

## **Изменении активности тромбоцитарного гемостаза больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями**

Мингазетдинова Л.Н., Муталова Э.Г., Каневская Н.П.,  
Амирова А.Р., Фатхуллина Г.Ф.

Башкирский государственный медицинский университет

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) часто сочетается с ожирением, при наличии инсулинорезистентности, гиперлипидемии, гиперглицидемии и нарушения толерантности к глюкозе развивается метаболический синдром (МС). Смертность, связанная с избыточной массой тела, является главной проблемой в Европейских странах. Развивающаяся инсулинорезистентность активирует липогенез, повышая уровень холестерина, триглицеридов, а повышенные уровни триглицеридов плазмы и инсулина с наличием ожирения могут быть единственными метаболическими нарушениями. Наличие ожирения часто предшествует развитию метаболических изменений. Эти изменения способствуют нарушению функции тромбоцитов с развитием тромбоза. Однако, механизм нарушения тромбоцитарного звена гемостаза у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом изучен недостаточно.

Полагают, что такие важные компоненты МС как гиперлипидемия, инсулинорезистентность способствуют активации тромбоцитов и формируют склонность к гиперкоагуляции

Цель работы: изучить характер тромбоцитарного гемостаза у больных АГ с метаболическими нарушениями.

В нашей работе представлены результаты обследования 130 женщин с ожирением и артериальной гипертонией 2-3 степени. Избыточная масса тела имелась у всех больных, индекс массы тела в среднем составил  $32,77 \pm 0,7$  при нормальном индексе  $\leq 25$ . Все больные были разделены на три группы по степени инсулинорезистентности, где учитывалось соотношение глюкоза/инсулин  $\leq 6$ . В первую группу вошли больные с артериальной гипертонией и без инсулинорезистентности, т.е. без нарушения углеводного обмена. Во вторую группу были включены женщины с ожирением и артериальной гипертонией, имеющие инсулинорезистентность. Отдельную (третью) группу составили женщины с

артериальной гипертонией и легкой формой сахарного диабета 2 типа (группа сравнения).

Анализ агрегации тромбоцитов проводился фотометрическим способом, основанным на флюктуации светопропускания: вызванной случайным изменением числа частиц в оптическом канале (З.А. Габбасов с соав., 1989): в качестве индукторов взяты ристомицин в дозе 1,2 мл. и АДФ – 5 мл. Углеводный обмен определялся исследованием уровня глюкозы натощак и на фоне углеводной нагрузки (75 г. глюкозы). Липидный обмен изучался по содержанию общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП), триглицеридов.

Средний уровень артериального давления в обследованных группах был различен. Так систолическое артериальное давление достоверно выше в группе больных сахарным диабетом, но не отличалось между группами без инсулинорезистентности и с инсулинорезистентностью. Уровень диастолического давления выше как в группе с инсулинорезистентностью, так и сахарным диабетом по сравнению с первой группой. Обнаружена прямая корреляционная зависимость между диастолическим артериальным давлением и уровнем глюкозы через час после нагрузки ( $r=0,67$ ,  $p<0,05$ ), что указывает на более тяжелое течение артериальной гипертонии у больных с инсулинорезистентностью. Гиперинсулинемия была выявлена только у больных с инсулинорезистентностью, зависела от наследственности по сахарному диабету. В нашем исследовании отмечается достоверное увеличение С-пептида у больных с артериальной гипертонией и инсулинорезистентностью и сахарным диабетом ( $1,70\pm 0,4$  мг/мл и  $2,07\pm 0,14$  мг/мл,  $p<0,001$  при контроле  $0,67\pm 0,06$ ).

У больных артериальной гипертонией с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом также выявлено повышение уровня холестерина, триглицеридов, ХЛПНП и снижение ХЛПВП. Повышение триглицеридов отмечено у женщин с ожирением и без нарушения углеводного обмена. В целом, результаты наших исследований указывают на наличие взаимосвязи между гиперинсулинемией, ожирением и нарушением липидного спектра. Проведенный корреляционный анализ определил связи уровня общего холестерина плазмы у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями и уровнями триглицеридов, ХЛПНП и наследственностью по сахарному диабету ( $r=0,83$ ;  $0,65$ ;  $0,96$  при  $p<0,05$ ), т.е. наличие метаболических нарушений с наследственной предрасположенностью к

сахарному диабету чаще вызывают нарушения липидного спектра и развитие метаболического синдрома, где ведущая роль принадлежит инсулинорезистентности.

Различные нарушения в организме часто вызывают изменения в системе гемостаза. Определение показателей плазменно-коагуляционного гемостаза выявило у больных артериальной гипертонией с ожирением определенные тенденции к гиперкоагуляции у всех обследованных групп, что проявилось увеличением содержания фибриногена на 26% без достоверной разницы между ними; повышением протромбинового времени ( $p < 0,05$ ).

Хотя не отмечено изменений в количестве тромбоцитов, однако спонтанная агрегация увеличилась достоверно, наиболее значительно у больных сахарным диабетом ( $3,95 \pm 0,87\%$ ) и больных артериальной гипертонией с инсулинорезистентностью ( $3,16 \pm 0,63\%$ ) по сравнению с контролем в 3,3-2,6 раза ( $p < 0,001$ ). У больных артериальной гипертонией без инсулинорезистентности также было достоверное незначительное увеличение спонтанной агрегации в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). На спонтанную агрегацию оказывало влияние и степень повышения артериального давления. Так, при тяжелой артериальной гипертонии без инсулинорезистентности степень агрегации была увеличена в 2 раза по сравнению с больными умеренной артериальной гипертонией.

Гипертриглицеридемия также способствовала повышению спонтанной агрегации тромбоцитов у больных артериальной гипертонией, т.е при наличии артериальной гипертонии и метаболических нарушений на слипчивость тромбоцитов оказывает влияние сразу несколько компонентов как гиперлипидемия, инсулинорезистентность и тяжесть артериальной гипертонии. Регрессионный анализ среди причин, влияющих на степень спонтанной агрегации тромбоцитов, установил независимые факторы как уровень инсулина ( $R=0,42$ ,  $p < 0,001$ ), уровень инсулина через 2 часа после нагрузки ( $R=0,34$ ;  $p < 0,05$ ), триглицериды ( $R=0,28$ ;  $p < 0,05$ ).

Изучение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов выявило повышение показателей во всех обследуемых группах по сравнению с контролем. Достоверное увеличение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с ожирением отмечается при инсулинорезистентности на 18%, скорости агрегации на 13% по сравнению с группой без инсулинорезистентности ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  соответственно). Близки изменения у больных сахарным диабетом.

В тоже время показатели агрегации тромбоцитов достоверно не отличались от степени тяжести артериального давления, а гипертриглицеридемия способствует повышению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у всех больных независимо от инсулинорезистентности, т.е уровень триглицеридов больше влияет на степень, чем инсулинорезистентность. Учитывая, что метаболический синдром включает повышение триглицеридов и инсулинорезистентность, можно утверждать, что нарушения метаболизма способствуют изменению сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Изучение показателей, отражающих индуцированную ристомицином агрегацию тромбоцитов, выявило достоверное увеличение на 20% степени агрегации и на 62% среднего радиуса агрегатов у больных артериальной гипертонией с инсулинорезистентностью. Эти различия достоверны по сравнению с контролем у больных без инсулинорезистентности ( $p < 0,05$ ), но не выявлено различий между группами больных артериальной гипертонией с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом. Ристомицин-агрегация зависит от активности фактора Виллебранда, который синтезируется и высвобождается эндотелием сосудов, а повышение агрегационной активности указывает на повреждение сосудистого эндотелия, что имеет место у больных сахарным диабетом и артериальной гипертонией с инсулинорезистентностью, полученных нами по результатам исследования. Повреждение эндотелия увеличивается при одновременном воздействии инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии, т.е при метаболическом синдроме. У больных тяжелой артериальной гипертонией с инсулинорезистентностью отмечена прямая корреляция степени агрегации с уровнем инсулина ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,005$ ). При исследовании фактора Виллебранда, высвобождение которого повышается при повреждении клеток эндотелия, отмечено его увеличение у всех больных, но возрастание его уровня связано с выраженностью инсулинорезистентности. Если у больных с артериальной гипертонией без инсулинорезистентности уровень фактора Виллебранда был увеличен на 13% ( $p < 0,05$ ), при инсулинорезистентности-на 29 % ( $p < 0,001$ ) и в группе больных сахарным диабетом- на 26% ( $p < 0,001$ ). При нарастании тяжести артериальной гипертонии уровень фактора Виллебранда увеличивается на 24-27% ( $p < 0,05$ ). При повышении уровня триглицеридов показатель фактора Виллебранда увеличивается у всех больных независимо от степени инсулинорезистентности.

Корреляционный анализ выявил прямую зависимость фактора Виллебранда и среднего радиуса ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ) в группе больных тяжелой артериальной гипертонией без инсулинорезистентности, а проведенный регрессионный анализ определил зависимость фактора Виллебранда от уровня глюкозы натощак ( $R=0,25$ ,  $p<0,05$ ), глюкозы через 1 час ( $R=0,28$ ,  $p<0,05$ ), холестерина ( $R=0,30$ ,  $p<0,001$ ). Определение ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов и фактора Виллебранда могут служить ранними маркерами повреждения эндотелия.

Таким образом, исследование тромбоцитарного гемостаза больных артериальной гипертонией с ожирением и сахарным диабетом показали, что развитие синдрома инсулинорезистентности проявляется дисфункцией эндотелия сосудов, которое ускоряет развитие атеросклероза и его дестабилизацию. Гиперкоагуляционная активность тромбоцитов, развивающаяся при повреждении эндотелия и выявленная у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями, позволяет выделить эту категорию больных в особую группу риска по тромбогенным осложнениям. Проведенное исследование показало, что у женщин с артериальной гипертонией и ожирением достаточно часто развиваются метаболические нарушения и инсулинорезистентность. Обнаружены прямые корреляционные связи между уровнем инсулина и степенью агрегационной активности, что указывает на появление у этих больных гиперкоагуляционной активности крови, активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Инсулинорезистентность и гипертриглицеридемия в качестве независимых факторов способствуют повышению спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, увеличивают вероятность повреждения эндотелия и диктуют необходимость помимо коррекции инсулинорезистентности, артериальной гипертонии назначения антиагрегантов для снижения риска тромбогенных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. Синдром инсулинорезистентности (Артериальная гипертензия, 1997.-т.3, № 1, с.7-17).
2. Ахметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания ( тер.архив-2002, т. 73, №8, с. 66-69).
3. Агеева В.В., Красильникова Е.И., Зубина И.М. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена у больных с ожирением (тер.архив-2002, №1,с.36-39)
4. Волкова Н.И., Крыжановская И.О., Лебедеенко К.Ю. Влияние терапии ожирения на основные показатели сердечно-сосудистого русла у женщин перименопаузального периода ( Артериальная гипертензия –2002,т.8, №1,с.19-24).
5. Гинсбург М.М., Казупица Г.С., Сергеев О.В. Содержание инсулина и артериальное давление у женщин с ожирением ( Проблемы эндокринологии – 1996, т.42, № 4, с.17-19).
6. Диденко В.А. Оценка состояния инсулинового обмена у больных артериальной гипертензией как метод ранней диагностики метаболического синдрома ( Российский кардиологический журнал-1999, № 5, с.1-8).
7. Задиянченко В.С., Хрулева С.Б. Артериальная гипертензия у больных с метаболическими нарушениями, медикаментозная коррекция плендиллов ( Актуальные проблемы артериальной гипертензии: материалы Всероссийской научно-практической конференции. М –1999, с. 57-59).
8. Мамедов М.Н., Перова В.Н., Метельская В.А. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертензией ( Кардиология-1997, №10, с.37-41).
9. Моисеев В.С. Метаболические аспекты гипертонической болезни ( тер.архив – 1997, т.70, №8, с.75-77).
10. Despres I.P., Lemieux I., Thernof A. Fat distribution and metabolism ( Diabetes Metab-2001. Vol. 27, №2-Pt. 2-P. 209-214).
11. Kannel W.B., Cuppels L.A., Ramasivami R..J. Clin. Epidemiol-1991-Vol. 44- № 2-P. 183-190.
12. Pelbez I.P. Insulin and blood pressure in the obesity ( Diabetologia-1995-Vol. 37-P.1220-8).