

Влияние аспирина на тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов с метаболическим синдромом

А.Г. Геннадиник, А.А. Нелаева

Курс эндокринологии кафедры госпитальной терапии (зав. – проф. А.А. Нелаева) Тюменской государственной медицинской академии (ректор – проф. Э.А. Кашуба), Тюмень

Метаболический синдром – комплекс заболеваний, связанных с высоким коронарным риском. Известно, что применение аспирина является эффективной мерой снижения риска коронарного тромбоза. Однако все чаще появляются описания случаев резистентности к аспирину. Были попытки объяснить неэффективность действия аспирина неселективным подавлением синтеза циклооксигеназы (ЦОГ)[3]. Аспирин подавляет не только ЦОГ₂, под влиянием которой из арахидоновой кислоты образуется тромбоксан А₂, стимулятор агрегации тромбоцитов, но и ЦОГ₁, регулирующая синтез вазопротекторных простагландинов, в частности простаглицлина. Тем не менее даже применение малых доз аспирина (75 мг), блокирующих синтез тромбоксана без блокады простаглицлина, не уменьшают процент случаев резистентности к аспирину (E.J. Topol, 2003). Резистентность к аспирину встречается в 5–40% случаев. Считается, что неэффективность аспирина наблюдается у пациентов с тяжелым течением атеросклероза, повторными обострениями ИБС и высоким уровнем коронарного риска [12].

Целью нашей работы было изучение влияния аспирина на тромбоцитарное звено гемостаза у больных с метаболическим синдромом.

Объем и методы исследования

Нами обследовано 210 пациентов с метаболическим синдромом, 100 человек принимали аспирин в суточной дозе 75 мг, 110 – получали 125 мг аспирина в сутки. Длительность приема от 2 мес до 3 лет. В качестве группы сравнения обследованы 34 практически здоровых человека, сопоставимых по возрасту и полу. В исследование не включались больные с геморрагическим диатезом, получавшие лечение фибринолитическими препаратами, с новообразованиями, принимающие кортикостероиды и иммунодепрессанты, с обострениями очагов хронической инфекции.

Протокол настоящего обследования включал антропометрическое обследование: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ); измерение артериального давления. У пациентов в сыворотке крови, взятой утром натощак после 12-часового голодания, определялись уровни гликемии, гликированного гемоглобина, проводилось исследование агрегации тромбоцитов, липидограммы, ФНО-α, уровня базального инсулина с определением индекса инсулинорезистентности (индекс Саго). Для определения фактора некроза опухолей (ФНО-α) использовался твердофазный иммуноферментный метод.

Содержание общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Randox» на автоанализаторе «Centrifichem-600», ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – тем же методом после осаждения из сыворотки липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) фосфоровольфраматом магния. ХС ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald: ХС ЛПНП (ммоль/л) = ХС - (ТГ:2,2 + ХС ЛПВП).

Тромбоцитарное звено гемостаза изучали с помощью фотометрического метода на лазерном анализаторе «230-LA» (НПФ «Биола»). Оценивали спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов с использованием в качестве индуктора 105 мкмоль АДФ. Кроме традиционного турбидиметрического метода регистрации светопропускания, агрегация тромбоцитов оценивалась модифицированным методом исследования агрегации тромбоцитов (по Габбасову З.А., 1989), в основе которого лежит анализ флуктуаций светопропускания, вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале (ФСР-МЕТОД). Разница между светопропускающей способностью плазмы до начала агрегации и после достижения максимальной агрегации характеризует степень агрегации, измеряется в процентах от светопропускания бедной тромбоцитами плазмы (БТП); за 0% принято светопропускание обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП).

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню базальной и постпрандиальной гликемии. Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом на глюкометре «Эксан-Г». Для оценки компенсации сахарного диабета, наряду с общепринятыми критериями, определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c).

Иммунореактивный инсулин в плазме крови оценивался методом «одношагового» сэндвичего иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов фирмы «DSL».

Результаты и их обсуждение

У 17 человек (8%) обнаружена резистентность к аспирину, что подтверждалось стабильно высоким уровнем агрегационной активности тромбоцитов. У всех пациентов данной группы наблюдалось увеличение степени агрегации тромбоцитов ($275,5 \pm 12,3\%$), определяемое как максимальное приращение светопропускания после добавления индуктора. Скорость агрегации (максимальный наклон кривой светопропускания) увеличивалась по сравнению с контролем более, чем в 1,5 раза.

Максимальное значение среднего размера агрегатов ($7,78 \pm 0,25$) после добавления индуктора, а также скорость роста кривой среднего размера агрегатов ($15,4 \pm 0,75$ ед/мин) (максимальный наклон) – выше, чем в контрольной группе. Время образования агрегатов ($61,8 \pm 3,2$ с), как и время достижения максимальной скорости агрегации ($29,14 \pm 1,3$ с), достоверно меньше, чем у здоровых (соответственно $73,8 \pm 2,7$ и $35 \pm 1,7$ с). В то же время имела место тенденция к увеличению спонтанной агрегации по сравнению с показателями группы контроля (см. таблицу).

В группе лиц с обнаруженной аспирирезистентностью 10 человек принимали аспирин в суточной дозе 125 мг, 7 – 75 мг аспирина в сутки. Из 17 человек – 9 мужчин и 8 женщин (средний возраст $55,6 \pm 3,6$ лет).

У 8 пациентов – ожирение соответствовало I степени, у 4 – II, у 2 больных было ожирение III степени, 3 – имели избыток массы тела. Средний индекс массы тела составил $34,2 \pm 4,4$ кг/м². Окружность талии в среднем $116 \pm 4,5$ см. ОТ/ОБ – $1,06 \pm 0,01$. У всех зарегистрировано ожирение по абдоминальному типу.

9 человек страдали сахарным диабетом 2 типа (СД 2) и получали сахароснижающие препараты, производные сульфонилмочевины. У 5 больных обнаружено нарушение толерантности к углеводам (НТУ) в стадии компенсации углеводного обмена на фоне диетотерапии; у 3 – инсулинорезистентность (индекс Саго меньше 0,33) в стадии компенсированного углеводного обмена, с отягощенным наследственным анамнезом по СД 2; 12 человек страдали артериальной гипертензией (АГ) III стадии, некомпенсированной гипотензивными препаратами. Гипотензивная терапия у этих пациентов проводилась комбинацией диуретиков, антагонистов кальция, а также ингибиторами АПФ. У 5 больных – компенсированная АГ II стадии; 10

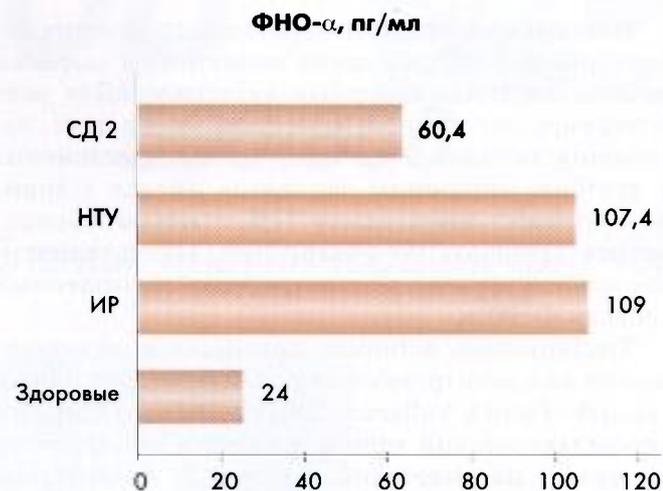


Рис. 1. Содержание ФНО-α в группе пациентов с резистентностью к аспирину.

больных перенесли инфаркт миокарда, у 7 – была ишемическая болезнь сердца, ФК II.

У всех обследованных отмечали нарушения липидного обмена. Средний уровень ХС ЛПВП у пациентов – $52 \pm 1,01$ мг/дл против среднего в группе $45,3 \pm 2,3$ мг/дл. Средний уровень ХС ЛПНП $125 \pm 0,75$ мг/дл против среднего в группе $115,1 \pm 0,8$ мг/дл.

Среднее содержание ФНО-α в сыворотке крови составило $82,8 \pm 8,7$ пг/мл. Средний уровень ФНО-α среди пациентов, страдающих СД 2 типа – $60,4 \pm 4,1$ пг/мл.; уровень ФНО-α в группе с НТУ – $107,4 \pm 19,7$ пг/мл. В группе пациентов с инсулинорезистентностью без нарушения углеводного обмена средний уровень ФНО-α – $109 \pm 11,6$ пг/мл (см. рисунок 1). Углеводный обмен у 9 пациентов, страдающих СД 2 типа, был на уровне субкомпенсации (HbA1c > 6,5%; но < 7%). У пациентов с НТУ уровень HbA1c был < 6,5%.

Характеристика агрегационной активности у пациентов с резистентностью к аспирину

Параметры агрегационной активности	Контроль	Группа резистентных к аспирину
Максимальное значение среднего размера агрегатов, отн. ед.	$6,82 \pm 0,39$	$7,78 \pm 0,25$ *
T образования максимального значения среднего размера агрегатов, сек	$73,8 \pm 2,7$	$61,8 \pm 3,2$ **
Максимальная скорость роста кривой среднего размера, отн. ед./мин	$13,0 \pm 0,92$	$15,4 \pm 0,75$ *
T достижения максимальной скорости роста кривой среднего размера агрегатов, сек	$35 \pm 1,7$	$29,14 \pm 1,3$ *
Степень агрегации, %	$80,9 \pm 14,7$	$275,5 \pm 12,3$ ***
T достижения максимальной степени агрегации, с	$220,1 \pm 12,3$	$185 \pm 11,5$ *
Скорость агрегации, % в мин.	$9,4 \pm 1,4$	$15,7 \pm 2,8$ *
T достижения максимальной скорости агрегации, с	$43,9 \pm 1,8$	$31,6 \pm 1,5$ **
Количество тромбоцитов $\times 10^9$ /л	$343,4 \pm 27,3$	$257 \pm 24,3$ *
Спонтанная агрегация, отн. ед.	$2,63 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,63$ *

Достоверность различий по отношению к группе здоровых: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Наибольший процент неуспешного лечения аспирином наблюдался среди пациентов с высоким риском кардиоваскулярных катастроф. Для всех аспирирезистентных пациентов характерны нарушения липидного спектра, у 59% резистентных к лечению аспирином пациентов имелся в анамнезе инфаркт миокарда, у 71% — некомпенсированная артериальная гипертензия, у всех пациентов данной группы зарегистрирован повышенный уровень ФНО- α .

Традиционно аспирин применялся исключительно как антитромбоцитарный препарат, новые данные (Patrick Vallance, 2002) говорят о том, что профилактический прием аспирина положительно влияет на эндотелий в условиях воздействия на него патогенных факторов, но при этом не подавляет ФНО- α — цитокина, связь которого с эндотелиальной дисфункцией была продемонстрирована многими исследователями [6,7,11]. Это, возможно, объясняется тем, что несмотря на многообразие вазопротекторных свойств (регуляция синтеза противовоспалительного вещества — аденозина, уменьшение окисления липопротеидов низкой плотности; подавление транскрипции гена ЦОГ 2, механизм терапевтического действия аспирина не распространяется на иммунные механизмы поражения сосудов, вызванные провоспалительными цитокинами.

В настоящее время не исключается возможность рассматривать атерогенез как хронический иммуновоспалительный процесс. Провоспалительные цитокины способны усиливать эндотелиальную дисфункцию, модулируя экспрессию различных семейств адгезивных молекул. Кроме того, они участвуют в процессе дестабилизации бляшек, тромбообразовании, развитии ангиоспастических реакций, опосредуя, таким образом, все основные патогенетические механизмы ишемии миокарда [2, 5– 7, 13].

Продукция ФНО- α осуществляется в процессе взаимодействия моноцитов, активированных в условиях окислительного стресса, с эндотелиальными клетками. Цитотоксический эффект ФНО- α в значительной степени обусловлен индукцией

внутриклеточного образования активных форм кислорода в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. Супероксид-анион инактивирует оксид азота, способствуя образованию пероксинитрита. Вследствие гиперпродукции супероксидного аниона снижается эффективность NO-опосредуемой сосудистой дилатации, увеличивается продукция тромбоцитарного медиатора АДФ [8]. Не случайно для профилактики аспирирезистентности эффективно применяется комбинированная антитромбоцитарная терапия, в частности, препарат клопидогрел, механизм действия которого связан с блокадой специфического субтипа рецепторов к АДФ (P2Y₁₂) [13].

Помимо антитромбоцитарных средств в лечении пациентов с ИБС целесообразно использовать препараты с комплексным действием на воспалительные процессы атерогенеза, а именно, статины и фибраты. Клиническую эффективность статинов связывают с их способностью производить так называемые плеiotропные «нелипидные» эффекты, к которым относят подавление воспалительной реакции, положительное действие на функциональное состояние эндотелия, влияние на гемостаз [4]. Фибраты, являясь PPAR активаторами, уменьшают инсулинорезистентность, подобно препаратам сенситайзерам из группы пиоглитазонов [1]. Они уменьшают системный клеточный и гуморальный воспалительный ответ и могут, подобно статинам, влиять на процессы атеросклеротического поражения сосудов.

Выводы

1. У 8% пациентов с метаболическим синдромом обнаружена резистентность к терапии аспирином.
2. Аспирирезистентность у пациентов с метаболическим синдромом сопряжена с высокой концентрацией ФНО- α .
3. ФНО- α может служить маркером тяжести атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с метаболическим синдромом и основанием для проведения комплексной профилактики обострения ИБС и сердечно-сосудистой смертности, для чего представляется целесообразным использование препаратов группы статинов и фибратов.

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. // Сахарный диабет. — 2001. - № 1. - С. 28-36.
2. Балахонова Т.В. // Тер. архив. - 1998. - № 4. - С. 15–19.
3. Белоусов Ю.Б., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы. Материалы VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». // РМЖ. 2001. Т. 9 № 12. С. 487. <http://www.rmj.ru/rmj/t9/n12/487.htm>
4. Доборджиндзе Л.М., Грацианский Н.А. // Пробл. эндокринологии. - 2001. - Т. 47. - №5. - С. 35-39.
5. Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А. // Кардиология. - 1998. - №9. - С. 68-76.
6. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. // Тер. архив. - 1997. - № 6. - С. 75–78.
7. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., и др. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечение артериальной гипертензии». - М., 2001. - С. 158.
8. Ольбинская Л.И., Лазебник Л.Б. Донаторы оксида азота в кардиологии. - М., 1998. .
9. Шахмалова М.И., Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Дедов. // Тер. архив. - 1999. - Т. 68. - №6. - С. 43-46.
10. Шестакова М.В. // Сахарный диабет. - 1999. - №3. - С. 19-23.
11. Cook S.A., Wilson P.A. // Eur Heart J. - 1999. - №20. - P. 1619–1629.
12. Eikelboom J.W. et al. // Circulation. - 2002. - V. 105. - P.1650-1655.
13. Mehta S., Yusuf S., Peters R. et al. // Lancet. - 2001. - V. 358. - P. 527-533.