

УДК [616-005.1-08:616.12-008.331.1]:615.22

## МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ, ПРИНИМАВШИХ РОЗУВАСТАТИН

И.А. Скорятина<sup>1</sup>, И.Н. Медведев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер г. Курска»,

<sup>2</sup>Курский институт социального образования (филиал) РГСУ

Цель работы – выявить особенности реологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получающих розувастатин. Под наблюдением находились 30 больных артериальной гипертонией 1–2 степеней с дислипидемией Пб типа, риск 3, среднего возраста. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. У больных, принимавших розувастатин, была выявлена достоверная позитивная динамика липидного состава плазмы и мембран эритроцитов с нормализацией через 16 нед. наблюдения. На фоне терапии достигнут рост антиоксидантной защиты плазмы крови, эритроцитов и ослабление в них перекисного окисления липидов с достижением нормализации цитоархитектоники и агрегации эритроцитов через 16 нед. терапии, что указывало на минимизацию риска тромбообразования.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, дислипидемия, розувастатин, эритроциты, агрегация, цитоархитектоника.

**Введение.** Вопреки всем успехам современной науки и усилиям медиков, артериальная гипертония (АГ) продолжает распространяться по всему миру, во многом определяя структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [9]. Встречаясь все чаще у лиц трудоспособного возраста, АГ нередко сочетается с дислипидемией (Д), частота обнаружения которой у этих больных составляет 40–85 % [10]. Это во многом ухудшает реологию крови, существенно повышая риск тромботических осложнений [3, 8]. Очевидно, что ведущая роль в формировании реологических дисфункций крови принадлежит эритроцитам, объем которых составляет 98 % от всех форменных элементов крови [4].

Признано, что при АГ, и особенно сочетающейся с Д, значимо меняется структурная организация мембран красных кровяных клеток, что во многом усиливает их агрегационную активность, являющуюся важным компонентом микроциркуляции [5, 7]. Большой вклад в этот процесс вносят изменения липидного состава мембран и прежде всего нарушение соотношения холестерина/фосфолипиды, а также перекисное повреждение мембраны эритроцитов, вызывая дестабилизацию

структурно-функционального состояния эритроцитов [8, 10].

Несмотря на важность данной проблемы, остается мало изученной динамика реологических свойств эритроцитов у больных АГ с Д под действием гиполлипидемических препаратов, принимать которые данная категория больных вынуждена годами. Данное обстоятельство обуславливает острую практическую потребность медицины в планомерной оценке влияния на реологические свойства эритроцитов отдельных статинов, и в частности розувастатина.

**Цель исследования.** Выявить особенности реологических свойств эритроцитов у больных АГ с Д, получающих розувастатин.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 30 больных АГ 1–2 степеней с дислипидемией Пб типа, риск 3 (критерии ДАГЗ (2008)), среднего возраста (52,4±2,6 года). Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста.

Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме оценивали по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) [2]. Для оценки

антиокислительного потенциала жидкой части крови определяли ее антиокислительную активность по И.А. Волчегорскому и соавт. [1].

В отмытых и ресуспендированных эритроцитах количественно оценены уровни холестерина (ХС) энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и общих фосфолипидов (ОФЛ) по содержанию в них фосфора с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ.

Интенсивность внутриэритроцитарного ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты в отмытых и ресуспендированных эритроцитах по [4] и содержанию ацилгидроперекисей [2].

Количественное содержание и соотношение патологических и нормальных форм эритроцитов оценивались с использованием световой фазово-контрастной микроскопии клеток с расчетом индекса трансформации (ИТ), индекса обратимой трансформации (ИОТ), индекса необратимой трансформации (ИНОТ), индекса обратимости (ИО) [6].

Выраженность агрегации эритроцитов определяли с помощью светового микроскопа путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов во взвеси отмытых эритроцитов в плазме крови. Производилось вычисление среднего размера агрегата (СРА), показателя агрегации (ПА), процента неагрегированных эритроцитов (ПНА) [6].

С целью коррекции дислипидемии всем больным назначался препарат розувастатин в дозе 5 мг на ночь. Оценка клинических и лабораторных показателей осуществлялась в начале лечения, через 4, 12, 52 и 104 нед. терапии. Гипотензивная терапия проводилась эналаприлом 10 мг 2 раза в сут.

Статистическая обработка полученных результатов велась с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Проводимая больным 104-недельная гиполлипидемическая терапия не сопровождалась ни в одном случае побочными эффектами. У больных, принимавших розувастатин, на фоне нормализа-

ции в 100 % случаев липидного состава плазмы через 16 нед. терапии была отмечена достоверная динамика липидного состава эритроцитов. Так, уже через 4 нед. терапии у больных выявлено снижение содержания ХС в мембранах красных кровяных телец до уровня  $1,180 \pm 0,006$  мкмоль/ $10^{12}$  эр. при повышении ОФЛ до  $0,680 \pm 0,011$  мкмоль/ $10^{12}$  эр. с достоверным понижением градиента ХС/ОФЛ мембран эритроцитов.

Дальнейшая терапия обеспечила дополнительную положительную динамику липидного состава эритроцитов, выведя его через 16 нед. на уровень контроля. Так, содержание ОФЛ в мембранах эритроцитов достигло  $0,760 \pm 0,008$  мкмоль/ $10^{12}$  эр., а уровень ХС в мембранах красных кровяных телец составил  $1,030 \pm 0,005$  мкмоль/ $10^{12}$  эр. Величина соотношения ХС/ОФЛ эритроцитов к концу 16 нед. терапии составила  $1,360 \pm 0,015$  ( $p < 0,01$ ). Продолжение приема препарата сопровождалось у больных сохранением до конца наблюдения достигнутого уровня липидного градиента в эритроцитах.

Выявлено положительное воздействие розувастатина на исходно активированное внутриэритроцитарное ПОЛ и сниженную антиоксидантную защиту кровяных пластинок у больных АГ с дислипидемией. Так, уже 4 нед. лечения розувастатином позволили снизить содержание АГП в них на 4,3 % и 13,6 % соответственно при уменьшении уровня МДА в красных кровяных тельцах до  $1,58 \pm 0,09$  нмоль/ $10^{12}$  эр. Продолжение приема больными розувастатина вызвало дополнительное ослабление ПОЛ в эритроцитах. Так, через 16 нед. терапии содержание в тромбоцитах больных первичных продуктов ПОЛ нормализовалось – АГП достигло  $3,07 \pm 0,14$  Д<sub>233</sub>/ $10^9$  эр., МДА –  $1,14 \pm 0,08$  нмоль/ $10^9$  эр. Прием препарата в течение 2 лет обусловил сохранение достигнутого уровня ПОЛ.

Терапия розувастатином вызвала у больных АГ с Д увеличение в крови содержания дискоцитов (табл. 1), достигшего уровня нормы к 16 нед. лечения ( $82,40 \pm 0,22$  %). В течение 2-х лет лечения выявлено сохранение нормального уровня данного показателя. При этом в результате 16 нед. терапии отме-

чено достижение уровня нормы суммарного количества обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов ( $p < 0,01$ ). Дальнейший прием препарата до 104 нед. обеспечил сохранение данных показателей на достигнутом уровне –  $11,50 \pm 0,12$  % и  $6,00 \pm 0,10$  % соответственно в сочетании с оптимизацией ИТ с  $0,450 \pm 0,010$  в исходе до  $0,210 \pm 0,018$  к 16 нед. и  $0,210 \pm 0,011$  к концу года наблюдения. Найденные изменения содержания в крови пациентов обратимо деформированных эритроцитов обусловили снижение ИОТ к 4 нед. наблюдения до  $0,220 \pm 0,016$  с нормализацией к 16 нед. наблюдения и сохранением

значений до конца наблюдения. Кроме того, у больных АГ с Д, получавших розувастатин, выявлено постепенное уменьшение ИНОТ за счет достоверного понижения количества в крови необратимо измененных эритроцитов. Также у наблюдаемых пациентов в результате лечения розувастатином ИО постепенно увеличивался и составил к 16 нед. применения препарата  $1,84 \pm 0,05$ , что достоверно не отличалось от контроля.

У наблюдаемых больных по мере приема розувастатина выявлено постепенное ослабление агрегации эритроцитов (табл. 1).

Таблица 1

Реологические свойства эритроцитов у больных на фоне лечения розувастатином,  $M \pm m$ 

Показатели	Период лечения					Контроль
	Исходн.	4 нед.	12 нед.	52 нед.	104 нед.	
Дискоциты, %	$69,00 \pm 0,15$	$75,20 \pm 0,16$ $p_1 < 0,01$	$82,40 \pm 0,22$ $p_1 < 0,01$	$82,50 \pm 0,12$	$82,50 \pm 0,10$	$82,20 \pm 0,27$ $p < 0,01$
Обратимо изм. эритроциты, %	$18,20 \pm 0,20$	$16,20 \pm 0,10$ $p_1 < 0,05$	$11,40 \pm 0,09$ $p_1 < 0,01$	$11,30 \pm 0,15$	$11,50 \pm 0,12$	$11,40 \pm 0,20$ $p < 0,01$
Необратимо изм. эритроциты, %	$12,80 \pm 0,13$	$8,60 \pm 0,10$ $p_1 < 0,01$	$6,20 \pm 0,10$ $p_1 < 0,05$	$6,20 \pm 0,23$	$6,00 \pm 0,10$	$6,40 \pm 0,12$ $p < 0,01$
Индекс трансформации	$0,450 \pm 0,010$	$0,330 \pm 0,016$ $p_1 < 0,01$	$0,210 \pm 0,018$ $p_1 < 0,01$	$0,210 \pm 0,013$	$0,210 \pm 0,011$	$0,220 \pm 0,011$ $p < 0,01$
Индекс обратимой трансформации	$0,260 \pm 0,007$	$0,220 \pm 0,016$ $p_1 < 0,05$	$0,14 \pm 0,013$ $p_1 < 0,01$	$0,140 \pm 0,014$	$0,140 \pm 0,012$	$0,140 \pm 0,010$ $p < 0,01$
Индекс необратимой трансформации	$0,190 \pm 0,010$	$0,110 \pm 0,005$ $p_1 < 0,01$	$0,080 \pm 0,004$ $p_1 < 0,01$	$0,080 \pm 0,011$	$0,070 \pm 0,004$	$0,080 \pm 0,001$ $p < 0,01$
Индекс обратимости	$1,420 \pm 0,080$	$1,880 \pm 0,008$ $p_1 < 0,01$	$1,840 \pm 0,005$ $p_1 < 0,05$	$1,750 \pm 0,009$ $p_1 < 0,05$	$1,920 \pm 0,005$ $p_1 < 0,05$	$1,780 \pm 0,004$ $p < 0,01$
Сумма всех эритроцитов в агрегате	$69,20 \pm 0,08$	$60,00 \pm 0,06$ $p_1 < 0,05$	$41,70 \pm 0,08$ $p_1 < 0,01$	$41,80 \pm 0,05$	$41,70 \pm 0,05$	$41,90 \pm 0,10$ $p < 0,01$
Количество агрегатов	$13,30 \pm 0,12$	$11,50 \pm 0,10$	$8,90 \pm 0,10$	$8,90 \pm 0,08$	$9,00 \pm 0,07$	$9,00 \pm 0,06$ $p < 0,01$
Количество свободных эритроцитов	$152,70 \pm 2,34$	$170,50 \pm 0,28$ $p_1 < 0,05$	$242,80 \pm 0,25$ $p_1 < 0,01$	$242,50 \pm 0,35$	$242,60 \pm 0,31$	$240,00 \pm 0,23$ $p < 0,01$
Показатель агрегации	$1,34 \pm 0,08$	$1,27 \pm 0,10$ $p_1 < 0,05$	$1,13 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,13 \pm 0,06$	$0,13 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,15$ $p < 0,01$
Процент не агрегированных эритроцитов	$68,80 \pm 0,06$	$74,00 \pm 0,08$ $p_1 < 0,05$	$85,30 \pm 0,13$ $p_1 < 0,01$	$85,30 \pm 0,10$	$85,40 \pm 0,12$	$85,00 \pm 0,17$ $p < 0,01$
Средний размер агрегата, клеток	$5,20 \pm 0,04$	$5,20 \pm 0,04$	$4,70 \pm 0,08$ $p_1 < 0,05$	$4,70 \pm 0,10$	$4,60 \pm 0,10$	$4,70 \pm 0,09$ $p < 0,01$

**Примечание.**  $p$  – достоверность различий исходных показателей больных и контроля,  $p_1$  – достоверность динамики учитываемых показателей на фоне лечения.

Так, у больных в результате лечения достоверно снизилось суммарное количество эритроцитов в агрегате и количество агрегатов при нарастании числа свободно лежащих эритроцитов с нормализацией учитываемых показателей через 16 нед. терапии. При этом СРА уменьшился до уровня контроля через 4 мес. терапии при понижении ПА, достигшего к 16 нед. лечения  $1,13 \pm 0,05$ . Вместе с тем на фоне розувастатина нарастал ПНА, составивший к 16 нед.  $85,30 \pm 0,13$  % и оставшийся в последующем неизменным до 2 лет наблюдения ( $85,40 \pm 0,12$  %).

Таким образом, у больных АГ с Д в результате лечения розувастатином выявлено быстрое улучшение биохимических показателей и реологических свойств эритроцитов, достигших уровня нормативных значений через 16 нед. наблюдения.

Течение АГ, сочетающейся с Д, неизбежно сопровождается функционально-структурными изменениями форменных элементов крови [10]. Значительный научно-практический интерес вызывают возникающие изменения эритроцитов, мембраны которых чутко реагируют на гемодинамические и метаболическое неблагополучие. При этом изменения мембран красных кровяных телец во многом определяют их агрегационную активность, значимо влияющую на микроциркуляцию [3, 7, 9]. Нарастание в крови атерогенного холестерина у больных Д, сочетающегося с повышением внутрисосудистого давления, приводит к депрессии антиоксидантной активности плазмы, вызывая в ней активацию ПОЛ. Продукты перекисидации дополнительно отрицательно воздействуют на структурно-функциональное состояние эритроцитов. Это выражается в нарушении физико-химических свойств мембран эритроцитов, количественном и качественном изменении мембранных липидов, угнетении их антиоксидантных ферментов с накоплением в них продуктов ПОЛ. Избыточное содержание в мембранах красных кровяных телец ХС при активизации процессов ПОЛ неизбежно ведет к ухудшению их микрореологических свойств [5, 7]. Проведенные исследования подтвердили данную точку зрения, выявив у всех наблюдаемых больных нарастание ко-

личества обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов при понижении в крови концентрации дискоцитов. Это сопровождалось повышением их способности к агрегации, неизбежно ухудшая реологические свойства крови в целом, формируя локальные расстройства микроциркуляции, повышая риск сердечно-сосудистых катастроф.

В случае длительного приема больными розувастатина выявлена достоверная позитивная динамика липидного состава мембран эритроцитов, приводящая в конечном итоге к его нормализации. На фоне проведенной терапии розувастатином отмечен рост до уровня контроля величины антиоксидантной защиты плазмы крови, эритроцитов при нормализации в них ПОЛ. В результате проведенного лечения достигнута также нормализация цитоархитектоники эритроцитов с оптимизацией в крови пациентов количества измененных их форм. На фоне оцениваемой терапии агрегационная способность эритроцитов быстро понижалась, достигнув уровня контроля к 16 нед. наблюдения, что указывало на минимизацию имевшегося риска тромбообразования.

Таким образом, применение розувастатина у больных АГ с Д уже через 16 нед. нормализует ПОЛ в мембранах эритроцитов, их агрегационную активность и цитоархитектонические свойства.

#### **Выводы:**

1. Назначение розувастатина способствует у больных артериальной гипертензией с дислипидемией быстрой оптимизации липидного состава и уровня ПОЛ плазмы и эритроцитов.

2. Терапия розувастатином лиц, страдающих АГ с Д, за 16 нед. нормализует цитоархитектонику эритроцитов и их способность к агрегации.

---

1. Волчегорский И. А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. Л. Колесников. – Челябинск, 2000. – 167 с.

2. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишко-

рудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.

3. Готто А. М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний / А. М. Готто // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 14 (17). – С. 18–23.

4. Кубатиев А. А. Перекиси липидов и тромбоз / А. А. Кубатиев, С. В. Андреев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1979. – № 5. – С. 414–417.

5. Медведев И. Н. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией в результате терапии симвастатином / И. Н. Медведев, И. А. Скорятин // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – Т. 18, № 5. – С. 96–97.

6. Медведев И. Н. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при

различных состояниях / И. Н. Медведев, С. Ю. Завалишина, Е. Г. Краснова // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 5. – С. 42–45.

7. Медведев И. Н. Реологические свойства эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией на фоне симвастина / И. Н. Медведев, И. А. Скорятин // Вестник РУДН. Сер. Медицина. – 2012. – № 1. – С. 37–42.

8. Панченко Е. П. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский. – М. : Спорт и культура, 2000. – 125 с.

9. Чазова И. Е. Лечение дислипидемии у больных с артериальной гипертензией / И. Е. Чазова // Терапевтический архив. – 2007. – № 4 (79). – С. 53–57.

10. Шевченко Н. М. Кардиология / Н. М. Шевченко. – М. : Медицина, 2004. – 211 с.

## MICRORHEOLOGY PROPERTIES OF ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DYSLIPIDEMIA TAKING ROSUVASTATIN

I.A. Skorjatina<sup>1</sup>, I.N. Medvedev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Regional clinical TB dispensary city Kursk,

<sup>2</sup>Kursk Institute of Social Education (branch of) Russian State Social University

Objective – identify features of erythrocyte rheological properties in patients with arterial hypertension with dyslipidemia, receiving rosuvastatin. Under the supervision of 30 patients with arterial hypertension were 1–2 degree with dyslipidemia type IIb 3 risk. The monitoring group comprised 26 healthy people of similar age. In patients taking rosuvastatin, highlighted the positive dynamics of lipid composition covers plasma and erythrocyte with normalization through 16 weeks observation. While therapy achieved growth of antioxidant protection of blood plasma, erythrocytes and lipid peroxidation in them achieving the normalization of cellular composition and aggregation of erythrocytes after 16 weeks therapy that point to minimize their risk of blood clot formation.

**Keywords:** arterial hypertension, dyslipidemia, rosuvastatin, erythrocytes, aggregation, cytoarchitecture.