Гедеон Рихтер А. О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М) со стандартизированным количеством тромбоцитов в исследуемой плазме $200 \cdot 10^9$ тр. Степень внутрисосудистого агрегатообразования тромбоцитов определялась с использованием фазово-контрастного микроскопа [12].

Агрегацию нейтрофилов определяли на фотоэлектростимуляторе [6] в суспензии, полученной после отмытия и ресуспендирования. В качестве индукторов агрегации использовали лектин зародыша пшеницы в дозе 32 мкг/мл, конканавалин А — 32 мкг/мл и фитогемагглютинин — 32 мкг/мл.

С целью коррекции ДЛП всем больным назначался флувастатин 40 мг/сут. на ночь на фоне АГТ эналаприлом 10 мг 2 раза в сут. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4 , 12 и 52 нед. терапии.

При статистической обработке результатов использовался t-критерий Стьюдента ($p < 0,05$) и системный многофакторный анализ [14].

Результаты

В течение 52 нед. гиполипидемической терапии побочные эффекты (ПЭ) отсутствовали. Уровни ОЛ и ОХС были повышены по сравнению с контролем в $1,6$ и $1,3$ раза, соответственно, при снижении ОФЛ плазмы в $2,33$ раза, что обусловило рост отношения ОХС/ОФЛ в 3 раза (таблица 1). При этом, атерогенные фракции ХС ЛНП и ХС ЛОНП оказались достоверно повышены с увеличением в крови в $1,7$ раза уровня ТГ, понижением ХС ЛВП на $34,4\%$ и повышением КА плазмы в $2,4$ раза относительно таких же показателей.

У лиц с АГ + ДЛП выявлена активация ПОЛ плазмы — содержание в ней АГП оказалось в $2,3$ раза выше, чем в ГК, а уровень ТБК-активных продуктов у них превышал контрольные значения в $1,4$ раза. При этом величина антиокислительного потенциала (АОП) плазмы пациентов уступала ГК в $1,4$ раза (таблица 1).

У больных отмечено достоверное повышение в мембранах форменных элементов крови ХС с понижением ОФЛ, что вызывало увеличение в них градиента ХС/ОФЛ. Во всех исследуемых клетках крови больных в ОГ установлена активация ПОЛ на фоне снижения их антиокислительной защиты (АОЗ) (таблица 2).

В ОГ выявлено усиление агрегации эритроцитов по сравнению с ГК (таблица 3) с повышением над величинами контроля уровня суммарного вовлечения

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра плазмы крови больных
на фоне лечения флувастатином

Параметры	ОГ (n=32) M±m				ГК (n=26) M±m
	исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
ОХС, ммоль/л	6,2±0,01	5,9±0,05 p ₁ <0,01	5,5±0,04 p ₁ <0,01	5,2±0,03 p ₁ <0,01	4,8±0,05 p<0,01
ХС ЛВП, ммоль/л	1,05±0,03	1,14±0,01 p ₁ <0,01	1,28±0,06 p ₁ <0,01	1,35±0,04 p ₁ <0,01	1,60±0,06 p<0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	3,86±0,05	3,56±0,04 p ₁ <0,01	3,08±0,04 p ₁ <0,01	2,84±0,04 p ₁ <0,01	2,43±0,04 p<0,01
ХС ЛОНП, ммоль/л	1,29±0,02	1,23±0,01 p ₁ <0,01	1,14±0,02 p ₁ <0,01	1,01±0,05	0,77±0,05 p<0,01
ТГ, ммоль/л	2,83±0,04	2,72±0,02 p ₁ <0,01	2,51±0,03 p ₁ <0,01	2,23±0,02 p ₁ <0,01	1,70±0,02 p<0,01
ОЛ, г/л	9,1±0,19	8,6±0,09 p ₁ <0,01	7,9±0,02 p ₁ <0,01	7,6±0,03 p ₁ <0,05	5,6±0,03 p<0,01
ОФЛ, ммоль/л	1,52±0,02	1,68±0,05 p ₁ <0,01	1,86±0,06 p ₁ <0,01	2,17±0,05 p ₁ <0,01	3,54±0,09 p<0,01
ОХС/ОФЛ плазмы	4,08±0,08	3,51±0,05 p ₁ <0,01	2,96±0,05 p ₁ <0,01	2,40±0,03 p ₁ <0,01	1,36±0,06 p<0,01
КА плазмы	3,67±0,06	3,09±0,04 p ₁ <0,01	2,40±0,02 p ₁ <0,01	2,10±0,04 p ₁ <0,01	1,52±0,05 p<0,01
АГП плазмы, Д ₂₃₃ /1 мл	3,21±0,05	3,05±0,03 p ₁ <0,01	2,80±0,04 p ₁ <0,01	2,56±0,05 p ₁ <0,01	1,42±0,09 p<0,01
ТБК плазмы, мкмоль/л.	5,15±0,11	5,02±0,04 p ₁ <0,01	4,86±0,03 p ₁ <0,01	3,92±0,03 p ₁ <0,01	3,56±0,07 p<0,01
АОП плазмы, %	23,2±0,09	25,2±0,06 p ₁ <0,01	27,9±0,12 p ₁ <0,01	30,0±0,04 p ₁ <0,01	32,9±0,12 p<0,01

Примечание: p — статистическая значимость различий исходных значений и контроля, p₁ — статистическая значимость динамики показателей на фоне лечения.

эритроцитов в агрегаты на 65,1% и количества этих агрегатов в кровотоке на 45,5%, при понижении на 58,2% содержания в крови свободно перемещающихся эритроцитов.

В исходном состоянии у больных отмечено достоверное сокращение относительно контроля времени развития АТ с изолированными индукторами и их комбинациями. Наиболее активным индуктором был коллаген, на втором месте по длительности развития АТ оказался АДФ. Еще позднее наступала АТ с ристомидином, Н₂O₂, тромбином и адреналином. АТ с сочетаниями индукторов так же была ускоренной. Количество циркулирующих в кровотоке агрегатов различного размера и вовлеченность в них тромбоцитов в ОГ достоверно превышали уровень в ГК.

В исходном состоянии агрегация нейтрофилов у больных АГ + ДЛП наступала раньше, чем у лиц ГК со всеми испытанными индукторами: с лектином на 35,8%, с конканавалином А на 24,1%, с фитогемагглютинином на 28,2%.

Уже через 4 нед. терапии флувастатином у больных отмечалось улучшение показателей липидного профиля, повышение АОА и снижение АГП и ТБК-продуктов плазмы (таблица 1). Полученные позитивные изменения усиливались к 16 нед. лечения. Дальнейший прием флувастатина обеспечил дополнительную положительную

динамику уровня ОЛ, ОХС, ТГ и ХС ЛНП. Содержание ХС ЛВП и ОФЛ в результате 52 нед. лечения дополнительно возросло, достигнув 1,35±0,04 ммоль/л и 2,17±0,05 ммоль/л, соответственно. Наблюдалась положительная динамика градиента ОХС/ОФЛ (p<0,01) и КА плазмы крови (p<0,01), которые снизились на 18,9% и 12,5%, соответственно. При этом, к концу наблюдения достоверно усилился АОП плазмы (30,0±0,04%), что вызвало понижение уровня ПОЛ в жидкой части крови.

В ОГ была выявлена достоверная динамика липидного состава мембран эритроцитов. Уже через 4 нед. терапии отмечено снижение содержания ХС в мембранах красных кровяных телец и нарастающее повышение ОФЛ через 16 и 52 нед. применения флувастатина (таблица 2); также выявлена положительная динамика липидного состава тромбоцитов, наблюдавшаяся в течение всего времени приема препарата.

На фоне приема флувастатина также отмечена постепенная положительная динамика липидного состава нейтрофилов, достигшая максимальной выраженности к 52 нед. наблюдения: градиент ХС/ОФЛ по сравнению с исходными данными уменьшился на 31,2%.

У пациентов с АГ + ДЛП при лечении флувастатином отмечено прогрессивное снижение

Таблица 2

Липидный состав, ПОЛ и АОЗ клеток крови у больных, принимающих флувастатин

Параметры		ОГ (n=32) M±m				ГК (n=26) M±m
		исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
Эритроциты	ХС эритроцитов, мкмоль/1012эр.	1,31±0,006	1,29±0,010 p ₁ <0,05	1,27±0,009 p ₁ <0,05	1,18±0,011 p ₁ <0,01	1,04±0,004 p<0,01
	ОФЛ эритроцитов, мкмоль/1012эр.	0,55±0,008	0,56±0,022	0,58±0,015 p ₁ <0,05	0,69±0,012 p ₁ <0,01	0,75±0,003 p<0,01
	ХС/ОФЛ эритроцитов	2,38±0,009	2,30±0,013 p ₁ <0,05	2,19±0,018 p ₁ <0,01	1,71±0,019 p ₁ <0,01	1,39±0,008 p<0,01
	АГП эритроцитов, Д233/1012эр.	4,52±0,11	4,49±0,16	4,44±0,20 p ₁ <0,05	4,16±0,02 p ₁ <0,01	3,08±0,10 p<0,01
	МДА эритроцитов, нмоль/1012эр.	1,69±0,14	1,67±0,20	1,63±0,15 p ₁ <0,01	1,44±0,11 p ₁ <0,01	1,14±0,05 p<0,01
	Каталаза эритроцитов, МЕ/1012эр.	7450,0±13,2	7623,0±11,6 p ₁ <0,01	7970,0±18,1 p ₁ <0,01	9704,0±20,3 p ₁ <0,01	11196,0±22,4 p<0,01
	СОД эритроцитов, МЕ/ 1012эр.	1570,0±2,15	1592,0±2,34 p ₁ <0,05	1636,0±7,91 p ₁ <0,01	1860,0±6,81 p ₁ <0,01	1986,0±7,01 p<0,01
	ХС тромбоцитов, мкмоль/109тр.	0,99±0,006	0,95±0,004 p ₁ <0,01	0,92±0,006 p ₁ <0,01	0,80±0,004 p ₁ <0,01	0,67±0,005 p<0,01
Тромбоциты	ОФЛ тромбоцитов, мкмоль/109тр.	0,34±0,004	0,35±0,006 p ₁ <0,01	0,37±0,004 p ₁ <0,01	0,45±0,005 p ₁ <0,01	0,49±0,004 p<0,01
	ХС/ОФЛ тромбоцитов	2,91±0,005	2,71±0,001 p ₁ <0,01	2,48±0,009 p ₁ <0,01	1,78±0,006 p ₁ <0,01	1,37±0,003 p<0,01
	АГП тромбоцитов, Д233/ 109 тр.	3,25±0,05	2,91±0,03 p ₁ <0,01	2,75±0,08 p ₁ <0,01	2,50±0,03 p ₁ <0,01	2,20±0,04 p<0,01
	МДА тромбоцитов, нмоль/109 тр.	1,29±0,03	1,26±0,02 p ₁ <0,01	1,12±0,04 p ₁ <0,01	0,89±0,04 p ₁ <0,01	0,68±0,02 p<0,01
	Каталаза тромбоцитов, МЕ/109 тр.	5030,0±24,84	5250,0±21,20 p ₁ <0,01	5900,0±11,70 p ₁ <0,01	6580,0±22,13 p ₁ <0,01	9790,0±20,10 p<0,01
	СОД тромбоцитов, МЕ/109 тр.	1150,6±8,33	1300,2±7,01 p ₁ <0,01	1450,0±2,2 p ₁ <0,01	1586,0±8,11 p ₁ <0,01	1650,0±3,00 p<0,01
	ХС нейтрофилов, мкмоль/109ней.	0,86±0,009	0,84±0,004 p ₁ <0,05	0,80±0,003 p ₁ <0,01	0,76±0,008 p ₁ <0,01	0,62±0,004 p<0,01
	ОФЛ нейтрофилов, мкмоль/109ней.	0,38±0,002	0,39±0,005 p ₁ <0,05	0,41±0,006 p ₁ <0,05	0,44±0,005 p ₁ <0,01	0,51±0,003 p<0,01
Нейтрофилы	ХС/ОФЛ нейтрофилов	2,26±0,003	2,15±0,002 p ₁ <0,05	1,95±0,006 p ₁ <0,01	1,72±0,008 p ₁ <0,01	1,21±0,006 p<0,01
	АГП нейтрофилов, Д233/ 109 ней.	3,52±0,09	3,34±0,08 p ₁ <0,05	3,09±0,07 p ₁ <0,01	2,83±0,05 p ₁ <0,01	2,36±0,05 p<0,01
	МДА нейтрофилов, нмоль/109 ней.	1,41±0,02	1,36±0,03 p ₁ <0,05	1,15±0,06 p ₁ <0,01	1,04±0,04 p ₁ <0,01	0,73±0,03 p<0,01
	Каталаза нейтрофилов, МЕ/109 ней.	5210,0±27,31	5470,0±22,46 p ₁ <0,05	6620,0±15,92 p ₁ <0,01	7310,0±28,60 p ₁ <0,01	9950,0±19,77 p<0,01
	СОД нейтрофилов, МЕ/109 ней.	1210,6±5,18	1280,2±4,09 p ₁ <0,05	1355,0±3,05 p ₁ <0,01	1442,0±4,33 p ₁ <0,01	1780,0±4,21 p<0,01

Примечание: p — статистическая значимость различий исходных значений и контроля, p₁ — статистическая значимость динамики показателей на фоне лечения.

внутриэритроцитарного ПОЛ и повышение их АОЗ. За год лечения в эритроцитах пациентов удалось активизировать СОД на 18,5% и каталазу на 30,2%, обеспечив достоверное снижение в них ПОЛ.

В результате 4-недельного курса применения флувастатина содержание АГП в кровяных пластинках снизилось на 11,6%, МДА на 2,3%. К году применения флувастатина достигнуто наибольшее снижение в кровяных пластинках АГП и МДА, обуславливающееся повышением над исходом АОЗ тромбоцитов, о котором судили по усилению в них активности каталазы и СОД.

К концу 4-недельного курса лечения в нейтрофилах отмечено снижение содержание АГП на 5,1%, МДА на 3,7% за счет усиления их антиокислительной системы. Дальнейшее наблюдение за больными, принимавшими флувастатин, выявило дополнительную положительную динамику ПОЛ в нейтрофилах и их АОЗ, достигших максимума к 12 мес. наблюдения (таблица 2).

Оценка динамики исходно усиленной агрегации форменных элементов крови у наблюдаемых больных, на фоне флувастатина, показала постепенное ее ослабление по мере увеличения

Таблица 3

Агрегационная активность клеток крови у больных на фоне лечения флувастатином

Параметры		ОГ (n=32) M±m				ГК (n=26) M±m
		исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
Эритроциты	Сумма всех эритроцитов в агрегате	69,2±0,12	67,7±0,13 p ₁ <0,05	64,7±0,10 p ₁ <0,05	49,8±0,09 p ₁ <0,01	41,9±0,10 p<0,01
	Количество агрегатов	13,1±0,20	12,8±0,12	12,7±0,08	9,9±0,04 p ₁ <0,01	9,0±0,06 p<0,01
	Количество свободных эритроцитов	151,4±2,70	154,7±1,89 p ₁ <0,05	161,1±0,33 p ₁ <0,01	194,1±0,58 p ₁ <0,01	240,0±0,23 p<0,01
	Агрегация с АДФ, с	24,6±0,11	25,1±0,13 p ₁ <0,05	28,5±0,26 p ₁ <0,01	30,1±0,13 p ₁ <0,01	41,0±0,12 p<0,01
	Агрегация с коллагеном, с	21,6±0,20	22,5±0,18 p ₁ <0,05	26,3±0,33 p ₁ <0,01	28,4±0,12 p ₁ <0,01	33,2±0,10 p<0,01
	Агрегация с тромбином, с	36,3±0,22	39,4±0,10 p ₁ <0,05	45,8±0,20 p ₁ <0,01	49,8±0,11 p ₁ <0,01	55,3±0,05 p<0,01
	Агрегация с ристомисином, с	26,9±0,15	28,8±0,21 p ₁ <0,05	36,0±0,19 p ₁ <0,01	39,2±0,12 p ₁ <0,01	45,2±0,06 p<0,01
Тромбоциты	Агрегация с H ₂ O ₂ , с	30,1±0,11	32,9±0,18 p ₁ <0,05	36,8±0,24 p ₁ <0,01	40,5±0,14 p ₁ <0,01	47,5±0,07 p<0,01
	Агрегация с адреналином, с	69,3±0,15	72,5±0,10 p ₁ <0,01	83,1±0,05 p ₁ <0,01	89,1±0,08 p ₁ <0,01	93,0±0,07 p<0,01
	Агрегация с АДФ+адреналином, с	19,3±0,15	22,0±0,09 p ₁ <0,01	26,4±0,15 p ₁ <0,01	29,1±0,11 p ₁ <0,01	34,5±0,04 p<0,01
	Агрегация с АДФ+коллагеном, с	17,4±0,20	18,1±0,17 p ₁ <0,05	20,2±0,18 p ₁ <0,05	21,8±0,13 p ₁ <0,05	26,6±0,05 p<0,01
	Агрегация с адреналином+ коллагеном, с	12,8±0,13	14,5±0,09 p ₁ <0,05	18,6±0,19 p ₁ <0,01	23,1±0,14 p ₁ <0,01	29,2±0,12 p<0,01
	Число тромбоцитов в агрегатах, %	11,4±0,20	10,6±0,14 p ₁ <0,05	9,2±0,06 p ₁ <0,05	8,4±0,11 p ₁ <0,01	6,5±0,07 p<0,01
	Число малых агрегатов по 2–3 тромб. на 100 свободнолежащих тромбоцитов	14,0±0,14	12,1±0,11 p ₁ <0,05	8,2±0,16 p ₁ <0,01	7,1±0,05 p ₁ <0,05	3,1±0,03 p<0,01
Нейтрофилы	Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб. на 100 свободнолежащих тромбоцитов	4,0±0,19	3,5±0,06 p ₁ <0,05	2,0±0,12 p ₁ <0,01	1,2±0,10 p ₁ <0,01	0,14±0,03 p<0,01
	Агрегация с лектином, %	24,3±0,10	23,5±0,07 p ₁ <0,05	21,4±0,06 p ₁ <0,01	19,8±0,09 p ₁ <0,01	15,6 ±0,07 p<0,01
	Агрегация с конканавалином А, %	19,5 ±0,14	19,3±0,10 p ₁ <0,05	18,8±0,07 p ₁ <0,01	18,1±0,05 p ₁ <0,01	14,8±0,04 p<0,01
	Агрегация с фитогемагглютинин, %	42,6±0,06	41,9±0,04 p ₁ <0,05	39,2±0,08 p ₁ <0,01	37,4±0,10 p ₁ <0,01	30,6 ±0,09 p<0,01

Примечание: p — статистическая значимость различий исходных значений и контроля, p₁ — статистическая значимость динамики показателей на фоне лечения.

длительности приема препарата. У больных в результате лечения найдено достоверное снижение суммарного количества эритроцитов в агрегате и количества агрегатов при постоянном нарастании количества свободно лежащих эритроцитов, динамика которых оказалась максимально выраженной к концу наблюдения — на 38,9%, 32,3% и 28,2%, соответственно, но не достаточной для нормализации учитываемых показателей (таблица 3).

Прием флувастатина обеспечил у пациентов достоверное торможение АТ in vitro со всеми примененными индукторами и их сочетаниями, регистрируемое уже через 4 нед. его применения, достигая наибольшей выраженности к 52 нед. лечения. Наиболее активным индуктором к концу применения флувастатина сохранялся коллаген, время развития АТ с которым было наименьшим (28,4±0,12 с), на втором месте по времени

возникновения АТ находился АДФ, чуть позднее развивалась АТ с ристомисином, H₂O₂, тромбином и адреналином. АТ с сочетаниями индукторов также достоверно тормозилась на фоне лечения. Наиболее активным из них к концу наблюдения оказалось сочетание АДФ+коллаген. При этом комбинация адреналина и коллагена вызвала агрегацию через 25,6±0,14 с, а сочетание АДФ и адреналина через 29,1±0,11 с. При этом, с 4 нед. лечения отмечено постепенное уменьшение количества свободно циркулирующих в крови тромбоцитарных агрегатов, при снижении вовлеченности в них тромбоцитов. К 52 нед. терапии найдено дополнительное уменьшение количества свободно циркулирующих в крови малых, средних и больших агрегатов кровяных пластинок при ослаблении включения в них отдельных тромбоцитов, не позволившее, однако, достичь уровня контроля.

Применение флувастатина также обеспечило у пациентов постепенное достоверное торможение по сравнению со значениями в исходе агрегации нейтрофилов со всеми примененными индукторами, максимально проявившееся к концу наблюдения. К 52 нед. терапии отмечено суммарное снижение выраженности данного процесса с лектином на 22,7%, с конканавалином А на 7,7%, с фитогемагглютином на 13,9%, что, однако, не позволило данным показателям выйти на уровень ГК.

Найденные в исследовании величины учитываемых показателей вносили различный вклад в агрегационные процессы клеток крови в условиях АГ + ДЛП. С целью определения степени воздействия испытанного в исследовании статина на агрегационные процессы клеток крови применен системный многофакторный анализ. Вычислялся общий агрегационный потенциал (ОАП) у больных АГ + ДЛП до лечения ($X_{\text{вн}}=0,302$) и после него. Оказалось, что наиболее весомым в ОАП пациентов в исходном состоянии явились активность ПОЛ в клетках крови, количество эритроцитарных агрегатов, ускоренная АТ со всеми сочетаниями индукторов и агрегация нейтрофилов со всеми испытанными индукторами. На фоне 52 нед. приема флувастатина у больных снизился ОАП ($X_{\text{вн}}=0,181$) за счет коррекции активности исследованных параметров и особенно ослабления активности ПОЛ в эритроцитах, тромбоцитах и нейтрофилах, снижения количества эритроцитарных агрегатов, удлинения времени АТ с сочетаниями индукторов и понижения нейтрофильного ответа на примененные индукторы их агрегации.

Таким образом, у больных ОГ в результате 12-месячного применения флувастатина выявлено постепенное улучшение агрегационных свойств клеток крови, не достигших, однако, уровня ГК за время наблюдения.

Обсуждение

В результате терапии флувастатином у больных АГ + ДЛП выявлен рост АОЗ плазмы крови с ослаблением в ней ПОЛ. Понижение уровня ОХС в крови сопровождалось уменьшением содержания ХС в мембранах клеток крови и оптимизацией градиента ХС/ОФЛ, что ранее отмечалось только в отношении тромбоцитов [10] и при невозможности полностью нормализовать их липидный состав.

В результате проведенного лечения достигнуто снижение агрегационной способности эритроцитов, что является основой для оптимизации реологических свойств крови. Вероятно, феномен ослабления агрегации эритроцитов связан с оптимизацией одного из ведущих механизмов их агрегации — повышения электроотрицательности эритроцитов вследствие повышения количества на их мембране протеинов, несущих отрицательный заряд [3]. Подавление

образования активных форм кислорода уменьшает окислительные повреждения электроотрицательных белков мембраны и глобулярных белков плазмы, способных выполнять роль «мостиков» между эритроцитами, ослабляя при этом силы сцепления клеток в уже образовавшихся агрегатах [9]. Снижение агрегации эритроцитов на фоне флувастатина, несомненно, обеспечивается установленной ранее стимуляцией в них активности аденилатциклазы, приводящей к увеличению в цитоплазме уровня цАМФ, ослаблению входа внутрь клетки Ca^{2+} с подавлением активности фосфодиэстеразы [3].

Оптимизация АТ у больных, лечившихся флувастатином, свидетельствует о его позитивном влиянии на тромбоцитарный гемостаз в результате существенного подавления ДЛП, уменьшения интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, снижения жесткости их мембран и, не исключено, прямого положительного воздействия на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок. Удлинение времени АТ под влиянием ристомиины у больных на фоне приема флувастатина обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда. Положительная динамика АТ с H_2O_2 подтверждает возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности каталазы и супероксиддисмутазы. Позитивная динамика АТ с использованными сочетаниями индукторов доказывает оптимизацию функционирования у больных рецепторных систем кровяных пластинок в условиях, приближенных к реальному кровотоку.

Выявленное на фоне лечения ослабление агрегации нейтрофилов, видимо, связано с возникающими у больных позитивными мембранными перестройками: в мембранах лейкоцитов уменьшается соотношение ХС/ОФЛ и количество участков связывания лектинов в гликопротеиновых (ГП) рецепторах. Известно, что фитогемагглютинин взаимодействует преимущественно с участками bD-галактозы ГП, лектин зародыша пшеницы — с N-ацетил-D-глюкозамином и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислотой, а конканавалин А — с содержащими маннозу N-гликанами [3]. Понижение лектин-индуцированной агрегации нейтрофилов у больных АГ + ДЛП, получавших флувастатин, обеспечивалось ослаблением экспрессии рецепторов адгезии и увеличением в их составе участков, содержащих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминовую кислоту и маннозу, т.к. на действие лектина зародыша пшеницы и конканавалина А агрегационный ответ нейтрофилов уменьшался. Ослабление индуцированной агрегации на действие фитогемагглютинина, вероятней всего, было обусловлено снижением в их рецепторах участков ГП, содержащих bD-галактозу [3].

Системный многофакторный анализ выявил эффективность флувастатина в плане понижения общего агрегационного потенциала у больных АГ + ДЛП за счет коррекции активности ПОЛ в клетках крови и ослабления их агрегатобразования.

Таким образом, в результате проведенного лечения флувастатином у больных АГ + ДЛП достигнута оптимизация агрегации эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, что снижает риск тромбообразования, однако к году терапии показатели не достигли нормальных значений, регистрируемых в ГК.

Литература

1. Volchegorskij IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL. Experimental simulation and laboratory evaluation of Adaptive reactions of the organism. Cheljabinsk 2000; 167. Russian (Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колеснико в О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск 2000; 167 с).
2. Gavrillov VB, Mishkorudnaja MI. Spectrophotometric Determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. Laboratornoe delo 1983; 3: 33–6. Russian (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело 1983; 3: 33–6).
3. Gotto AM. Development of the concept of dyslipidemia, atherosclerosis and cardiovascular disease. Russkij medicinskij zhurnal 2006; 14 (17): 18–23. Russian (Готто А.М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ 2006; 14 (17): 18–23).
4. Diagnosis and correction of lipid Exchange with a view to the prevention and treatment of atherosclerosis by Russian recommendations (re-examination). Developed by the Committee of experts the GFCF. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 6 (supl. 3): 58. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации (IV пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 6 (приложение 3): 58).
5. Diagnosis and treatment of hypertension. The Russian recommendation (third revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 6 (supl. 2): 32. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6 (приложение 2): 32).
6. Zaharija EA, Kinah MV. A simplified method to determine the aggregation and disaggregation of platelets. Laboratornoe delo 1989; 1: 36–8. Russian (Захария Е.А., Кинах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов. Лабораторное дело 1989; 1: 36–8).
7. Kolb VG, Kamyschnikov V.S. Handbook of clinical chemistry. Minsk: „Belarus“, 1982; 367. Russian (Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: „Беларусь“ 1982; 367).
8. Kubatiev AA, Andreev SV. Lipid peroxide and thrombosis. Bjulleten' jeksperimental'noj biol. i mediciny 1979; 5: 414–7. Russian (Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз. Бюлл эксперимен биол мед 1979; 5: 414–7).
9. Medvedev IN, Savchenko AP, Zavalishina SJu. Methodical approaches to the study of the rheological properties of blood in various States. Russ J Cardiol 2009; 5: 42–5. Russian (Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях. Российский кардиологический журнал 2009; 5: 42–5).
10. Medvedev IN, Skorjatina IA. Intravascular Blood platelet activity in hypertensive patients with dyslipidemia amid fluvastatin. Vestnik RUDN, serija «Medicina» 2010; 1: 81–7. Russian (Медведев И.Н., Скорятин И.А. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией на фоне флувастатина. Вестник РУДН серия «Медицина» 2010; 1: 81–7).
11. Chevari S, Andjal T, Shtrenger Ja. Determination of antioxidant parameters of blood and its diagnostic value in old age. Laboratornoe delo 1991; 10: 9–13. Russian (Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Лабораторное дело 1991; 10: 9–13).
12. Shitikova AS, Tarkovskaja LR, Kargin VD. Method for the determination of intravascular activate platelets and its value in clinical practice. Klinicheskaja i laboratornaja diagnostika 1997; 2: 23–35. Russian (Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике. Клин лабор диагн 1997; 2: 23–35).
13. Shitikova AS. Visual mikrometod study of platelet aggregation. In the book of Hemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnosis the main forms of hemorrhagic diseases. Pod red. N.N. Petriweva, L.P. Papajan. SPb, 1999; 49–53. Russian (Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов. В кн. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Н.Н. Петрищевой, Л.П. Папанян. СПб 1999; 49–53).
14. Uglova MV, Uglov BA, Arhipov VV, et al. Application of Morphometry and static analysis in morphological studies. Kujbyshev 1982; 46. Russian (Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев 1982; 46).
15. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins — an integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med 1967; 281.
16. Fridwald WT, Levy RT, Fredrichson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 1: 18: 499–502.

Заключение

Применение флувастатина у больных АГ + ДЛП в течение 52 нед. позитивно влияет на липидный состав, уровень ПОЛ плазмы и форменных элементов крови, не выводя данные показатели на уровень ГК. Назначение флувастатина лицам, страдающим АГ + ДЛП, снижает склонность эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов к агрегации, не позволяя добиться полной нормализации этих показателей в течение года терапии, что, вероятно, может быть связано с недостижением целевых показателей липидного профиля.