

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. М. ГОРЬКОГО

**АРХИВ КЛИНИЧЕСКОЙ
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**АРХІВ КЛІНІЧНОЇ
ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ**

**ARCHIVES OF CLINICAL
AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

Науково-практичний журнал
Заснований у 1992 році

Том 20, №1, 2011 р.

Редакційно-видавничий відділ
Донецького національного медичного університету ім. М. Горького

Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова, Н.І. Довганюк, Л.В. Каньовська

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗА ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ РЕЖИМІВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Буковинський державний медичний університет, Україна

Реферат. Вивчено особливості змін індексу деформабельності еритроцитів та коефіцієнту в'язкості еритроцитарної суспензії шляхом дослідження 87 хворих на гіпертонічну хворобу II та III стадії. Було встановлено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією відбувається зниження індексу деформабельності еритроцитів та збільшення коефіцієнту в'язкості еритроцитарної суспензії щодо групи практично здорових осіб ($p < 0,05$). Доведено вірогідне збільшення в'язкості еритроцитів у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії відносно пацієнтів з II стадією ($p < 0,05$). Також вивчено особливості впливу раміприлу та лосартану на морфофункціональні властивості еритроцитів через 12 тижнів антигіпертензивної терапії. Встановлено, що при застосуванні раміприлу та лосартану відбувається покращення показників морфофункціональних властивостей еритроцитів ($p < 0,05$). При оцінці абсолютної ефективності препаратів виявлено, що вплив раміприлу та лосартану на індекс деформабельності еритроцитів є однаковим, проте раміприл суттєвіше впливає на коефіцієнт в'язкості еритроцитарної суспензії.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, індекс деформабельності еритроцитів, коефіцієнт в'язкості еритроцитарної суспензії, раміприл, лосартан

Гіпертонічна хвороба (ГХ) займає одне з провідних місць в структурі захворюваності серцево-судинної системи [4]. Важливу роль у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) відіграють порушення мікроциркуляції, де провідну ланку займають гемореологічні розлади [8]. Мікроциркуляторний відділ серцево-судинної системи є місцем, де виникає найбільший опір кровотоку, що пов'язано із архітектонікою судинного русла та реологічними властивостями компонентів крові [10]. Зокрема, від структурної організації мембран червоних кров'яних тілець залежить їх деформабельність, що є важливим компонентом мікроциркуляції [16]. У хворих на АГ зміни еластичних властивостей еритроцитарних мембран супроводжуються зміною їх поверхневого заряду з наступним утворенням еритроцитарних агрегатів. Агрегація еритроцитів посилює вивільнення внутрішньоеритроцитарного АДФ із подальшим гемолізом, що викликає спряжену тромбозитарну агрегацію [17]. Гемоліз еритроцитів у системі мікроциркуляції може бути також пов'язаний зі зниженням деформабельності еритроцитів, як лімітуючого фактора тривалості їх життя [10,17]. Тобто, збільшення в'язкості крові підвищує ризик гемодинамічних та реологічних ускладнень у серцево-судинній системі [11,13].

У рекомендаціях з ведення хворих на АГ інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента та блокатори рецепторів ангіотензину II віднесені до препаратів 1-го ряду [7,14]. У серії рандомізованих контрольованих досліджень (AIRE, HOPE, APRES, SECURE, REIN та ін.) продемонстровані

плейотропні ефекти та можливість багатопланової органопротекції (кардіо-, ангіо-, рено-, церебропротекції) за використання раміприлу та його сприятливий ефект відносно серцево-судинного прогнозу [1,9]. З іншої сторони, вплив на несприятливі ефекти ангіотензину (АТ) II можливий також через рецептори АТ 1-го типу (АТ1). Зокрема, багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження LIFE, що продовжувалося близько 5 років, стало одним із центральних, що продемонструвало ефективний вплив лосартану на кінцеві точки при АГ [12,15]. Є ряд досліджень, присвячених впливу антигіпертензивних препаратів на функціональні властивості еритроцитів [2]. У той же час, незважаючи на широке впровадження в клінічну практику препаратів, що впливають на активність ренін-ангіотензинової системи, та, з іншої сторони, зміни функціональних властивостей еритроцитів при серцево-судинних захворюваннях та артеріальній гіпертензії [1,7,9,12,13,15], досліджень з цього приводу практично не проводилось.

Мета дослідження - проаналізувати особливості змін функціональних властивостей еритроцитів у хворих на гіпертонічну хворобу II та III стадії та дослідити їх динаміку за застосування раміприлу та лосартану впродовж 12 тижнів антигіпертензивної терапії.

М а т е р і а л т а м е т о д и

Було обстежено 87 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ). Дослідження проводились на базі обласного кардіологічного центру та лікарні швидкої допомоги м. Чернівці. Верифікацію стадії проводили з використанням критеріїв, рекомендованих Українською асоціацією кардіологів [7] та Європейським товариством гіпертензії та кардіології [14].

За результатами клінічного спостереження, характером перебігу, даними клініко-функціональних та лабораторних обстежень у 47 пацієнтів встановлено ГХ II стадії, у 40 - ГХ III стадії з серцевою недостатністю (СН) IIa (із обстежених було 50 чоловіків та 37 жінок, середній вік хворих становив $50,43 \pm 6,72$ років). Контрольна група сформована під час періодичних медичних оглядів на базі поліклініки профоглядів м. Чернівці та складалася із 25 чоловік, що не відрізнялися за віковим та статевим розподілом від основної групи.

Функціональний стан еритроцитів оцінювали за їх здатністю до деформації: індекс деформації (ІДЕ) та коефіцієнт в'язкості еритроцитарної суспензії (КВЕС) визначали в умовних одиницях (у.о.) методом З.Д.Федорової, М.О.Котовшико-

Таблиця 1. Характеристика морфофункціональних властивостей еритроцитів (у.о.) в залежності від стадії гіпертонічної хвороби ($M \pm m$)

Показники, що вивчались	Контроль n=25	Хворі ГХ II n=47	Хворі на ГХ III n=40
ІДЕ	2,14±0,06	1,42±0,19 p<0,05	1,41±0,1 p<0,05 p1>0,05
ВЕС	1,38±0,04	1,51±0,3 p<0,05	1,72±0,2 p<0,05 p1<0,05

П р и м і т к и: p - ступінь достовірності різниці показників відносно контролю; p1 - ступінь достовірності різниці показників між хворими на ГХII та ГХIII

вої (1989) в модифікації М.Ю. Коломойця та В.М. Ходоровського [5].

Після первинного обстеження всім пацієнтам призначали антигіпертензивну терапію. Для оцінки дії препаратів під спостереженням знаходились пацієнти з ГХ II стадії, яким в якості монотерапії призначався раміприл ("Рамірил", MicroLabs, №UA/2742/01/03, від 23.02.2005) в дозі 5-10 мг 1 раз на добу або лосартан ("Ангізар", MicroLabs, №UA/3252/01/02, від 26.05.2005) по 50-100 мг 1 раз на добу залежно від рівня артеріального тиску. Обстеженню в динаміці лікування підлягали 25 пацієнтів на ГХ II, що приймали раміприл, і 22 хворих, яким було призначено лосартан. Особи, включені в дослідження, раніше не отримували антигіпертензивної та антиішемічної терапії або приймали її нерегулярно. Загальна тривалість періоду спостереження складала 12 тижнів. Обстеження проводились перед початком лікування та в кінці дослідження. Загальноклінічне спостереження проводилось кожні два тижні протягом усього періоду лікування.

Отримані результати оброблені за допомогою програмного пакету STATISTICA 7.0 (Stat Soft inc., США) та EpiInfo 2007, версія 3.4.1. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. При $p < 0,05$ різницю вважали статистично вірогідною. Оцінка ефективності впливу на морфо-функціональні властивості еритроцитів проводилась з урахуванням наслідків лікування обома препаратами в порівнянні їх між собою. Визначалися абсолютний (АЕ, %) та відносний (ВЕ) терапевтичний ефект, терапевтична користь (різниця АЕ), а також відношення шансів (ВШ) препаратів, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо ВЕ та ВШ [6]. Якщо показники відносного терапевтичного ефекту та відношення шансів наближені до "1", це свідчить про

відсутність переваги одного з препаратів щодо параметру, який вивчається. У випадках, якщо ВЕ та ВШ більше "1", це свідчить про більш виражений ефект раміприлу, тому що в усіх розрахунках раміприл йшов першим препаратом, відповідно ВЕ та ВШ менше одиниці свідчить про більшу ефективність лосартану [6].

Результати та обговорення
У результаті проведеного дослідження було встановлено, що в обох групах хворих (ГХ II та ГХ III) відмічаються зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів: зниження деформабельності - ІДЕ (на 34 та 35% відповідно, $p < 0,05$) та підвищення в'язкості червоних кров'яних тілець - КВЕС (9,4 та 24,6% $p < 0,05$) відносно групи практично здорових осіб (табл. 1). У проведеному дослідженні не було встановлено залежності ІДЕ від стадії артеріальної гіпертензії ($p > 0,05$), проте відмічено підвищення КВЕС у хворих на ГХ III стадії (13,9%, $p1 < 0,05$) відносно ГХ II стадії.

Тобто, аналізуючи особливості змін морфофункціональних властивостей еритроцитів, можна зробити висновок, що у хворих на гіпертонічну хворобу спостерігається зменшення здатності еритроцитів до деформації, що може обумовлювати стан гіперв'язкості еритроцитів в судинному кровотоці та різні прояви мікроциркуляторних розладів. Подібні результати були отримані в іншому дослідженні у хворих на ГХ III стадії відносно агрегаційних властивостей еритроцитів [10].

У результаті призначеної терапії рівень офісного систолічного артеріального тиску (САТ) в процесі лікування раміприлом знижувався з 150 (140-158,5) мм рт. ст. до 130 (125-140), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) - з 95 (90-100) до 85 (80-90) мм рт. ст., $p < 0,05$. У динаміці лікування лосартаном зниження офісного САТ відмічено зі 155 (145-163) до 130 (130-150) мм рт. ст., ДАТ -

Таблиця 2. Зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на гіпертонічну хворобу II впродовж 12-ти тижнів лікування раміприлом та лосартаном

	Раміприл n=25		Лосартан n=22	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Індекс деформабельності еритроцитів у.о.	1,45±0,17	1,91±0,16 p<0,05	1,37±0,15	1,88±0,13 p<0,05
Коефіцієнт в'язкості еритроцитарної суспензії у.о.	1,57±0,33	1,35±0,1 p<0,05	1,42±0,42	1,33±0,08 p<0,05

П р и м і т к а: p - ступінь вірогідності показників у динаміці лікування

Таблиця 3. Ефективність впливу раміприлу та лосартану на морфофункціональні властивості еритроцитів у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії

	Індекс деформабельності еритроцитів			Коефіцієнт в'язкості еритроцитарної суспензії		
	АЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]	АЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
раміприл	100%	1,0 (0,99-1,01)	1,0 (0,06-16,3)	77,8%	1,56 (0,55-4,4)	3,50 (0,28-14,6)
лосартан	100%			50,0%		

з 90 (80-100) до 80 (80-90) мм рт. ст., $p < 0,05$. Рівень цільового САТ (140 мм рт. ст.) було досягнуто в 65% випадків при лікуванні раміприлом та у 68,6% пацієнтів за застосування лосартану.

За оцінки впливу раміприлу (табл. 2) на показники морфофункціональних властивостей еритроцитів можна відмітити вірогідне зростання індексу деформабельності еритроцитів (на 31,7%, $p < 0,05$) та зниження коефіцієнту в'язкості еритроцитарної суспензії (на 16,3%, $p < 0,05$).

Щодо оцінки змін морфофункціональних властивостей еритроцитів стану на тлі застосування лосартану (табл. 2) можна відмітити аналогічну спрямованість: збільшення ІДЕ (на 37,2%, $p < 0,05$) та зниження КВЕС (на 6,8%, $p < 0,05$).

Для співставлення клінічної ефективності раміприлу та лосартану щодо впливу на морфофункціональні властивості еритроцитів підраховувалась також кількість хворих, у яких був отриманий очікуваний ефект, та число пацієнтів, де бажаний ефект не було отримано (табл. 3). Бажаним результатом щодо морфофункціональних властивостей еритроцитів вважалось зростання ІДЕ та зниження КВЕС.

Абсолютний терапевтичний ефект (АЕ) відносно індексу деформабельності еритроцитів складав 100,0% як для раміприлу, так і для лосартану, що означає однаково високу ефективність обох препаратів без переваги відносного ефекту (ВЕ) та відношення шансів (ВШ) раміприлу відносно ІДЕ (табл. 3).

У той же час АЕ відносно кількості хворих, у яких знижувався коефіцієнт в'язкості еритроцитарної суспензії, складав 77,8% для раміприлу та 50,0% для лосартану, тобто терапевтична користь раміприлу складала 27,8% з перевагою відносного ефекту (ВЕ) та відношення шансів (ВШ) раміприлу відносно лосартану (табл. 3).

Таким чином, встановлені зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів на тлі застосування як раміприлу, так лосартану розширюють яву про плейотропні ефекти цих препаратів. Механізм цього ефекту можна лише припустити, проте він має гемодинамічні та негемодинамічні передумови. При зниженні артеріального тиску зменшується напруга зсуву на поверхні ендотелію, що сприяє кращому проходженню еритроцита крізь ділянку [12,18]. Не виключена також наявність прямого ефекту впливу обраних препаратів на показники морфофункціональних властивостей еритроцитів через блокаду активності ренін-ангіотензинової системи [10].

Отже, одним із проявів гемореологічних розладів у пацієнтів на гіпертонічну хворобу є зміни морфофункціональних властивостей: зниження індексу деформабельності еритроцитів та збільшення коефіцієнту в'язкості еритроцитарної суспензії ($p < 0,05$). Здатність еритроцитів до деформації в проведеному дослідженні не залежала від стадії артеріальної гіпертензії, проте таку закономірність встановлено для коефіцієнту в'язкості еритроцитів у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії ($p < 0,05$). При призначенні препаратів, що впливають на активність ренін-ангіотензинової системи, раміприлу та лосартану, відбувається покращення показників морфофункціональних властивостей еритроцитів ($p < 0,05$) - підвищення здатності еритроцитів до деформації та зниження в'язкості. За оцінки абсолютної ефективності препаратів виявлено, що вплив раміприлу та лосартану на індекс деформабельності еритроцитів є однаковим, проте раміприл суттєвіше впливає на коефіцієнт в'язкості еритроцитарної суспензії.

E.I. Shorikov, D.V. Shorikova, N.I. Dovganuk, L.V. Kanovska

The Functional Properties of Erythrocytes During Different Types of Antihypertensive Therapy

The features of changes of deformability index of erythrocytes and coefficient of viscosity of erythrocyte suspension are studied by research of 87 patients with arterial hypertension with II and the III stages. It was set that in patients with a arterial hypertension takes place the decline of deformability index of erythrocyte and increase the coefficient of viscosity of erythrocyte suspension in relation to a group practically healthy persons ($p < 0,05$). The reliable increase of viscosity of erythrocyte suspension is well-proven for patients with arterial hypertension of the III stage in relation to patients with the II stage ($p < 0,05$). Also the influence of ramipril and losartan are studied on functional properties of erythrocytes during 12 weeks therapy. It is set that the application of ramipril and losartan improves the indexes of functional properties of erythrocytes ($p < 0,05$). It is discovered the estimation of absolute efficiency of medications: the influence of ramipril and losartan on the index of deformability erythrocytes is identical, however ramipril more substantial influences on the coefficient of viscosity of suspension of erythrocytes than the losartan (Arch. Clin. Exp. Med. — 2011. — Vol.20, №1. — P.7-10).

Keywords: arterial hypertension, index of deformability, erythrocyte, coefficient of viscosity of erythrocyte suspension, ramipril, losartan

Е.И. Шориков, Д.В. Шорикова, Н.И. Довганюк,
Л.В. Канёвская

Морфофункциональные свойства эритроцитов у больных артериальной гипертензией при использовании разных режимов антигипертензивной терапии

Изучены особенности изменений индекса деформабельности эритроцитов и коэффициента вязкости эритроцитарной суспензии путем исследования 87 больных гипертонической болезнью II и III стадии. Было установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией происходит снижение индекса деформабельности эритроцитов и увеличение коэффициента вязкости эритроцитарной суспензии относительно группы практически здоровых лиц ($p < 0,05$). Доказано достоверное увеличение вязкости эритроцитов у больных гипертонической болезнью III стадии относительно аналогичного показателя у пациентов со II стадией ($p < 0,05$). Изучена особенность влияния рамиприла и лосартана на функциональные свойства эритроцитов после 12 недель антигипертензивной терапии. Установлено, что при применении рамиприла и лосартана происходит улучшение показателей функциональных свойств эритроцитов ($p < 0,05$). При оценке абсолютной эффективности препаратов обнаружено, что влияние рамиприла и лосартана на индекс деформабельности эритроцитов является одинаковым, однако рамиприл существенно, чем лосартан, изменяет на коэффициент вязкости эритроцитарной суспензии (Арх. клин. эксп. мед. — 2011. — Т.20, № 1. — С.7-10).

ЛІТЕРАТУРА

1. Антигипертензивная эффективность и переносимость фиксированной комбинации рамиприла с гидрохлортиазидом / А.Э. Багрий, Ю.Н. Сиренко, Г.В. Дзяк [и др.] // Здоров'я України. -2009.-№9.-С.68-69.
2. Загородний М.І. Вплив карведилолу на проникність мембран еритроцитів та артеріальний тиск у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М.І. Загородний // Укр. кардіол. ж. - 2008. - №6. - <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/236>.
3. Кленова Н.А. Биохимические механизмы дезинтеграции эритроцитов в различных условиях функционирования: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: спец. 03.00.04 / Н.А. Кленова. - Тюмень, 2003.-37с.
4. Мычка В. Б. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / В. Б. Мычка, И .Е. Чазова, Р. Г. Органов // Консилиум медикум. - 2009. - Т.11, №4. - С.25-32.
5. Патент UA12556U Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб визначення індексу деформабельності еритроцитів за М.Ю. Коломойцем - В.М. Ходоровським / Коломоєць М.Ю., Ходоровський В.М. (Україна); Бюл. Промисл. Власн.-2006.-№2.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва -М.:Медиа-сфера, 2004.-312с.
7. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є.П. Свіщенко, А.Е. Багрий, Л.М. Єна [та ін.] // Укр. кардіол. ж. - 2009. - №1. Режим доступу до журн.: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/338>
8. Реологические свойства крови, агрегация тромбоцитов и состояние микроциркуляции при артериальной гипертензии / Е.Э Константинова, Е.В. Миронова, Л.А. Иванова [и др.] // "Тромбозы в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування": матеріали 1-ї українська конференція з міжнародною участю. (Республіканський научно-практичний центр "Кардіологія" МЗ РБ, г. Минск). - 2004. - С. 84-86. - Режим доступу: <http://www.ukrcardio.org/index.php/id/426>
9. Ташук В.К. Вплив тривалої терапії рамиприлом та лосартаном на структурно-функціональні зміни міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / В.К. Ташук, Є.І. Шориков, Д.В. Шорикова // Укр. кардіол. ж. - 2008.- №4.-С.63-67.
10. Шилов А.М. Артериальная гипертония и реологические свойства крови / А.М. Шилов, М.В. Мельник. - Москва: "БАРС". 2005. - 145 с.
11. Chronic inborn erythrocytosis leads to cardiac dysfunction and premature death in mice overexpressing erythropoietin / Klaus F. Wagner, Dorthé M. Katschinski, Jo Hasegawa // Blood. - 2001. - Vol. 97, №2. - P. 536-542.
12. Effect of losartan therapy on endothelial function in hypertensive patients / B. Sosa-Canache, R. Hernandez-Hernandez, M.C. Padilla [et al.] // Am. J. Ther.-2007.-Vol.14, №2. - P. 166-171.
13. Erythrocyte glutamine depletion, altered redox environment, and pulmonary hypertension in sickle cell disease / Claudia R. Morris, Jung H. Suh, Ward Hagar [et al.] // Blood. - 2008. - Vol. 111, № 1.- P. 402-410.
14. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // European Heart Journal. - 2007. - Vol. 28. - P. 1462-1536.
15. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study) / E. Gerds, D. Cramariuc, G. de Simone [et al.] // European Journal of Echocardiography. - 2008. - Vol.9. - P. 809-815.
16. Kakhniashvili D. The human erythrocyte proteome. Analysis by ion trap mass spectrometry / Kakhniashvili D., Bulla L., Goodman R. // Molecular and Cellular Proteomics. - 2004. - Vol.3. - P. 501-509.
17. Korbut R.A. Disturbances in aggregability of red blood cells in essential hypertension / R.A. Korbut, T. Adamek-Guzik // Folia Med. Cracoviensia. - 2005. - Vol.46, №1-2. - P. 3-19.
18. Mohanads N. Red cell membrane: past, present and future / N. Mohanads, G. Gallagher // Blood. - 2008. - Vol. 112. - P.3939-3948.

Надійшла до редакції: 02.03.2010 р.