

УДК 616.151.511

## ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ

© 2014 Н.О. Захарова, А.В. Николаева, С.И. Бердяшкина, Е.В. Тренева, О.Н. Ивкина, Е.В. Кирилина, Е.А. Овчинникова, Д.П. Курмаев, К.А. Рослякова, С.В. Чичерина

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 29.09.2014

В статье представлены результаты изучения агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией на фоне физиологического и ускоренного старения. Показана роль повышенной агрегатной готовности тромбоцитов на возникновение сердечно-сосудистых осложнений. Выявлено, что наиболее подвержены развитию сосудистых осложнений лица средней возрастной группы и пожилые пациенты. Отмечено, что наибольший вклад в нарушения тромбоцитарного звена гемостаза вносит наличие болезней системы кровообращения, осложняющих физиологическое старение и приводящих к значительным функциональным сдвигам в гомеостатическом балансе.

Ключевые слова: старение, агрегация, сердечно-сосудистые заболевания, тромбоциты, адаптация

Здоровье человека и продолжительность его жизни неразрывно связаны с характером старения организма. Демографическая ситуация, складывающаяся в течение последних десятилетий, привела к тому, что феномен «постарения населения» приобрел глобальный и необратимый характер, что увеличило удельный вес кардиоваскулярной патологии. Сердечно-сосудистая система отличается высокой реактивностью и играет главенствующую роль в адаптационных перестройках функционального состояния организма. Психоэмоциональный стресс является не только одним из факторов риска по возникновению заболеваний системы кровообращения, но и патогенетическим звеном, влияющим на их последующее течение и прогноз [4]. Стресс оказывает выраженное влияние на темп старения организма, отягчая естественный его ход [2]. Наряду со стрессом, следует отметить возраст – как один из фоновых элементов для развития патологии системы кровообращения, в то время как данные заболевания также влекут за собой изменение в физиологическом старении организма [3]. Важную роль в патогенезе развития сердечно

сосудистой патологии отводят возрастанию агрегационной функции тромбоцитов, гиперкоагуляции и нарушениям микроциркуляции с развитием циркуляторной гипоксии [6]. Повышенная склонность к гиперкоагуляции неблагоприятна в плане прогноза течения и развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель исследования:** определение уровня функционирования показателей системы гемостаза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне физиологического и ускоренного старения.

**Материал и методы исследования.** Для решения поставленной цели нами обследовано 324 пациента мужского пола в возрасте от 45 до 94 лет. Пациенты были разделены на 4 возрастные группы: I группу (среднего возраста) составил 61 пациент, средний возраст  $53,13 \pm 2,9$  лет, из которых 31 человек – ветераны боевых действий с перенесенным психоэмоциональным стрессом боевой обстановки. II группу составили 84 пациента пожилого возраста, средний возраст  $66,8 \pm 4,8$  лет, III группа представлена 79 пациентами старческого возраста, средний возраст  $84,1 \pm 5,2$  лет, IV – 32 пациентами-долгожителями, средний возраст  $92,4 \pm 1,8$  лет. У лиц среднего возраста диагностирована гипертоническая болезнь II стадии высокого риска. Средняя длительность АГ в данной группе составила  $9,6 \pm 2,7$  лет, носила преимущественно систолический характер (СДАГ) (77,4%). У лиц старше трудоспособного возраста (II и III группа) чаще была диагностирована изолированная систолическая АГ (ИСАГ) (78,7%), длительностью течения  $23 \pm 6,7$  лет, сопровождалась ИБС, стабильной стенокардией напряжения II функционального класса. Для группы долгожителей было характерно отсутствие повышенного артериального давления на фоне ИБС. Контрольная группа (V) представлена 68 пациентами, средний возраст  $51,4 \pm 3,6$  лет,

Захарова Наталья Олеговна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гериатрии. E-mail: geriatry@mail.ru

Николаева Алла Валентиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гериатрии

Тренева Екатерина Вячеславовна, аспирантка

Ивкина Ольга Николаевна, аспирантка

Бердяшкина Светлана Ивановна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гериатрии

Кирилина Елена Викторовна, аспирантка

Овчинникова Екатерина Александровна, аспирантка

Курмаев Дмитрий Петрович, старший лаборант кафедры гериатрии

Рослякова Ксения Александровна, ординатор кафедры гериатрии

Чичерина Светлана Владимировна, интерн кафедры гериатрии

без клинико-инструментальных проявлений сердечно-сосудистой патологии.

Для оценки темпа старения пациентов применяли методику определения интегрального биологического возраста организма Киевского НИИ Геронтологии методом множественной регрессии биомаркеров [1]. Изучение агрегации тромбоцитов, как основного элемента тромбоцитарного звена системы гемостаза, осуществляли с помощью лазерного агрегометра 230 LA НПФ «Биола». Исследовалась исходная спонтанная агрегация тромбоцитов, агрегация тромбоцитов в ответ на действие агонистов. В качестве индукторов использовались: АДФ – 5 мкмоль/л, адреналин – 5 мкг/л. Статистическую обработку полученных данных проводили в среде программного пакета Statistica 6.0 (Stat. Soft Inc., USA). Результаты представлены в виде средней арифметической величины ( $M$ ) с учетом средней ошибки средней арифметической  $M \pm m$ . Сравнение групп проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA, попарное сравнение по критерию Тьюки). Результаты считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Полученные результаты и их обсуждение.

Определение интегрального биологического возраста организма выявило достоверное увеличение данного показателя по сравнению с календарным у пациентов I, II и III групп (62,9±2,9 лет, 73,2±2,8 лет и 89,7±3,6 лет, соответственно), что позволило рассматривать данных пациентов с позиции развития ускоренного старения. У пациентов IV и V групп был выявлен физиологический темп старения – биологический возраст долгожителей составил 89,6±1,7 лет, в контрольной группе – 48,7±3,6 лет.

При определении спонтанной агрегации (СА) тромбоцитов по кривой среднего размера агрегатов (КСРА) наблюдается достоверное отличие максимального значения агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией с ускоренным темпом старения от группы контроля (I группа – 1,49±0,22 отн.ед., II группа – 1,53±0,23 отн.ед., III группа – 1,77±0,34 отн.ед., V группа – 1,02±0,08 отн.ед.) ( $p < 0,05$ ). Тенденция к возраст-ассоциированному увеличению СА также прослеживается и при определении максимального угла наклона КСРА, характеризующего скорость и интенсивность агрегации (I группа – 0,25±0,03 отн.ед., II группа – 0,34±0,06 отн.ед., III группа – 0,39±0,05 отн.ед., V группа 0,11±0,01 отн.ед.). Отмечается возраст-зависимое усиление СА тромбоцитов по КСРА у пациентов на фоне кардиоваскулярной патологии и ускоренного темпа старения. Показатели максимального значения КСРА увеличиваются в группе людей пожилого и старческого возраста на 51% и 74% соответственно, по сравнению с группой контроля. Повышение скорости и интенсивности агрегации выражено еще значительно: увеличение максимального угла наклона КСРА в I группе более, чем в 2 раза выше по сравнению с контролем, во II и III группах прослеживаемая тенденция сохраняется ( $p < 0,01$ ). Следует отметить, что изучаемые показатели

функционального состояния тромбоцитов у долгожителей меняются незначительно по сравнению с предшествующей возрастной группой (максимальное значение по КСРА 1,74±0,53 отн.ед., максимальный угол наклона по КСРА 0,38±0,04 отн.ед. ( $p > 0,05$ )), что отражает замедление темпов старения у пациентов данной возрастной группы.

При анализе АДФ-индуцированной агрегации, как по максимальному значению, так и по максимальному углу наклона КСРА наиболее выраженные достоверные изменения наблюдаются у пациентов пожилого возраста: возрастание агрегации отмечается в 2,5 раза по сравнению с группой контроля для максимального значения, 7,8±1,59 и 3,04±0,19 отн.ед. соответственно, и 3,35±0,95 отн.ед. и 1,74±0,08 отн.ед. для максимального угла наклона ( $p < 0,05$ ). Статистически значимые изменения по максимальному значению КСРА у пожилых пациентов прослеживаются и с группой старческого возраста (5,07±1,8 отн.ед.) ( $p < 0,05$ ). Представляется интересным отметить, что на фоне старения у долгожителей отмечается тенденция к снижению на 13,2% АДФ-индуцированной агрегации по сравнению с пациентами старческого возраста ( $p > 0,05$ ). Полученные данные имеют важное клиническое значение, так как АДФ является одним из наиболее сильных индукторов и на фоне дисфункции эндотелия, в местах поврежденной, создаются его высокие концентрации, стимулирующие соседние неактивные элементы крови с образованием феномена «снежного кома». Подобная ситуация может приводить к увеличению риска тромбообразования [5]. Максимальные значения АДФ-индуцированной агрегации отмечаются у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Наличие ИБС у пациентов повышает готовность тромбоцитов к адгезии и агрегации на фоне эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся снижением выработки оксида азота и простагличина, обладающих антитромботической активностью [7]. Дислипидемия, являясь важным патогенетическим звеном коронарной болезни сердца, реализует экспрессию протромботических агентов [8].

Анализ максимального значения адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов показал значительное повышение данного показателя у лиц пожилого возраста с ускоренным темпом старения как по максимальному значению КСРА, так и по максимальному углу наклона КСРА, 8,61±2,55 отн.ед. и 5,27±1,25 отн.ед. соответственно. Статистически значимые отличия зафиксированы для пациентов с кардиоваскулярной патологией и группой контроля по максимальному углу наклона КСРА (I группа – 7,59±1,51 отн.ед., II группа – 8,61±2,55 отн.ед., III группа – 6,43±1,52 отн.ед., IV группа – 6,16±2,38 отн.ед., V группа – 2,62±0,22 отн.ед. ( $p < 0,05$ )). Степень и интенсивность агрегации достоверно значима между группой контроля (2,97±0,34 отн.ед.) и пациентами I (4,36±0,76 отн.ед.) и II (5,27±1,25 отн.ед.) групп ( $p < 0,05$ ). В возрастном аспекте адреналин-индуцированная агрегация достигает своего пика у лиц пожилого

возраста, а затем снижается, принимая минимальные значения у долгожителей, что отражает формирование адаптационных механизмов на фоне физиологического старения ( $p > 0,05$ ). Адреналин стимулирует  $\alpha_2$ -адренорецепторы тромбоцитов в процессе агрегации и повышает проницаемость мембран кровяных пластинок для внеклеточного кальция [6]. Поскольку артериальная гипертензия ассоциирована с активацией симпатико-адреналовой системы, возрастание параметров адреналин-индуцированной агрегации может увеличивать риск внутрисосудистого тромбообразования у пациентов с повышенным артериальным давлением. По заключению Okrucka A. et al. [9], в условиях повышенного артериального давления происходит изменение самих тромбоцитов с формированием их гиперчувствительности к катехоламинам.

**Выводы и рекомендации.** Результаты исследования отражают гетерогенность сердечно-сосудистой патологии в разных возрастных группах. У пациентов с ускоренным темпом старения отмечается увеличение коагуляционного потенциала крови. Особое внимание следует уделять пациентам среднего и пожилого возраста с кардиоваскулярной патологией, протекающей на фоне ускоренного старения, в связи с напряжением в системе гемостаза. Проведенное исследование свидетельствует о необходимости подбора индивидуализированной антитромботической терапии у пациентов с заболеваниями системы кровообращения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Войтенко, В.П.* Геронтология и гериатрия. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность

- и старение / *В.П. Войтенко, А.В. Токарь, А.М. Полухов.* – Киев: 1984. С. 133-137.
2. *Захарова, Н.О.* Комплексная оценка состояния здоровья, качества жизни, уровня психологической адаптации и темпов старения ветеранов боевых действий, страдающих артериальной гипертензией / *Н.О. Захарова, О.Г. Яковлев, Е.В. Тренева* // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27, №1. С. 124-128.
3. *Кишкун, А.А.* Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Руководство для врачей. – М.: Геотар-Медиа, 2008. 973 с.
4. *Оганов, Р.Г.* Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска? / *Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова* // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. №3. С. 60-67.
5. *Суслова, Т.Е.* Агрегационная активность тромбоцитов и биохимические маркеры метаболического синдрома / *Т.Е. Суслова, О.В. Груздева, С.В. Кремено* и др. // Сибирский медицинский журнал. 2007. Т. 22, № 3. С. 30-34.
6. *Шутикова, А.С.* Тромбоцитарный гемостаз – СПб., 2000. 227 с.
7. *Bhatt, D.L.* Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease / *D.L. Bhatt, E.J. Topol* // Med. Clin. North. Am. 2000. Vol.84, № 1. P. 163-179.
8. *Huhle, G.* Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor / *G. Huhle, C. Abletshausen, N. Mayer* et al. // Thromb Res. 1999. Vol. 95. P. 229-343.
9. *Okrucka, A.* Effects of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on endothelial and platelet functions in essential hypertension / *A. Okrucka, J. Pechan, H. Kratochvilova* // Platelets. 1998. Vol. 9. P. 63-67.

## IMPORTANCE OF DISTURBANCES IN BLOOD AGREGATION STATE SYSTEM IN DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN CONDITIONS OF PHYSIOLOGICAL AND ACCELERATED AGEING

© 2014 N.O. Zakharova, A.V. Nikolaeva, S.I. Berdyashkina, E.V. Treneva, O.N. Ivkina, E.V. Kirilina, E.A. Ovchinnikova, D.P. Kurmayev, K.A. Roslyakova, S. V. Chicherina

Samara State Medical University

Results of studying the platelets aggregation activity at patients with cardiovascular pathology against the physiological and accelerated aging are presented in article. The role of the increased aggregate readiness of platelets on emergence of cardiovascular complications is shown. It is revealed that are most subject to development of vascular complications are patients in average age group and elderly patients. It is noted that the greatest contribution to disturbances of platelet hemostasis is made by existence of blood circulatory system diseases complicating physiological aging and leading to considerable functional shifts in homeostatic balance.

Key words: *aging, aggregation, cardiovascular diseases, platelets, adaptation*

*Nataliya Zakharova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Geriatrics Department. E-mail: geriatry@mail.ru; Alla Nikolaeva, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Geriatrics Department; Svetlana Berdyashkina, Candidate of Medicine, Assistant at the Geriatrics Department; Ekaterina Treneva, Post-graduate Student; Olga Ivkina, Post-graduate Student; Elena Kirilina, Post-graduate Student; Ekaterina Ovchinnikova, Post-graduate Student; Dmitriy Kurmaev, Senior Laboratory Assistant at the Geriatrics Department; Kseniya Roslyakova, Intern at the Geriatrics Department; Svetlana Chicherina, Intern at the Geriatrics Department*