

Способность к агрегации основных форменных элементов крови у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией, получавших немедикаментозное лечение и розувастатин

Медведев И. Н., Скорятин И. А., Завалишина С. Ю.

Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет». Курск, Россия

В России по-прежнему сохраняется высокая частота распространения сочетания артериальной гипертонии (АГ) и дислипидемии (ДЛП), которое усиливает агрегационные способности клеток крови. Представляется весьма перспективным с помощью статинов разработать подходы к быстрой коррекции агрегационной способности форменных элементов крови при АГ с ДЛП.

Цель. Установить возможности комплексного воздействия розувастатина и немедикаментозной терапии на агрегационные свойства форменных элементов крови у больных АГ с ДЛП.

Материал и методы. Под наблюдением находился 61 пациент с АГ 1-2 степеней, риск 3 с ДЛП IIb типа, среднего возраста. Группа контроля представлена 26 клинически здоровыми добровольцами аналогичного возраста. Всем больным назначали розувастатин и немедикаментозное лечение. Антигипертензивная терапия — эналаприл 10 мг 2 раза в сут. Регистрацию клинических и лабораторных показателей проводили перед началом лечения, через 6, 12, 18, 52 и 104 нед. терапии. При статистической обработке использовали критерий Стьюдента.

Результаты. На фоне терапии у больных исчезли признаки ДЛП при ускоренном росте активности антиокислительной системы плазмы и быстрой нормализации в ней уровня перекисного окисле-

ния липидов. Лечение сочетанием розувастатина и немедикаментозного воздействия нормализовало у больных агрегационные возможности эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов уже через 6 нед. терапии за счет достижения в эти сроки оптимума механизмов реализации их агрегации. Продолжение начатого лечения закрепило достигнутый эффект до конца наблюдения.

Заключение. Для минимизации риска гиперагрегации форменных элементов крови и устранения липидного дисбаланса плазмы больных АГ с ДЛП им рекомендуется длительный прием розувастатина со строгим соблюдением рекомендаций по немедикаментозной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, розувастатин, немедикаментозное лечение, агрегационная активность, форменные элементы крови.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 4–10
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-4-10>

Поступила 13/10-2015

Принята к публикации 17/06-2016

Aggregation ability of the main blood cells in arterial hypertension and dyslipidemia patients on rosuvastatin and non-drug treatments

Medvedev I. N., Skoryatina I. A., Zavalishina S. Yu.

Kursk Institute of Social Education (branch) of Russian State Social University. Kursk, Russia

In Russia, there is still high prevalence of arterial hypertension (AH) comorbid with dyslipidaemia (DL), which increase aggregation properties of the blood cells. It seems rational to implement statins for rapid correction of aggregation properties of blood cells in AH with DL patients.

Aim. To reveal the possibilities for complex influence of rosuvastatin and non-drug treatment on aggregation properties of blood cells in AH with DL patients.

Material and methods. Totally, 61 patient with AH 1-2 grade studied, with risk 3 and DL IIb type, middle age. Controls were 26 clinically healthy volunteers of the same age. All patients were prescribed rosuvastatin and non-medication treatment. Antihypertension therapy — enalapril 10 mg b.i.d. Clinical and laboratory parameters registration was performed at baseline, in 6, 12, 52, 104 weeks after treatment start. For statistics, we used t-criteria by Student.

Results. At the background of therapy, there signs of DL vanished, with more rapid increase of antioxidant plasma activity and with faster

normalization of lipid peroxidation level. Rosuvastatin with non-drug treatment normalized aggregation properties of red blood cells, platelets, neutrophils in as low as 6 weeks of treatment by achievement of the optimum of their aggregation realization. The treatment established the effect for whole follow-up.

Conclusion. To minimize the risk of hyperaggregation of blood cells and to relieve the lipid disbalance in plasma of AH with DL patients, it is recommended for them to take rosuvastatin for long time and with strict following the recommendations on non-drug interventions.

Key words: arterial hypertension, dyslipidaemia, rosuvastatin, non-medication treatment, aggregation activity, blood cells.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5):4–10
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-4-10>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: + 7 (910) 273-22-63

e-mail: ilmedv1@yandex.ru

[Медведев И. Н. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой адаптивной физической культуры и медико-биологических наук, Скорятин И. А. — к. м. н., доцент кафедры, Завалишина С. Ю. — к. м. н., доцент кафедры].

АГ — артериальная гипертензия, АГП — ацилгидроперекиси, АДФ — аденозиндифосфат, АОА — антиокислительная активность, АСС/АНА — Американский колледж кардиологии/Американская кардиологическая ассоциация, АТ — агрегация тромбоцитов, ДЛП — дислипидемия, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, ОЛ — общие липиды, ОФЛ — общие фосфолипиды, ОХС — общий холестерин, ПОЛ — перекисное окисление липидов, СОД — супероксиддисмутаза, ТБК — тиобарбитуровая кислота, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, H_2O_2 — перекись водорода.

Несмотря на непрерывное поступательное развитие медицинской науки в России по-прежнему сохраняется широкая распространенность сердечно-сосудистой патологии при значительной доле в ней артериальной гипертензии (АГ) [1]. Достаточно высокая частота осложнений при АГ дополнительно увеличивается в случае ее сочетания с различными метаболическими нарушениями [2, 3], в т.ч. с дислипидемией (ДЛП) [4], развитие которой имеет во многом наследственную основу [5]. Выраженная опасность сочетания АГ с ДЛП обусловлена ускорением на его фоне прогрессирования атеросклероза сосудов, что существенно повышает риск наступления эпизодов тромбозов и резко ухудшает отдаленный прогноз [6].

Различная патология [7] и особенно АГ и ДЛП негативно сказывается на функционально-структурных свойствах форменных элементов крови [8]. Особенно негативно на них влияют повышенное содержание атерогенного холестерина (ХС), гемодинамические нарушения и ослабление системы антиокислительной защиты организма, вызывающие усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме [9]. Эти патологические проявления нарушают мембранно-рецепторный континуум и пострецепторные механизмы передачи сигнала в форменных элементах крови, значимо ухудшая их функции, особенно с возрастом [10]. Возникающие явления облигатно усиливают агрегационные способности всех клеток крови, пагубно сказываясь на их реологических характеристиках, что наиболее физиологически значимо в сосудах микроциркуляторного русла [1].

Ввиду достаточно широкой распространенности и большой опасности АГ с ДЛП их лечению в медицинской науке всегда уделялось большое внимание. Общеизвестно, что в схему ведения этой категории пациентов следует включать гиполипидемическую диету, дозированные физические нагрузки [11, 12] и прием медикаментозных средств — статинов [9]. Вместе с тем отмечено, что, несмотря на интенсивную терапию высокими дозами статинов и коррекцию модифицируемых факторов риска, опасность наступления основных сердечно-сосудистых событий среди пациентов, которым проводится лечение статинами, остается высокой и достигает 69% [13].

Согласно рекомендаций АСС/АНА по лечению ДЛП упрощается подход к адекватному контролю ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) у лиц, подлежащих первичной и вторичной профилактике с применением высокоинтенсивной, умеренно интенсивной статинотерапии [14]. Есть мнение, что более широкое использование интенсивных режимов лечения статинами способно привести

к выраженному снижению ДЛП, что, однако, не решает проблему остаточного сердечно-сосудистого риска [1]. В качестве резерва понижения этого риска можно рассматривать ослабление агрегационной способности форменных элементов крови, что обеспечивает уменьшение уровня активации компонентов системы гемостаза [3, 11].

Представленная работа является фрагментом длительно проводящегося исследования по влиянию статинов и сочетания наиболее активных из них с немедикаментозной терапией на микрореологические свойства форменных элементов крови и контроль над ними со стороны сосудистой стенки [8, 9]. Проведенным исследованиям, положенным в основу, предшествовали исследования о достаточно выраженном позитивном влиянии розувастатина на фоне эналаприла [8, 15]. Оптимизировать учитываемые показатели при применении розувастатина у больных, принимавших в качестве антигипертензивной терапии эналаприл, удалось через 16 нед. наблюдения. Учитывая такой выраженный позитивный эффект, представлялось перспективным потенцировать его применением немедикаментозного воздействия, что позволило бы достичь наступления нормализации учитываемых показателей за более короткие сроки лечения. В качестве антигипертензивной терапии целесообразно применять эналаприл у всех пациентов, получавших терапию розувастатином в сочетании с немедикаментозным воздействием. Его выбор основан на результатах более ранних исследований об отсутствии его влияния на агрегационные свойства форменных элементов крови и дезагрегационные влияния на них сосудистой стенки [1]. Это позволяло считать полученные в ходе наблюдения результаты следствием назначения розувастатина и его сочетания с немедикаментозной терапией.

Цель работы — установить возможности комплексного воздействия розувастатина и немедикаментозной терапии на агрегационные свойства форменных элементов крови у больных АГ с ДЛП.

Материал и методы

Исследование выполнено с участием 95 больных АГ 1-2 степеней, риск 3 с ДЛП ИБ типа, среднего возраста с нормальной величиной индекса массы тела. Группа контроля представлена 26 клинически здоровыми людьми аналогичного возраста.

Содержание общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определялось энзиматическим колориметрическим способом, используя набор “Витал Диагностикум”. Количество ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) — с помощью набора “Ольвекс Диагностикум”. Концентрация общих липидов (ОЛ) оценивали при помощи набора “Эрба-Русс”. Об уровне общих фосфолипидов (ОФЛ)

в плазме судили по количеству в них фосфора, с расчетом затем соотношения в плазме ОХС/ОФЛ. Плазменную концентрацию ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и уровень ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) определяли расчетным путем. Коэффициент атерогенности рассчитывался в ходе деления величины ХС ЛНП на значение ХС ЛВП.

Активность процессов ПОЛ в плазме оценивалась по количеству в ней ацилгидроперекисей (АГП) и тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором “Агат-Мед” с учетом величины ее антиокислительной активности (АОА) общепринятым методом.

Количество продуктов ПОЛ в форменных элементах крови устанавливали после отмывания и ресуспендирования, уровень малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления ТБК и содержанию АГП. Также в отмывых и ресуспендированных форменных элементах крови количественно определяли содержание ХС энзиматическим колориметрическим методом при помощи набора “Витал Диагностикум” и ОФЛ по уровню в них фосфора с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ. В форменных элементах крови оценивали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Активность спонтанной агрегации эритроцитов оценивалась на световом микроскопе путем подсчета в камере Горяева числа эритроцитарных агрегатов, количества агрегированных и неагрегированных эритроцитов.

Время агрегации тромбоцитов (АТ) определяли визуальным микрометодом с применением в качестве агонистов коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), аденозиндифосфата (АДФ) ($0,5 \times 10^{-4}$ М), тромбина ($0,125$ ед./мл), ристомиина ($0,8$ мг/мл), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М) и перекиси водорода (H_2O_2) ($7,3 \times 10^{-3}$ М) в плазме со стандартизированным количеством тромбоцитов (200×10^9 тр.). Внутрисосудистое тромбоцитарное агрегатообразование регистрировалось при помощи фазово-контрастного микроскопа [10].

Агрегационные свойства нейтрофилов определялись на фотоэлектроколориметре в их суспензии, полученной после их отмывания и ресуспендирования с лектином зародыша пшеницы 32 мкг/мл, конканавалином А 32 мкг/мл и фитогемагглютинином — 32 мкг/мл.

Пациенты были разделены на две группы: на I группу, выразившую согласие получать гиполипидемическую терапию ($n=61$), и II группу, состоящую из лиц, отказавшихся от гиполипидемических воздействий в силу своих убеждений ($n=34$).

В качестве коррекции ДЛП всем пациентам I группы рекомендовались гиполипидемическая диета и дозированные физические нагрузки и назначался розувастатин 5 мг на ночь. В качестве антигипертензивной терапии у пациентов обеих групп применялся практически не влияющий на агрегационные свойства клеток крови препарат эналаприл 10 мг 2 раза в сут. Оценка клинических и лабораторных показателей осуществлялась перед началом исследования, через 6 , 12 , 18 , 52 и 104 нед. наблюдения.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты

В крови у всех наблюдаемых больных количество ОЛ и ОХС были повышены по сравнению с контролем в $\sim 1,7$ и $1,3$ раза, соответственно, тогда

как уровень ОФЛ в их плазме оказался снижен в $\sim 2,3$ раза, что обеспечивало превышение значения отношения ОХС/ОФЛ в 3 раза по сравнению с контролем. Атерогенные фракции ХС — ХС ЛНП и ХС ЛОНП оказались больше в $1,7$ и $1,7$ раз, соответственно, значений контроля с увеличением в крови уровня ТГ в $1,6$ раза при снижении ХС ЛВП на $46,8\%$. Это сопровождалось превышением у наблюдаемых больных коэффициента атерогенности плазмы в $2,5$ раза по сравнению с группой контроля (таблица 1).

В крови у всех лиц с АГ и ДЛП найдено увеличение количества АГП и ТБК-активных продуктов в $\sim 2,2$ и $1,4$ раза над значениями лиц, составивших контрольную группу. Это оказалось возможным по причине ослабления у них антиокислительного потенциала плазмы в $1,4$ раза (таблица 1).

У всех больных в мембранах форменных элементов крови найдено достоверное увеличение ХС, сопровождающееся уменьшением ОФЛ и нарастанием в них градиента ХС/ОФЛ. При этом, во всех учитываемых разновидностях форменных элементов крови лиц с АГ и ДЛП выявлена активация ПОЛ в результате ослабления их антиокислительной защиты (таблица 2).

Вместе с тем, у пациентов зарегистрировано достоверное увеличение агрегации эритроцитов с повышением в крови уровня суммарного вовлечения эритроцитов в агрегаты на $64,2\%$, на фоне увеличения количества самих агрегатов на $44,4\%$ и уменьшения на $58,9\%$ содержания в ней свободно перемещающихся эритроцитов (таблица 3).

Это сопровождалось выраженным сокращением времени развития АТ с отдельными индукторами и их комбинациями. Быстрее всего АТ наступала в ответ на коллаген. Чуть позже она развивалась с АДФ. Еще позднее АТ регистрировали в ответ на ристомиин, H_2O_2 , тромбин и адреналин. Процесс АТ с сочетаниями индукторов также был ускорен. При этом число свободно циркулирующих в крови больных тромбоцитарных агрегатов различного размера достоверно превышало величины контроля (таблица 3).

До начала лечения у больных агрегация нейтрофилов (таблица 3) наступала раньше, чем в контроле со всеми испытанными индукторами: лектином на $55,8\%$, конканавалином А на $31,1\%$, фитогемагглютинином на $38,2\%$.

При комплексной терапии уже через 6 нед. у пациентов выявлена нормализация показателей липидного спектра крови, АОА и количества в плазме АГП и ТБК-продуктов. Достигнутые результаты сохранялись до конца наблюдения (таблица 1).

В результате проведенного комплексного лечения во всех случаях получена быстрая нормализация липидного состава мембран эритроцитов. Уже через 6 нед. лечения в мембранах красных кровяных

Таблица 1

Динамика липидного состава и ПОЛ крови больных на фоне комплексного лечения

Параметры	Исход, n=95, M±m	Комплексное лечение, n=61, M±m					Не получавшие гиполипидемического лечения, n=34, M±m	Контроль, n=26, M±m
		6 нед.	12 нед.	18 нед.	52 нед.	104 нед.		
ОХС, ммоль/л	6,5±0,08 p<0,01	4,3±0,07	4,2±0,04	4,2±0,05	4,1±0,07	4,1±0,04	6,2±0,11 p<0,01	4,8±0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,09±0,005 p<0,01	1,72±0,006	1,79±0,008	1,74±0,003	1,74±0,007	1,75±0,006	1,08±0,007 p<0,01	1,60±0,006
ХС ЛНП, ммоль/л	4,13±0,008 p<0,01	1,83±0,007	1,72±0,008 p<0,01	1,71±0,009 p<0,01	1,62±0,006 p<0,01	1,61±0,004 p<0,01	3,88±0,008 p<0,01	2,43±0,004
ХС ЛОНП, ммоль/л	1,28±0,06 p<0,01	0,75±0,09	0,75±0,06	0,75±0,05	0,74±0,06	0,74±0,08	1,24±0,007 p<0,01	0,77±0,005
ТГ, ммоль/л	2,82±0,004 p<0,01	1,66±0,003	1,65±0,005	1,64±0,004	1,63±0,007	1,62±0,006	2,74±0,008 p<0,01	1,70±0,002
ОЛ, г/л	9,6±0,05 p<0,01	5,5±0,07	5,5±0,06	5,4±0,06	5,3±0,08	5,1±0,05	9,3±0,08 p<0,01	5,6±0,03
ОФЛ, ммоль/л	1,54±0,008 p<0,01	3,55±0,006	3,57±0,005	3,64±0,007	3,65±0,006	3,65±0,004	1,55±0,006 p<0,01	3,54±0,009
ОХС/ОФЛ плазмы	4,22±0,004 p<0,01	1,21±0,008	1,18±0,005	1,15±0,006	1,12±0,007	1,12±0,004	4,00±0,009 p<0,01	1,36±0,006
Коэффициент атерогенности плазмы	3,79±0,006 p<0,01	1,06±0,007 p<0,01	0,99±0,005 p<0,01	0,98±0,008 p<0,01	0,93±0,005 p<0,01	0,92±0,007 p<0,01	3,59±0,008 p<0,01	1,52±0,005
АГП плазмы, Д ₂₃₃ /1 мл	3,19±0,008 p<0,01	1,42±0,005	1,42±0,006	1,41±0,007	1,41±0,005	1,40±0,007	2,17±0,007 p<0,01	1,42±0,009
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,16±0,005 p<0,01	3,56±0,005	3,55±0,007	3,55±0,009	3,54±0,006	3,54±0,008	5,08±0,007 p<0,01	3,56±0,007
Антиокислительный потенциал плазмы, %	22,6±0,18 p<0,01	32,9±0,05	32,9±0,09	33,0±0,08	33,0±0,07	33,1±0,10	23,9±0,11 p<0,01	32,9±0,12

Примечание: p — статистическая значимость отличий учитываемых значений от контроля.

телец, тромбоцитов и нейтрофилов выявлено снижение содержания ОХС и увеличение ОФЛ до уровня контроля, сохраняясь на достигнутом уровне до конца наблюдения.

У больных АГ и ДЛП на фоне комплексной терапии было получено снижение ПОЛ во всех форменных элементах крови за счет повышения их антиокислительной защищенности. За 6 нед. лечения в эритроцитах, тромбоцитах и нейтрофилах пациентов отмечена нормализация активности СОД и каталазы (таблица 2).

В группе наблюдения на фоне лечения отмечено быстрое ослабление исходно усиленной агрегационной способности форменных элементов крови. Так в результате лечения у пациентов, получавших комплексную терапию, достигнута нормализация суммарного количества эритроцитов в агрегате, числа самих агрегатов и количества свободных эритроцитов к 6 нед. наблюдения (таблица 3).

Лечение больных сопровождалось также ослаблением до уровня контроля процесса АТ *in vitro* и *in vivo* через 6 нед. У пациентов в эти сроки наиболее активным индуктором сохранялся коллаген, время развития АТ с которым было наименьшим (33,1±0,10 с). Второе место по скорости развития АТ принадлежало АДФ. Чуть позднее возникала АТ с ристомидином и Н₂О₂, еще позднее с тромбином и адреналином. Длительность АТ с сочетаниями

индукторов на фоне терапии также достоверно увеличивалась. Наиболее рано АТ к концу наблюдения возникала под действием сочетания АДФ и коллагена. При этом комбинация адреналина и коллагена вызвала агрегацию через 29,3±0,12 с, а под влиянием АДФ и адреналина она наступала через 34,5±0,05 с. Это сопровождалось постепенным сокращением числа свободно перемещающихся в крови тромбоцитарных агрегатов, которое достигало уровня показателей контроля к 6 нед. наблюдения (таблица 3).

У получавших лечение пациентов найдено быстрое ослабление выраженности агрегации нейтрофилов со всеми примененными индукторами; к 6 нед. лечения достигнуто суммарное снижение выраженности их агрегации в ответ на лектин на 55,8%, на конканавалин А на 31,1%, на фитогемагглютинин на 38,2%, что обеспечивало выход показателей на уровень группы контроля (таблица 3).

У пациентов II группы, не получавших гиполипидемического воздействия, достоверной динамики учитываемых показателей выявлено не было в течение всего срока наблюдения.

Обсуждение

На фоне примененной терапии у больных АГ с ДЛП был отмечен ускоренный рост активности антиокислительной системы плазмы с быстрой нормализацией в ней уровня ПОЛ. Достигнутая за 6 нед.

Таблица 2

Липидный состав, ПОЛ и антиоксидантная защита клеток крови у больных, получавших комплексное лечение

Параметры	Исход, n=95, M±m	Комплексное лечение, n=61, M±m					Не получавшие гиполипиде- мического лечения, n=34, M±m	Контроль, n=26, M±m
		6 нед.	12 нед.	18 нед.	52 нед.	104 нед.		
ЭРИТРОЦИТЫ	ХС эритроцитов, мкмоль/10 ¹² эр. p<0,01	1,37±0,009	1,04±0,006	1,03±0,007	1,03±0,008	1,02±0,005	1,03±0,006	1,31±0,009 p<0,01
	ОФЛ эритроцитов, мкмоль/10 ¹² эр. p<0,01	0,58±0,006	0,75±0,010	0,76±0,011	0,75±0,012	0,75±0,010	0,76±0,012	0,55±0,009 p<0,01
	ХС/ОФЛ эритро- цитов p<0,01	2,36±0,004	1,39±0,011	1,36±0,010	1,37±0,009	1,36±0,014	1,36±0,014	2,38±0,010 p<0,01
	АГП эритроцитов, Д ₂₃₃ /10 ¹² эр. p<0,01	4,52±0,12	3,07±0,12	3,07±0,11	3,08±0,09	3,07±0,06	3,06±0,09	4,46±0,008 p<0,01
	МДА эритроцитов, нмоль/10 ¹² эр. p<0,01	1,64±0,10	1,14±0,08	1,14±0,07	1,14±0,15	1,13±0,10	1,13±0,13 p<0,01	1,67±0,015 p<0,01
	Каталаза эритроцитов, МЕ/10 ¹² эр. p<0,01	7461,4±10,8	11194,1±10,9	11190,5±11,2	11186,1±12,3	11198,3±12,8	11182,0±15,1	7462,0±13,80 p<0,01
	СОД эритроцитов, МЕ/10 ¹² эр. p<0,01	1584,0±2,11	1983,2±3,58	1986,7±5,13 p ₁ <0,05	1886,4±4,46	1890,9±5,88	1990,0±3,70	1668,0±4,17 p<0,01
ТРОМБОЦИТЫ	ХС тромбоцитов, мкмоль/10 ⁹ тр. p<0,01	1,09±0,006	0,66±0,008	0,66±0,008	0,66±0,005	0,64±0,009	0,64±0,03	0,99±0,008 p<0,01
	ОФЛ тромбоцитов, мкмоль/10 ⁹ тр. p<0,01	0,35±0,004	0,49±0,007	0,49±0,006	0,48±0,005	0,49±0,007	0,50±0,009	0,34±0,009 p<0,01
	ХС/ОФЛ тромбоцитов p<0,01	3,11±0,006	1,35±0,005	1,35±0,008	1,37±0,006	1,31±0,008	1,28±0,007	2,91±0,007 p<0,01
	АГП тромбоцитов, Д ₂₃₃ /10 ⁹ тр. p<0,01	3,29±0,05	2,20±0,05	2,20±0,07	2,19±0,08	2,19±0,06	2,18±0,10	3,22±0,005 p<0,01
	МДА тромбоцитов, нмоль/10 ⁹ тр. p<0,01	1,32±0,07	0,68±0,08	0,69±0,05	0,67±0,05	0,67±0,10	0,66±0,04	1,26±0,003 p<0,01
	Каталаза тромбоцитов, МЕ/10 ⁹ тр. p<0,01	5048,0±15,33	9793,2±15,19	9796,0±19,55	9798,0±17,43	9801,2±14,56	9810,3±11,86	5050,0±25,92 p<0,01
	СОД тромбоцитов, МЕ/10 ⁹ тр. p<0,01	1168,0±7,23	1652,3±5,15	1656,5±4,17	1650,8±6,46	1662,5±4,76	1667,3±4,77	1140,0±10,52 p<0,01
НЕЙТРОФИЛЫ	ХС нейтрофилов, мкмоль/10 ⁹ ней. p ₁ <0,05	0,79±0,007	0,61±0,009	0,62±0,006	0,62±0,004	0,60±0,007	0,60±0,009	0,84±0,008 p<0,01
	ОФЛ нейтрофилов, мкмоль/10 ⁹ ней. p ₁ <0,05	0,33±0,006	0,51±0,008	0,52±0,007	0,51±0,006	0,53±0,009	0,53±0,004	0,39±0,006 p<0,01
	ХС/ОФЛ нейтрофилов p ₁ <0,05	2,39±0,005	1,20±0,008	1,19±0,004	1,21±0,008	1,13±0,002	1,13±0,07	2,15±0,007 p<0,01
	АГП нейтрофилов, Д ₂₃₃ /10 ⁹ ней. p ₁ <0,05	3,51±0,006	2,35±0,007	2,35±0,005	2,36±0,003	2,35±0,006	2,35±0,005	3,49±0,009 p<0,01
	МДА нейтрофилов, нмоль/10 ⁹ ней. p ₁ <0,05	1,48±0,003	0,74±0,007	0,73±0,009	0,72±0,006	0,73±0,005	0,72±0,007	1,40±0,003 p<0,01
	Каталаза нейтрофилов, МЕ/10 ⁹ ней. p ₁ <0,05	5252,6±18,71	9950,0±20,11	9951,9±14,41	9955,1±13,29	9958,5±16,14	9959,0±17,21	5265,0±27,48 p<0,01
	СОД нейтрофилов, МЕ/10 ⁹ ней. p ₁ <0,05	1241,2±6,25	1782,3±5,16	1783,9±4,15	1786,7±6,53	1787,3±7,48	1789,6±5,23	1240,0±5,48 p<0,01

Примечание: p — статистическая значимость отличий учитываемых значений от контроля.

лечения нормализация содержания ХС в их крови происходила одновременно с оптимизацией в эти сроки количества ХС и уровня градиента ОХС/ОФЛ в мембранах форменных элементов крови.

У получивших терапию пациентов установлено быстрое ослабление агрегационной способности эритроцитов, что в значительной мере является основой для оптимизации у них реологических

Таблица 3

Агрегационная способность клеток крови у больных на фоне комплексного лечения

Параметры		Исход, n=95, M±m	Комплексное лечение, n=61, M±m					Не получавшие гиполипиде- мического лечения, n=34, M±m	Контроль, n=26, M±m
			6 нед.	12 нед.	18 нед.	52 нед.	104 нед.	104 нед.	
ЭРИТРОЦИТЫ	Сумма всех эритроцитов в агрегате	68,8±0,11 p<0,01	41,8±0,05	41,7±0,08	41,7±0,09	41,6±0,04	41,6±0,10	68,6±0,15 p<0,01	41,9±0,10
	Количество агрегатов	13,0±0,13 p<0,01	8,9±0,09	9,0±0,11	8,9±0,10	8,8±0,09	8,8±0,10	13,1±0,09 p<0,01	9,0±0,06
	Количество свободных эритроцитов	151,8±0,45 p<0,01	240,3±0,62	240,0±0,82	239,6±0,72	239,4±0,51	239,0±0,28	157,2±3,07 p<0,01	240,0±0,23
	Агрегация с АДФ, с	23,5±0,05 p<0,01	41,1±0,08	41,1±0,04	41,0±0,06	41,1±0,09	41,2±0,07	25,5±0,14 p<0,01	41,0±0,12
АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТЫ	Агрегация с коллагеном, с	22,4±0,12 p<0,01	33,1±0,10	33,2±0,09	33,2±0,12	33,3±0,14	33,0±0,10	22,4±0,31 p<0,01	33,2±0,10
	Агрегация с тромбином, с	34,6±0,09 p<0,01	55,4±0,11	55,3±0,10	55,4±0,13	55,4±0,05	55,4±0,12	39,9±0,24 p<0,01	55,3±0,05
	Агрегация с ристомидином, с	27,5±0,11 p<0,01	45,2±0,14	45,2±0,10	45,3±0,07	45,3±0,08	45,4±0,10	25,7±0,20 p<0,01	45,2±0,06
	Агрегация с адреналином, с	71,6±0,10 p<0,01	93,1±0,11	93,1±0,10	93,2±0,12	93,2±0,10	93,3±0,13	66,1±0,16 p<0,01	93,0±0,07
	Агрегация с АДФ и адреналином, с	19,1±0,10 p<0,01	34,5±0,05	34,5±0,06	34,6±0,09	34,7±0,07	34,7±0,15	19,4±0,14 p<0,01	34,5±0,04
	Агрегация с АДФ и коллагеном, с	18,3±0,13 p<0,01	26,6±0,13	26,6±0,12	26,7±0,09	26,7±0,06	26,8±0,12	17,7±0,10 p<0,01	26,6±0,05
	Агрегация с адреналином и коллагеном, с	13,2±0,06 p<0,01	29,3±0,12	29,2±0,10	29,3±0,14	29,3±0,10	29,4±0,08	12,5±0,12 p<0,01	29,2±0,12
	Число малых агрегатов	11,9±0,15 p<0,01	3,1±0,09	3,1±0,09	3,2±0,06	3,0±0,10	3,0±0,11	13,6±0,14 p<0,01	3,1±0,03
	Число средних и больших агрегатов	4,24±0,006 p<0,01	0,13±0,010	0,14±0,008	0,14±0,005	0,12±0,009	0,13±0,006	3,9±0,15 p<0,01	0,14±0,003
	Агрегация с лектином, %	24,3±0,03 p<0,01	15,6±0,06	15,5±0,08	15,5±0,03	15,5±0,14	15,4±0,02	24,7±0,18 p<0,01	15,6±0,07
НЕЙТРОФИЛЫ	Агрегация с конканавалином А, %	19,4±0,13 p<0,01	14,8±0,06	14,8±0,07	14,7±0,04	14,7±0,05	14,6±0,07	18,6±0,12 p<0,01	14,8±0,04
	Агрегация с фитогемагглютинином, %	42,3±0,09 p<0,01	30,6±0,08	30,6±0,11 p<0,01	30,5±0,05	30,6±0,12	30,5±0,08	41,6±0,14 p<0,01	30,6±0,09

Примечание: p — статистическая значимость отличий учитываемых значений от контроля.

свойств крови в целом. Видимо, нормализация спонтанной агрегации эритроцитов у больных АГ с ДЛП, получавших розувастатин на фоне немедикаментозной терапии, вызван быстрой оптимизацией механизма, во многом обеспечивающего их агрегацию — увеличения электроотрицательности поверхности эритроцитов вследствие нарастания числа на их мембране протеинов, имеющих отрицательный заряд [8]. Уменьшение генерации активных форм кислорода ослабляет окислительную альтерацию электроотрицательных белков мембраны и глобулярных белков плазмы, способных выполнить функции “мостиков” между отдельными эритроцитами, что снижает в результате этого силы сцепления клеток в возникающих агрегатах. Торможение процесса агрегации эритроцитов на фоне комплексной терапии, видимо,

обеспечивается в результате увеличения до уровня группы контроля активности в них аденилатциклазы. Это ведет к увеличению в цитоплазме красных кровяных телец содержания циклического аденозинмонофосфата, к понижению входа в их цитоплазму Ca^{2+} и подавлению активности фосфодиэстеразы [9].

Стремительное торможение до уровня контроля АТ у больных, находящихся на комплексной терапии, оказалось возможным во многом за счет нормализации липидного состава и уровня ПОЛ в плазме и в тромбоцитах при устранении липидного дисбаланса в их мембранах. Это в короткие сроки оптимизировало их рецепторные и пострецепторные механизмы, обеспечивающие процесс агрегации [3]. Удлинение до контрольных значений времени АТ в ответ на ристомидин у больных, полу-

чавших оцениваемую комплексную терапию, можно объяснить понижением до значения контроля содержания в крови фактора Виллебранда, а на поверхности тромбоцитов числа рецепторов к нему. Торможение АГ при сочетанном использовании индукторов доказывало быструю оптимизацию у больных на фоне терапии функционирования рецепторных систем кровяных пластинок во внутрисосудистых условиях.

Достигнутая у больных нормализация агрегации нейтрофилов за 6 нед. комплексной терапии обеспечивалась уменьшением в их мембранах соотношения ХС/ОФЛ и количества локусов в составе их гликопротеиновых рецепторов, связывающих лектины. Фитогемагглютинин может соединяться в основном с локусом bD-галактозы гликопротеинов, лектин зародыша пшеницы — с N-ацетил-D-глюкозамином и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислотой, а конканавалин А — с включающими в себя маннозу N-гликанами. Выявленное понижение лектин-стимулированной агрегации нейтрофилов у лиц с АГ и ДЛП, находившихся на комплексном лечении, происхо-

дило вследствие ослабления на их поверхности экспрессии рецепторов адгезии и при уменьшении в их составе участков, имеющих в себе N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминовую кислоту и маннозу. Это было выяснено в результате понижения агрегационного ответа нейтрофилов на лектин зародыша пшеницы и конканавалин А. Нормализация на фоне лечения выраженности индуцированной агрегации под действием фитогемагглютинаина, очевидно, было вызвано снижением в их рецепторах содержания гликопротеинов, включающих bD-галактозу [5, 8].

Заключение

Прием розувастатина на фоне немедикаментозной терапии пациентами с АГ и ДЛП способен нормализовать липидный состав и активность ПОЛ в плазме и форменных элементах крови за 6 нед. наблюдения. За это время комплексная терапия обеспечивает понижение у них агрегационной способности эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов до уровня контроля.

Литература

1. Simonenko VB, Medvedev IN, Kumova TA. Pathogenetic aspects of hypertension in case of metabolic syndrome. *Voenno-meditsinskii zhurnal* 2010; 331(9): 41-4. Russian (Симоненко В. Б., Медведев И. Н., Кумова Т. В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. *Военно-медицинский журнал* 2010; 331(9): 41-4).
2. Simonenko VB, Medvedev IN, Gamolina OV. Primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and impaired glucose tolerance treated with trandolapril. *Klinicheskaja meditsina* 2011; 89(2): 29-31. Russian (Симоненко В. Б., Медведев И. Н., Гамолина О. В. Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне приема трандолаприла. *Клиническая медицина* 2011; 89(2): 29-31).
3. Simonenko VB, Medvedev IN, Mezentseva NI, et al. The antiaggregation activity of the vascular wall in patients suffering from arterial hypertension with metabolic syndrome. *Klinicheskaja meditsina* 2007; 85(7): 28-30. Russian (Симоненко В. Б., Медведев И. Н., Мезенцева Н. И. и др. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. *Клиническая медицина* 2007; 85(7): 28-30).
4. Medvedev IN, Skoryatina IA. Fluvastatin effects on blood cell aggregation in patients with arterial hypertension and dyslipidemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(2): 18-24. Russian (Медведев И. Н., Скорятин И. А. Влияние флувастатина на агрегационные свойства клеток крови у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(2): 18-24).
5. Amelina IV, Medvedev IN. Evaluation of the dependence of mutagenesis intensity on activity of nucleolus organizer regions of chromosomes in aboriginal population of Kursk region. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2008; 145(1): 74-8. Russian (Амелина И. В., Медведев И. Н. Оценка зависимости уровня мутагенеза от активности ядрышкообразующих районов хромосом среди коренного населения Курской области. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2008; 145(1): 74-8).
6. Medvedev IN, Skoryatina IA. Pravastatin in correction of vessel wall antiplatelet control over the blood cells in patients with arterial hypertension and dyslipidemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(6): 18-22. Russian (Медведев И. Н., Скорятин И. А. Правастатин в коррекции антиагрегационного контроля сосудистой стенки над клетками крови у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(6): 18-22).
7. Medvedev IN, Lapshina EV, Zavalishina SYu. Experimental methods for clinical practice: Activity of platelet hemostasis in children with spinal deformities. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2010; 149(5): 579-80. Russian (Медведев И. Н., Лапшина Е. В., Завалишина С. Ю. Активность тромбоцитарного гемостаза у детей с искривлениями позвоночника. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2010; 149(5): 579-80).
8. Medvedev IN, Skoryatina IA. Aggregation properties of blood cells and vascular control over them in patients with arterial hypertension and dyslipidemia. *Russian Journal of Cardiology* 2015; 4(120): 18-22. Russian (Медведев И. Н., Скорятин И. А. Агрегационные свойства форменных элементов крови и сосудистый контроль над ними у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. *Российский кардиологический журнал* 2015; 4(120): 18-22).
9. Medvedev IN, Skoryatina IA. Dynamics of microrheologic properties of erythrocytes in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with atorvastatin. *Klinicheskaja meditsina* 2012; 90(6): 42-5. Russian (Медведев И. Н., Скорятин И. А. Динамика микрореологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией, получавших аторвастатин. *Клиническая медицина* 2012; 90(6): 42-5).
10. Kutafina NV, Medvedev IN. Platelet aggregation clinically healthy persons of the second coming of age living in the Kursk region. *Advances in gerontology* 2015; 28(2): 321-5. Russian (Кутафина Н. В., Медведев И. Н. Тромбоцитарная агрегация у клинически здоровых лиц второго зрелого возраста, проживающих в Курском регионе. *Успехи геронтологии* 2015; 28(2): 321-5).
11. Gromnatskii NI, Medvedev IN. Non-pharmacological correction of impaired platelet hemostasis in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Klinicheskaja meditsina* 2003; 81(4): 31-4. Russian (Громнацкий Н. И., Медведев И. Н. Коррекция нарушений тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *Клиническая медицина* 2003; 81(4): 31-4).
12. Medvedev IN, Savchenko AP, Kiperman YaV. Dynamics of the Intravascular Activity of Platelets in Young Men with High Normal Blood Pressure Regularly Practicing Physical Activity. *Biology and Medicine (Aligarh)* 2015; 7: 1 BM-069-15.
13. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 617-70. doi: 10.2147/VHRM.S37119.
14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA Prevention Guideline: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1-S45. Published online before print November 12, 2013; doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
15. Medvedev IN, Skoryatina IA. Rosuvastatin in reducing the risk of platelet danger in hypertensive patients with dyslipidemia. *Medicinskij al'manah* 2013; 4(28): 105-8. Russian (Медведев И. Н., Скорятин И. А. Розувастатин в снижении риска тромбоцитарной опасности у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. *Медицинский альманах* 2013; 4(28): 105-8).