

КОРРЕКЦИЯ ТИКЛИДОМ АНТИТРОМБОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ СТЕНКИ СОСУДОВ И ИНСУЛИНОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИБС

М.Ю. Альтиулер, Е.Ю. Сажина

Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. А.П. Ребров) лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета

Одной из актуальных проблем кардиологии является изучение механизмов атеро- и тромбозов. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений значимость нарушений гемостаза в развитии ИБС. Однако по-прежнему не выяснена роль измененной функциональной активности стенки сосудов в процессах атеро- и тромбозов. В то же время еще в 1982 г. R. Stout [6] в схеме патогенеза атеросклероза поставил инсулин на первое место, считая, что именно с него начинаются все патогенетические звенья атеросклероза.

Целью настоящего исследования являлось изучение антиагрегационной, антикоагулянтной, фибринолитической активности стенки сосудов и секреции инсулина, С-пептида в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста (ГТТ) у больных ИБС, а также возможностей коррекции имеющихся нарушений.

Обследованы 50 больных ИБС — стенокардией напряжения II—III функциональных классов без тяжелой недостаточности кровообращения и сахарного диабета. Возраст больных варьировал от 45 до 65 лет. В анамнезе у всех пациентов значился перенесенный трансмуральный инфаркт миокарда. У 75% больных наблюдалось ожирение различной выраженности. Контрольная группа состояла из 18 здоровых лиц сопоставимого возраста с нормальной массой тела.

Использовали метод определения антитромбогенных свойств сосудистой стенки (антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности), основанный на моделировании кратковременной (5 мин) локальной ишемии при наложении манжеты манометра на плечо больного и создании в ней давления, превышающего систолическое на 10 мм Hg, что ведет к освобождению из эндотелия сосудов здоровых людей в кровь простациклина, антитромбина III, активаторов пламиногена (манжеточная проба). Агрегацию тромбоцитов, содержание антитромбина III, активность активаторов пламиногена и активность антиплазмина определяли, методом, предложенным З.А. Габбасовым и соавт. [1]. В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в концентрации 2,5 мкмоль. Фибринолитическую активность изучали по лизису фибрина при инкубации испытуемой плазмы на стандартных фибриновых пластинах. Кровь брали в силиконизированные пробирки, в качестве стабилизатора использовали 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 1:9.

У 15 больных ИБС антитромбогенную активность сосудистой стенки исследовали до и после проведения 1,5-месячного курса лечения тиклидом (тиклопедином) в дозе 250 мг 2 раза в сутки. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида определяли натощак и через 10, 30, 60 и 120 минут после внутривенного введения глюкозы.

Нами обнаружены значительные нарушения в системе гемостаза у больных ИБС, что согласуется с литературными данными [3, 4, 7]. При проведении манжеточной пробы у больных, в отличие от здоровых лиц, не выявлено понижения агрегационной активности тромбоцитов. Наблюдалось повышение скорости и степени агрегации, увеличение времени агрегации, снижение степени дезагрегации, что связано с отсутствием выброса из эндотелия стенки сосудов простациклина, антикоагулянтов и активаторов фибринолиза, улучшающих реологические свойства крови. На фоне высокой функциональной активности тромбоцитов имели место снижение активности активаторов пламиногена, повышение антиплазминовой активности, а также низкий уровень антитромбина III, который, вероятно, расходуется на предотвращение перехода протромбина в тромбин. Статистический анализ показал достоверно более низкий уровень фибринолитической активности у обследованных больных (табл. 1).

Следовательно, у данных больных был нарушен целый спектр функциональной активности эндотелиальных клеток стенки сосудов: антиагрегационной, антикоагулянтной, фибринолитической. Описанные изменения находились в прямой зависимости от тяжести ИБС, длительности заболевания, выраженности ожирения.

Изучая инсулиновую секрецию у здоровых лиц, мы установили, что у них под влиянием внутривенной нагрузки глюкозой на 10-й минуте наблюдался пик подъема уровня глюкозы, секреции ИРИ (срочный выброс) и С-пептида с последующим снижением к 30-й минуте.

На 60-й минуте содержание ИРИ вновь увеличивалось (II фаза инсулиновой секреции). Уровень глюкозы крови снижался до нормы после кратковременного его подъема на 10-й минуте (табл. 2).

Совершенно иные результаты были получены у больных ИБС. У них наблюдался постоянно высокий уровень ИРИ как натощак, так и в ходе всего ГТТ (табл. 3). Не прослеживалось отчетливо двух фаз инсулиновой секреции. Гиперинсулинемия у больных ИБС может рассматриваться как компенсаторная реакция бета-клеток, направленная на нормализацию углеводного обмена. Уровень С-пептида при этом невысокий: превращения проинсулина в инсулин в должной мере не происходит и, вероятно, в состав ИРИ входит проинсулин.

Анализ литературных и полученных нами данных позволяет сделать вывод, что у больных ИБС нарушения инсулинового обеспечения, патологические сдвиги в системе гемостаза и сосудистой стенки взаимосвязаны.

Большое значение в регуляции гемостаза и функционирования эндотелия придают гормональным

воздействиям. В гормональной регуляции содержания простаглицина, тромбосана значительна роль инсулина [3]. В настоящее время доказано наличие на мембране тромбоцитов специфических рецепторов к гормонам [2, 4, 6]. В норме наблюдается угнетающее действие инсулина на агрегацию тромбоцитов [5]. Антиагрегационный эффект инсулина опосредуется также и через угнетение синтеза простаглицлинов в тромбоцитах [3].

Итак, у больных ИБС, с одной стороны, имеются снижение антитромбогенной активности самой сосудистой стенки и повышение функциональной активности тромбоцитов, а с другой — при действии гиперинсулинемии и про- инсулина на сосудистую стенку возникают благоприятные условия для агрегации и адгезии тромбоцитов и, возможно, локального отложения фибрина.

Учитывая столь значительные изменения в системе гемостаза у больных ИБС, мы предприняли попытку скорректировать эти нарушения с помощью тиклида. Литературные данные о его влиянии на показатели гемостаза и фибринолиза неоднозначны [2]. После 1,5-месячного лечения тиклидом у больных улучшалось общее самочувствие, увеличивалась толерантность к физической нагрузке, в части случаев удавалось уменьшить дозу антиагрегантных препаратов. Адекватный антиагрегационный ответ на манжеточную пробу был зарегистрирован в 78% случаев, отмечались значительное снижение амплитуды и скорости индуцированной АДФ агрегации ($P<0,001$), появление дезагрегации. Возрастала общая фибринолитическая активность, что, по-видимому, связано с тем, что тиклид, подавляя агрегацию тромбоцитов, способствовал и снижению их антифибринолитической активности.

Хорошо известно, что тиклид отличается по механизму действия от других антитромбоцитарных препаратов. Его антиагрегантная активность обусловлена ингибированием действия экзогенного АДФ на тромбоциты. Тиклид нарушает взаимодействие фибриногена с Пб- Ша рецепторами тромбоцитов. С.Вонне и соавт. [4] установили повышение концентрации простаглицлинов в крови и ЦАМФ тромбоцитов у животных, получавших тиклид. Последний ингибирует адгезию тромбоцитов к субэндотелию, а также пролиферацию гладкомышечных клеток и является потенциальным антиатеросклеротическим средством [7].

Таким образом, при ИБС изменения в системе гемостаза и инсулиновой секреции взаимосвязаны, что позволяет нам рекомендовать тиклид в комплексном лечении больных ИБС.

Таблица 1

**Показатели антитромбогенной активности
стенки сосудов у больных ИБС (М±т)**

Показатели	Больные ИБС	Контрольная группа
Степень агрегации, %	29,98±0,32***	24,12±0,55
Скорость агрегации, усл. ЕД	0,42±0,02***	0,31±0,01
Мин	3,96±0,08***	3,16±0,07
Степень дезагрегации, %	20,08±0,25*	21,31±0,35
Активность активаторов пламиногена	21,89±1,2*	28,47±1,4
анти-Плазмйна	329,8±5,3**	270,7±7,7
Антитромбин III	11,63±0,25**	13,67±0,83
Фибринолитическая Активность	53,61±1,5*	69,73±1,8

* $P<0,01$; ** $P<0,05$; *** $P<0,001$.

Таблица 2

Динамика уровня инсулина, С-пептида и глюкозы крови (М±ш) у лиц контрольной группы (n=18)

Время, мин	ИРИ, нмоль/л	С-пептид, ммоль/л	Глюкоза крови,
0	67,41±26,9	2,02±0,54	4,67±0,83
10	208,6±64,8*	4,28±0,92*	8,8±1,38*
30	97,9±18,9*	3,14±0,64	7,15±0,33
60	134,8±30,8	2,39±0,46	6,5±1,8
120	80,2±27,6	1,28±0,57	4,35±0,64

* P<0,05 по отношению к предыдущему показателю

Таблица 3

Динамика уровня инсулина, С-пептида и глюкозы крови (М±ш) у больных ИБС (n=50)

Время, мин	ИРИ, нмоль/л	С-пептид, ммоль/л	Глюкоза крови,
0	211,0±58,13	0,44±0,07	3,85±0,08
10	200,42±27,40	0,63±0,04	5,70±0,26
30	192,81 ±27,84	0,54±0,05	5,04±0,19
60	200,81±27,13	0,40±0,04	4,24±0,16
120	164,17±28,18	0,85±0,03	3,70±0,13

ЛИТЕРАТУРА

1. Габасов В.А., Попов Е.Г., Гаврилов Е.Я. и соавт. //Бюлл. эксп. биол. — 1989. — № 10. — С. 437—440.
2. Соколов Е.И. Сахарный диабет и атеросклероз. — М., 1996.
3. Becker R. C. //Cardiology. — 1993. — Vol. 79. — P. 265 - 270.
4. Bonne C., Martin //Thromb. And Haemost. — 1981.-Vol. 46.-P. 67.
5. Cannon R. O., Camici P. // Circulation. — 1992. — Vol. 85. - P. 883 - 892.
6. Stout R. W. Hormones and Atherosclerosis. - Boston, 1982.
7. Valid E., Maffrand J. et al. // Agents Actions. — 1984.- Suppl. 15.-P. 50-59.

Поступила 11.10.00.

CORRECTION OF ANTITHROMBOGENIC
ACTIVITY OF THE VASCULAR WALL AND
INSULIN PROVISION IN PATIENTS WITH
ISCHEMIC HEART DISEASE

M. Yu. Altshuler, E. Yu. Sazhina

Summary

The antithrombogenic activity of the vascular wall during probe, insulin provision during the glucosotolerant test are studied in 50 patients with ischemic heart disease and in 18 healthy persons. The change of antiagregational, anticoagulant, fibrinolytic activity of the endothelial cells of the vascular wall is revealed. The essential hyperinsulinemia during the whole glucosotolerant test at the low level of C-peptide showing the disorder of transforming proinsulin into insulin is noted. The use of ticlide is recommended in combined treatment of patients with ischemic heart disease