



Медведев И. Н., Скорятин И. А.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ТЕРАПИИ ФЛУВАСТАТИНОМ НА СПОСОБНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ К АГРЕГАЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

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

Medvedev I.N., Skorjatina I.A.

EFFECTS OF THERAPY ON THE ABILITY OF ERYTHROCYTES FLUVASTATIN AGGREGATION IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA

РЕЗЮМЕ

Цель: исследовать возможности влияния флувастатина на агрегацию эритроцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией.

Материал и методы: под наблюдением находились 32 больных артериальной гипертонией 1-2 степени, риск 3 (критерии ДАГЗ (2008) с дислипидемией II б типа), среднего возраста. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. Всем больным назначался флувастатин 40 мг на ночь на фоне эналаприла 10 мг 2 раза в сутки. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 12 и 52 недели терапии. Статистическая обработка результатов велась t-критерием Стьюдента.

Результаты: у больных артериальной гипертонией с дислипидемией на фоне нарушения липидного спектра крови, жирового состава мембран эритроцитов и активации в них процессов перекисного окисления липидов отмечено усиление их агрегации. Применение флувастатина у больных артериальной гипертонией с дислипидемией в течение 52 недель оптимизировало липидный состав, уровень перекисного окисления липидов плазмы и эритроцитов, не выводя данные показатели на уровень контроля. Назна-

SUMMARY

Aim: investigate the possible influence of fluvastatin on erythrocyte aggregation in hypertensive patients with dyslipidemia.

Material and methods: under a supervision there were 32 patients by arterial high blood pressure 1-2 degrees, risk 3 (criteria of DAG3 (2008) with dyslipidemia IIb of type), middle age. A control group was made by 26 healthy people of analogical age. All patients received fluvastatin 40 mg at night on a background of enalapril 10 mg 2 times a day. The estimation of clinical and laboratory indexes was conducted at the beginning of treatment, through 4, 12 and 52 weeks of therapy. Statistical treatment of results was conducted t - Student criterion.

Results: in hypertensive patients with dyslipidemia in the damage of blood lipid spectrum, lipid composition of erythrocyte membranes and activation of these lipid peroxidation observed increased aggregation. The use of fluvastatin in hypertensive patients with dyslipidemia over 52 weeks of optimized lipid composition, level of lipid peroxidation of plasma and red blood cells, without bringing these figures to the level of control. Appointment of fluvastatin persons suffering from hypertension with dyslipidemia, reduced the ability of red blood cells to aggregate, not allowing her to

чение флувастатина лицам, страдающим артериальной гипертонией с дислипидемией, снижало способность эритроцитов к агрегации, не позволяя достичь ее полной нормализации в течение года терапии.

Заключение: применение флувастатина у больных артериальной гипертонией с дислипидемией в течение 1 года значительно снижает агрегационную активность эритроцитов, не позволяя, однако, ее полностью нормализовать.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, флувастатин, агрегационная активность, эритроциты.

Контактная информация:

Медведев Илья Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой адаптивной физической культуры и медико-биологических наук Курского института социального образования (филиал) Российского государственного социального университета

Адрес: 305035, г. Курск, ул. Пирогова, 126
Тел. 8-910-273-22-63, ilmedv1@yandex.ru

Скорятин Ирина Александровна – к.м.н., врач-терапевт ОГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер города Курска»

Адрес: 305003, г. Курск, ул. Мичурина, 89
Тел. 8-910-273-22-63, zsyu@046.ru

Одно из ведущих мест в числе сердечно-сосудистых заболеваний в России занимает артериальная гипертония (АГ), все чаще сопровождающаяся дислипидемией (Д) [1]. Известно, что сочетание АГ с Д имеет целый ряд неблагоприятных последствий для организма больного, в т.ч. развитие агрегационных нарушений клеток крови, что значительно повышает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и ухудшает прогноз [2,3]. Было замечено, что при АГ с Д могут возникать изменения липидного состава мембран эритроцитов, активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), ухудшающие их структурно-функциональное состояние и способствующие усилению их агрегации, которая требует внимания со стороны лечащего врача в плане профилактики тромбозов [4]. Одними из наиболее показанных препаратов у больных АГ с Д являются статины, принимать которые эти пациенты вынуждены годами [2]. Это ставит перед современной медицинской наукой задачу оценки влияния отдельных представителей данной группы фармпрепаратов на агрегационные свойства эритроцитов при АГ с Д.

В этой связи сформулирована цель работы: исследовать возможности влияния ингибитора

achieve a full normalization within a year of therapy.

Conclusion: the use of fluvastatin in hypertensive patients with dyslipidemia at 1 year was significantly reduced red blood cell aggregation activity, not allowing, however, it completely normalize.

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, fluvastatin, aggregating activity, erythrocytes.

гидрокси-метилглутарил коэнзим А-редуктазы – флувастатина на агрегацию эритроцитов у больных АГ с Д.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 32 больных АГ 1-2 степени, риск 3 (критерии ДАГЗ (2008) с дислипидемией II б типа), среднего возраста ($52,4 \pm 2,6$ года). Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста.

Количество общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) оценивали энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум». ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли набором «Ольвекс Диагностикум» энзиматическим колориметрическим методом. Общие липиды (ОЛ) оценивали набором «Лаксима». Общие фосфолипиды (ОФЛ) сыворотки крови регистрировали по содержанию в них фосфора [5], с последующим установлением соотношения в плазме ОХС/ОФЛ. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли расчетным путем [6]. Содержание ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) определяли по формуле (содержание ТГ/2,2). Полученные

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра плазмы крови больных на фоне лечения флувастатином

Параметры	флувастатин, n=32, М±m				контроль, n=26, М±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 ЛПВП, 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 ЛПНП, 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 ЛПОНП, 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 $p < 0,01$
Коэффициент атерогенности 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 $p < 0,01$
Антиокислительный потенциал 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 $p < 0,01$

Условные обозначения: p – достоверность различий исходных значений и контроля, p_1 – достоверность динамики показателей на фоне лечения. В последующей таблице обозначения сходные.

показатели общего ХС и ХС ЛПНП рассматривали как нормальные, пограничные или высокие в соответствии с Российскими рекомендациями, разработанными Комитетом экспертов ВНОК, секция атеросклероза (2009). Для выявления Д были использованы следующие критерии: общий ХС выше 5,0 ммоль/л, ТГ выше 1,7 ммоль/л и ХС ЛПНП выше 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л. Коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. За норму принимались значения ниже 3 [7].

Уровень перекисного окисления липидов в плазме оценивался по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) [8]. Для оценки антиокислительного потенциала жидкой части крови определялась ее антиокислительная активность (АОА) [9]. Внутриэритроци-

тарное ПОЛ определяли по концентрации уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой в отмытых и ресуспендированных клетках [10] и содержанию АГП [8]. В отмытых и ресуспендированных эритроцитах количественно оценены уровни холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и ОФЛ по содержанию в них фосфора [5] с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ. Активность внутриэритроцитарных антиоксидантных ферментов 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 [12].

Таблица 2. Липидный состав, ПОЛ, антиоксидантная защита и агрегационная способность эритроцитов у больных, принимающих флувастатин

Параметры	флувастатин, n=32, M±m				контроль, n=26, M±m
	исход	4 нед.	16 нед.	52 нед.	
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, ME/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, ME/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
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

Для коррекции дислипидемии всем больным назначался флувастатин 40 мг на ночь на фоне эналаприла 10 мг 2 раза в сутки. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 12 и 52 недели терапии. Статистическая обработка результатов велась t-критерием Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведения всем больным 52 недельной гиполипидемической терапии побочных эффектов выявлено не было.

У включенных в группу исследования больных уровни ОЛ и ОХ были повышены 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 (табл.1). При этом атерогенные фракции холестерина – ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП – у больных были достоверно повышены (3,86±0,05ммоль/л и 1,29±0,02 ммоль/л, соответственно) с увеличением в крови в 1,7 раза уровня ТГ, понижением ХС ЛПВП на 34,4% и повышением коэффициента атерогенности плазмы в 2,4 раза.

В настоящем исследовании установлено, что у лиц с АГ и Д отмечается активация ПОЛ плаз-

мы: содержание в ней АГП оказалось в 2,3 раза выше, чем у лиц контрольной группы, а уровень ТБК-активных продуктов у них превышал контрольные значения в 1,4 раза. При этом величина антиоксидантного потенциала плазмы пациентов уступала контролю в 1,4 раза (табл.1).

У больных отмечено достоверное повышение в мембранах эритроцитов ХС с понижением ОФЛ, что вызывало увеличение в них градиента ХС/ОФЛ. В тромбоцитах больных АГ с Д установлена достоверная активация ПОЛ, развивающаяся на фоне снижения их антиоксидантной защиты (табл.2).

У обследуемых больных выявлено усиление агрегации эритроцитов (табл. 2) с повышением уровня суммарного вовлечения 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 результате уже 4-х недельного курса терапии флувастатином удалось снизить у больных выраженность Д, вызвав повышение АОА и снижение АГП и ТБК-продуктов плазмы (табл.1). Полученные позитивные изменения углублялись к 16 нед. лечения. Дальнейший прием больными флуваста-

тина обеспечил дополнительную положительную динамику уровня ОЛ, ОХ, триглицеридов и ХС ЛПНП. Содержание ХС ЛПВП и ОФЛ в результате 52 недель лечения дополнительно возросло, достигнув 1,35±0,04 ммоль/л и 2,17±0,05 ммоль/л, соответственно. Градиент ОХС/ОФЛ и коэффициент атерогенности плазмы крови также подверглись дополнительной положительной динамике на 18,9% и 12,5%, соответственно. При этом к концу наблюдения достоверно усилился антиокислительный потенциал плазмы (30,0±0,04%), что вызвало понижение уровня пероксидации липидов в жидкой части крови – АГП до 2,56±0,05 Д233/1 мл, ТБК-активные продукты до 3,92±0,03 мкмоль/л.

В ходе терапии флувастатином у больных была выявлена достоверная динамика липидного состава мембран эритроцитов. Уже через 4-х нед. терапии отмечено снижение содержания ХС в мембранах красных кровяных телец и повышение ОФЛ, углубляющиеся к 16 и 52 нед. применения флувастатина. Так, к концу наблюдения содержание ОФЛ в мембранах эритроцитов достигло 0,69±0,012 мкмоль/1012 эр., ХС – 1,18±0,011 мкмоль/1012 эр. при величине соотношения в них ХС/ОФЛ – 1,71±0,019 (p<0,01). При этом у наблюдаемых больных выявлено положительное воздействие флувастатина на исходно активированное внутриэритроцитарное ПОЛ и сниженную антиоксидантную защиту кровяных пластинок у больных АГ с Д, углубляющиеся по мере увеличения длительности наблюдения, позволив за год лечения активизировать СОД на 18,5% и каталазу на 30,2%, обеспечив снижение ПОЛ в эритроцитах (АГП до 4,16±0,02 Д233/109 эр., МДА до 1,44±0,11 нмоль/109 эр.).

Исходно усиленная агрегация эритроцитов у наблюдаемых больных на фоне флувастатина постепенно ослаблялась по мере увеличения длительности его приема. Так, 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 полной нормализации учитываемых показателей.

Таким образом, у больных АГ с Д в результате применения флувастатина выявлено постепенное улучшение агрегационных свойств эритроцитов, не достигших, однако, уровня контроля за время наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

АГ с Д сопровождаются функционально-структурными изменениями форменных элементов крови [4], от которых во многом зависит их агрегационная активность, определяющая успешность процесса микроциркуляции. Избыточное содержание атерогенного холестерина в крови у больных АГ с Д, усугубленное гемодинамическими нарушениями, приводит к ослаблению АОА плазмы с активацией в ней ПОЛ. Продукты ПОЛ оказывают дестабилизирующее воздействие на структуру и функцию эритроцитов. Это выражается в нарушении физико-химических свойств их мембран, количественном и качественном изменении мембранных липидов с угнетением в них антиоксидантных ферментов [2, 3]. При этом, неизбежно усиливаются агрегационные свойства эритроцитов, ухудшая реологию крови в бассейне микроциркуляции и увеличивая риск сердечно-сосудистых катастроф.

На фоне терапии флувастатином у больных АГ с Д выявлен рост антиоксидантной защиты плазмы крови с ослаблением в ней ПОЛ. Понижение уровня холестерина в крови сопровождалось уменьшением содержания ХС в мембранах эритроцитов и оптимизацией в них градиента ХС/ОФЛ.

В результате проведенного лечения достигнуто снижение агрегационной способности эритроцитов, что является основой для оптимизации реологических свойств крови. Вероятно, феномен ослабления агрегации красных кровяных телец у пациентов, получавших флувастатин, связан с оптимизацией заряда их мембраны вследствие повышения количества на ней протеинов, несущих отрицательный заряд. Подавление образования активных форм кислорода вызывает понижение оксидативных повреждений электроотрицательных белков мембраны и глобулярных белков плазмы, способных выполнять роль «мостиков» между эритроцитами, ослабляя при этом силы сцепления клеток в уже образовавшихся агрегатах. Кроме того, понижение выраженности агрегации эритроцитов на фоне флувастатина обеспечивается стимуляцией в них активности аденилатциклазы, приводя к увеличению в цитоплазме уровня цАМФ, ослаблению входа внутрь клетки Са2+ с подавлением активности фосфодиэстеразы.

Таким образом, в результате проведенного лечения флувастатином у больных АГ с Д достигнута оптимизация агрегации эритроцитов, снижая риск тромбообразования, при невозможности вывести учитываемые показатели на уровень здоровых людей к году терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение флувастатина у больных АГ с Д в течение 52 недель оптимизирует ПОЛ плазмы и липидный состав эритроцитов, не выводя данные показатели на уровень контроля. Назначение флувастатина лицам, страдающим АГ с Д, снижает эритроцитарную агрегацию, не позволяя добиться ее полной нормализации в течение года терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готто А. М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. *Русский медицинский журнал*. 2006; 14 (17): 18-23.
2. 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.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Российские рекомендации (третий пересмотр)* // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 6 (приложение 2): 32.
4. Медведев И. Н., Скорятина И. А. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией на фоне флувастатина. *Вестник РУДН, серия «Медицина»*. 2010; 1: 81-87.
5. Колб В. Г., Камышников В. С. *Справочник по клинической химии*. Минск: «Беларусь», 1982; 367.
6. Fridwald W. T., Levy R. T., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem*. 1972; 18: 499-502.
7. Fredrickson D. S., Levy R. I., Lees R. S. Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. *N. Engl. J. Med*. 1967; 281.
8. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело*. 1983; 3: 33-36.
9. Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск, 2000; 167.
10. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз. *Бюллетень экспериментальной биол. и медицины*. 1979; 5: 414-417.
11. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. *Лабораторное дело* 1991; 10: 9-13.
12. Медведев И. Н., Савченко А. П., Завалишина С. Ю. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях // *Российский кардиологический журнал*. 2009; 5: 42-45.