

*Teorija ir praktika*

## Nuo paauglystės iki senatvės: trombocitų funkcinis aktyvumas sergant pirmine arterine hipertenzija

I. Petkutė, K. Simanauskas, V. Šapoka

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika

### Santrauka

Viena iš daugiausiai sunkumų sukeliančių ligų gydytojo praktikoje – pirminė arterinė hipertenzija (PAH) vyresnio amžiaus pacientams. Šio amžiaus pacientai ne tik kenčia dėl varginančių ligos simptomų bei ilgalaikio ir nuolat koreguojamo gydymo, bet ir sudaro didžiausią dalį ligonių, kuriems pasireiškia PAH komplikacijos. Vis daugėja mokslinių tyrimų įrodymų, kad rizikos veiksniai, atsiradę vaikystėje, išlieka ir vyresniame amžiuje. Be to, žinoma, kad didėjant amžiui rizikos veiksnių įtaka tiek ligos atsiradimui, tiek ir komplikacijų išsivystymui taip pat didėja [1, 2]. Atlikta daug tyrimų, įrodančių, kad trombocitų funkcinis aktyvumo padidėjimas vyresniame amžiuje skatina aterosklerozės progresavimą, ypač sergant PAH. Trombocitų funkcinio aktyvumo padidėjimo objektyvizavimas klinikinėje praktikoje nėra plačiai paplitęs, nes tam reikalingi tyrimo metodai yra brangūs ir daug laiko užimantys. Kita vertus, hipotezių ir mokslinių tyrimų rezultatai, aiškinantys PAH ir trombocitų funkcinio aktyvumo ryšį su ateroskleroze, yra gana kontraversiški. Šiame straipsnyje aptarsime pirminės hemostazės grandies įrodytus kitimus, kurie prasideda dar paauglystėje sergant PAH ir galimai tęsiasi iki senatvės.

### Raktažodžiai:

pirminė arterinė hipertenzija, trombocitų aktyvumas

### Įvadas

Paauglių sergamumas PAH visame pasaulyje sparčiai didėja [3]. Tai skatina atidžiau įvertinti rizikos veiksnių visumą, lemiančią ankstyvą šios ligos atsiradimą, progresavimą ar komplikacijų atsiradimą. Ankstyvas rizikos veiksnių atpažinimas palengvintų PAH eigos kontrolę ir, galimai, sumažintų komplikacijų atsiradimo tikimybę. Širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos aktualumas didėja ne vien dėl jaunėjančio ligonių amžiaus bei naujai išaiškinamų rizikos veiksnių, bet ir dėl vis dar nežinomo arterinės hipertenzijos poveikio visoms organų sistemoms jauname amžiuje. Dar viena įdomi problema yra siejama su ankstyvos paauglių PAH ligos tęstinumu. JAV Bogalusa ir Muscatine Heart Study studijos duomenimis, vaikai, turintys padidėjusį kraujospūdį, dažniau serga ir suaugusių hipertenzija [3]. Atsižvelgiant į šį teiginį, iškyla klausimas, kokie rizikos veiksniai turi daugiausiai reikšmės progresuojant ligai. Pastaraisiais metais įvairių šalių mokslininkai vis dažniau atkreipia dėmesį į trombocitų funkcinio aktyvumo kitimus – agregaciją, degranuliacijos reakciją ir adheziją, o taip pat šių kitimų ir endotelio tarpusavio ryšių reikšmę kraujagyslių struktūriniais kitimams. Šiuo metu vyksta diskusija, ar trombocitų funkcinio aktyvumo kitimai sergant PAH paauglystėje gali būti vertinami kaip galimas aterosklerozės

---

Adresas: V. Šapoka,  
Vilniaus universiteto  
Medicinos fakulteto  
Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika  
Santariškių g. 2, 08661 Vilnius  
El. paštas: virginijus.sapoka@mf.vu.lt

bei aterotrombozės bei jų komplikacijų rizikos veiksnys sergant PAH vyresniame amžiuje.

### **Trombocitų funkcinis aktyvumas sergant PAH**

Manoma, kad labai svarbus įgimtas veiksnys, nulemiantis pirminės hipertenzijos išsivystymą, yra kraujagyslių endotelio funkcijos pilnavertiškumas [4]. Kraujagyslių endotelis aktyviai dalyvauja homeostazėje, išskirdamas vazodilatorius medžiagas, sukeliančius tiek kraujagyslių lygiųjų raumenų atsipalaidavimą (azoto oksidą (NO), prostacikliną ir kitas medžiagas), tiek ir susitraukimą (endoteliną, angiotenziną-II bei tromboksaną). Jis reguliuoja ir kraujagyslių ląstelių augimą, taip pat dalyvauja koaguliacijos, fibrinolizės bei uždegiminiame procesuose, turi įtakos leukocitų ir trombocitų adhezijai ir kraujagyslių pralaidumui [5]. Dėl vienokios ar kitokios priežasties sutrikus endotelio funkcijai produkuojamos vazokonstrikciją sąlygojančios medžiagos (endotelinas-1, angiotenzinas II, tromboksanas A2) skatina ir trombocitų agregaciją. Stipriausias šiuo metu žinomas vazokonstriktorius yra endotelinas-1 (ET-1). Žinoma, kad dar ankstyvame paauglystės laikotarpyje nustatoma reikšmingai didesnė ET-1 koncentracija plazmoje ne tik sergantiems hipertenzija, bet ir nutukusiems bei turintiems gliukozės apykaitos sutrikimų vaikams [4].

Vertinant trombocitų funkcinio aktyvumo kitimų ryšį su AH tik keliose studijose buvo rastas trombocitų agregacijos padidėjimas [6, 7], tačiau kitų, anksčiau atliktų, tyrimų rezultatai jokių reikšmingų ryšių tarp trombocitų funkcinio aktyvumo ir AH neįrodė [8]. Vėlesniuose tyrimuose didesnę dėmesį pradėjus skirti visapusiškam endotelio funkcijos vertinimui, įrodyta, kad sergant PAH, endotelio disfunkcija gali sukelti funkcinį didžiųjų arterijų standumo padidėjimą (sumažėjęs NO išsiskyrimas iš endotelio ląstelių ir padidėjęs tokių vazokonstriktorių kaip endotelio-1 aktyvumas neigiamai veikia kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusą). Be to, dėl endotelio disfunkcijos gali sustiprėti lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija ir kai kurių struktūrinių baltymų sintezė. Tai pat žinoma, kad trombocitų agregacinį potencialą gali padidinti trombinas, adenosindifosfatas (ADF), trombocitus aktyvuojantis faktorius (TAF) bei kitos medžiagos, sukeliančios tiek indukcinę, tiek ir spontanią agregaciją [9]. Pavyzdžiui, TAF, aktyvuodamas endotelio NO sintetazę, skatina NO gamybą. Jo koncentracija didėja augant trombocitų funkciniam aktyvumui. Įrodyta, kad kolagenu aktyvuoti trombocitai, kraujospūdžio pokyčiai, aterosklerozės ir trombozės procesai keičia endotelinių struktūrų veiklą, taip veikdami ir NO išsiskyrimą [4].

Katijoninė amino rūgštis L-argininas yra substratas

NO sintetazei (NOS) ir arginazei šlapalo cikle. Nustatyta, kad sergant hipertenzija, eritrocituose ir trombocituose yra slopinamas L-arginino transmembraninis transportas ir tai sumažina trombocituose NOS aktyvumą. Mentha pirmą kartą aprašė dvi NOS formas, esančias trombocituose: indukcinę (i) ir endotelio (e). Dabar žinoma, kad tiek sergančių AH, tiek sveikų asmenų trombocitai ekspresuoja abi NO sintetazės formas. eNOS yra sintetuojama vienodai abiem atvejais, tačiau iNOS ekspresija yra padidėjusi sergantiems AH, lyginant su sveikais žmonėmis [7]. NO sukelia ne tik vazodilataciją, bet slopina trombocitų agregaciją ir endotelino-1 gamybą. Sumažėjęs NO kiekis sergant AH gali prisidėti prie nepakankamos endotelio sąlygotos vazodilatacijos [10]. Dabar yra žinoma, kad trombocitų agregacijos augimas yra susijęs su lengva hipertenzija, o vidutinio sunkumo hipertenzija yra susijusi su sumažėjusia raudonųjų kraujo ląstelių deformacija ir padidėjusia eritrocitų agregacija [9].

Tiriant homeostazės pokyčius, kurie galimai vyksta sergant arterine hipertenzija, aktyviai buvo pradėta ieškoti ir ne vien su endotelio disfunkcija susijusių pokyčių. Mokslinių tyrimų rezultatai [11] patvirtino, kad renino-angiotenzino-aldosterono sistema (RAAS) hipertenzija sergantiems pacientams yra labai svarbus veiksnys didinantis ne tik arterinį kraujo spaudimą, bet ir veikiantis aterosklerozės procesą bei aktyvinantis protrombozinės būklės atsiradimą. Remiantis šiais rezultatais, teigiama, kad angiotenzinas II iš kraujagyslių endotelio ląstelių padidina I tipo plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus (PAI-1) gamybą ir sekreciją. Todėl veiksniai, kurie slopina angiotenzino II veikimą, mažina vazokonstrikciją ir trombocitų agregaciją, sąlygodami nepakankamą tromboksano A2 veikimą. Yra duomenų, kad daugiau nei pusei asmenų, sergančių hipertenzija, PAI-1 koncentracija yra didesnė nei sveikiems asmenims. Taip pat išaiškinta, kad arterinė hipertenzija yra tiesiogiai susijusi su trombocitų hiperagregacija, sumažėjusiu fibrinoliziniu aktyvumu ir padidėjusia vWF koncentracija plazmoje. vWF koncentracijos pokyčiai kraujyje tiesiogiai atspindi padidėjusį trombocitų aktyvumą vyresnio amžiaus pacientams [12]. Įrodyta, kad šio faktoriaus koncentracija hipertenzija sergantiems vyresniems pacientams, turintiems galvos smegenų insulto anamnezę, buvo žymiai aukštesnė nei sveikiems ar hipertenzija be komplikacijų sergantiems pacientams.

Plečiantis mokslinių tyrimų galimybėms šioje srityje, pradėta ieškoti ir gydytojo kasdieninėje praktikoje vertinamų laboratorinių rodiklių, kurie galėtų būti reikšmingi AH ir trombocitų sąveikos procese. Nors Khreiss dar 1981 m. ištyrė, kad uždegimo metu CRB izoformų

sąlygoti neutrofilų skaičiaus pokyčiai ir neutrofilų agregacija turi įtakos trombocitų agregacijai ir tai, savo ruožtu, atspindi ūmių koronarinių sindromų atsiradimo ryšį su mCRB [13]. Naujesni tyrimai [14] atskleidė, kad yra stipri koreliacija tarp padidėjusių uždegiminių rodiklių (CRB, ENG, SAA) bei trombocitų funkcinio aktyvumo (nustatant CD62P, CD63 žymenis). Nedidelis uždegimas skatina endotelio funkcijos pažeidimą ir arterijų standėjimą. Kadangi sergant širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis vyksta lėtinis uždegiminis procesas, keičiasi trombocitų agregacinė funkcija, tai galėtų būti svarbus rodiklis, padedantis prognozuoti širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų riziką [15]. Ne tik CRB, bet ir SAA yra vertinamas kaip ūmios fazės uždegiminis rodiklis, o jų koncentracijos dažnai koreliuoja. Įdomu tai, jog šių rodiklių koncentracijos gali ir skirtis, šitaip atsitinka dėl citokinų dalyvavimo uždegiminiame procese [16]. Naujais tyrimais (ASCOT studija) parodė, kad SAA gali būti jautresnis uždegiminis rodiklis sergant širdies ir kraujagyslių ligomis, nors kitos studijos [17] šių duomenų nepatvirtino. Galimai SAA koncentracija nebūtinai turi koreliuoti su trombocitų aktyvumo pokyčiais (ypač atliekant tyrimus su skirtingo amžiaus pacientais, sergančiais ligomis, kurios progresuoja ir pasireiškia vyresniame amžiuje). Tai patvirtina ir prospektyvinio tyrimo rezultatai [12], neįrodantys vyresnio amžiaus pacientų su PAH didesnės CRB koncentracijos lyginant su sveikais vyresnio amžiaus pacientais.

Svarbiausias padidinto arterinio kraujo spaudimo poveikio į arterijas aspektas yra siejamas su aterosklerozės proceso progresavimu. Trombocitų funkcinio aktyvumo kitimų reikšmę aterosklerozės vystymuisi patvirtino ARIC studija [18]. Šio klinikinio tyrimo metu panaudojus ultragarsines miego arterijų tyrimo metodikas, buvo vertinamas miego arterijų aterosklerozės pažeidimo laipsnis, o taip pat ir trombocitų funkcinis aktyvumas. Remiantis studijos gautais rezultatais, įrodytas akivaizdus ryšys tarp kraujyje cirkuliuojančių adhezijos molekulių (cICAM-1) arba P-selektino ir miego arterijos aterosklerozės sunkumo. Daugiamatė analizė parodė didelį teigiamą ryšį tarp cICAM-1 ir plokštelių skaičiaus bei maksimalaus intimos-medijos storio (PI 0,01–0,219). Priešingai, nebuvo reikšmingo ryšio tiriant aterosklerozės procesą ir P-selektino poveikį. Kol aterosklerozė yra ankstyvoje stadijoje, P-selektino koncentracija nepadidėja. Šis teiginys buvo patvirtintas, nes P-selektino padidėja pacientams, kuriems nustatyta didesnė nei 50 proc. stenozė, vadinausi, ženklus P-selektino padidėjimas yra būdingas pažengusiam aterosklerozės procesui. Natūralu, kad pokyčių, įvykusių jauname amžiuje, komplikacijos pasireiškia tik gerokai vėliau. Tolimesni in vitro ir eksperimentai su gy-

vūnais atskleidė, kad cirkuliuojančių leukocitų adhezija prie endotelio ląstelių ir transendotelinė migracija yra esminis žingsnis ankstyvame aterosklerozės vystymosi procese. Taigi šiuo metodu buvo paaiškinta hipotezė, kad cICAM-1 padidėjimas yra vienas iš aterosklerozės progresavimo rizikos veiksnių. Taip pat patvirtinta, kad po cICAM-1 P-selektinas yra antras aterosklerozės prognostinis rodiklis [19]. Vertinant vainikinių arterijų būklę, Z. Chen [20] klinikinio tyrimo metu įrodė, kad pacientams po vainikinių kraujagyslių angioplastikos homocisteino koncentracija, ET-1 ir cirkuliuojančio endotelio ląstelių kiekis (lyginant su pacientais, kuriems nėra vainikinių kraujagyslių pažeidimo) yra žymiai didesni. Dar vienas aterosklerozės vystymosi žingsnis – trombocitų ir endotelio ląstelių sąveika, vykstanti per adhezyvinio glikoproteino (GP) Iba ir agregacinio glikoproteino GPIIb-IIIa receptorių, buvo nustatytas tiriant peles [21]. Trombocitų adhezija prie endotelio įvyksta anksčiau nei leukocitai infiltruoja aterosklerozinę plokštelę. Tokios išvados iškelia hipotezę, kad trombocitai gali būti vienas iš pagrindinių veiksnių aterogenezės procese. Šioje sąveikoje reikėtų dar kartą atkreipti dėmesį į NO. Dėl jo vazodilatacinių savybių ir trombocitų adhezijos bei agregacijos inhibicijos vainikinės kraujagyslės yra saugomos nuo kraujotakos sutrikimų, trombozių ir aterosklerozės. Endotelio disfunkcija, kurią lemia įvairūs veiksniai ir jų sąveikos, dažniau nustatomi vyresniems nei jaunesniems pacientams. Vyresniems asmenims žymiai dažniau konstatuojama hipercholesterolemija, nutukimas, hiperglikemija, hipertenzija ar kiti rizikos veiksniai, o tai stipriau veikia NO sintezę, mažėja NO bioprieinamumas ir padaugėja laisvųjų deguonies radikalų bei endogeninių NO inhibitorių [22]. Kadangi moksliniais tyrimais įrodyta, jog oksidacijos reakcijos aktyviau vyksta ilgejant amžiui [23], veiksniai, kurie gali turėti įtakos pernelyg dideliu ar nepakankamam NO susidarymui, turėtų būti vertinami ypač atidžiai. Nors ir nėra priimtos vienos galutinės nuomonės, ar NO poveikis yra endotelio disfunkcijos priežastis, ar rezultatas, visgi, žinoma, jog NO neatsiejamas veiksnys aterosklerozės ir trombozės procesuose [24].

### Išvados

Straipsnyje aptarti tik dažniau literatūroje nagrinėti su paauglių arterinės hipertenzijos ir trombocitų aktyvumo sąsajom susiję klausimai, kurie, deja, ne visiškai paaiškina šių sąveikų pasekmes vyresniame amžiuje. Cituoti duomenys atitinka hipotezę, kad trombocitų aktyvumo pasikeitimas gali būti vienas iš veiksnių, įtakančių kraujagyslės endotelio apsauginių funkcijų pokyčius, skatinančių aterosklerozės progresavimą bei aterotrom-

bozinių komplikacijų atsiradimą. Tačiau atliktų tyrimų rezultatų negalima vertinti vienareikšmiškai, nes kai kurie tyrimai buvo nedidelės apimties. Dalis labai įdomių rezultatų išvadų gauta atlikus bandymus su gyvūnais. Akivaizdu, kad norint gauti nedviprasmiškus tyrimų rezultatus, reikėtų didesnės apimties, ilgesnės trukmės, tęstinių, apimančių kelis dešimtmečius tyrimų. Be to, PAH patogenezėje dalyvaujančių rizikos veiksnių svarba paauglystėje bei senėjimo proceso laikotarpiu gali kisti ir individualizuotis (atsižvelgiant į gretutinius susirgimus bei gydymui ar profilaktikai naudojamų vaistų veikimo ypatumus).

### Literatūra

1. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: Integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Design Develop Ther.* 2011; 5: 325–80.
2. Lloyd LF, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk: A systemic review. *Int J Obes.* 2010; 34(1): 18–28.
3. Chen Z, Li CS, Zhang J, et al. Relationship between endothelial dysfunction and serum homocysteine in patients with coronary lesions. *Chin Med Sci J.* 2005; 20(1): 63–6.
4. Bakšienė D. Šiuolaikinis požiūris į vaikų pirminę arterinę hipertenziją. *Pediatrica.* 2006; 2(21): 6–9.
5. Gustienė O. Jaunų asmenų širdies ir kraujagyslių struktūros ir funkcijos sąsaja su rizikos veiksniais bei metaboliniu sindromu. *Daktaro disertacija.*
6. Haszon I, Papp F, Kovács J, et al. Platelet aggregation, blood viscosity and serum lipids in hypertensive and obese children. *Eur J Pediatr.* 2003; 162(6): 385–90.
7. Moss MB, Siqueira MA, Mann GE, et al. Platelet aggregation in arterial hypertension: Is there a nitric oxide – urea connection? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010; 37: 167–72.
8. Mehta J, Mehta A. Platelet function in hypertension and effect of therapy. *Am J Cardiol.* 1981; 47: 331–4.
9. Preston RA, Coffey JO, Materson BJ, et al. Elevated platelet P-selectin expression and platelet activation in high risk patients with uncontrolled severe hypertension. *Atherosclerosis.* 2007; 192: 148–54.
10. Camilletti A, Moretti N, Giacchetti G, et al. Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelet soft hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2001; 14(4 Pt 1): 382–6.
11. Pavel Levy J, Yunis C, Owen J, et al. Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension. *Nefrologia.* 2002; 22(2): 24–8.
12. Li Y, Yuan H, Zhang MX. Study on endothelial dysfunction and platelet activation in elderly hypertensive patients complicated with cerebral infarction. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2001; 26: 143–5.
13. Boncler M, Rywaniak J, Szymański J, et al. Modified C-reactive protein interacts with platelet glycoprotein Iba. *Pharmacol Rep.* 2011; 62: 464–75.
14. Paul A, Mullan M, Peace A, et al. Platelet hyper-reactivity in active inflammatory arthritis is unique to the adenosine diphosphate pathway: A novel finding and potential therapeutic target. *Rheumatology.* 2010; 49: 240–5.
15. Harrison P, Keeling D. Platelet hyperactivity and risk of recurrent thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 2544–6.
16. Stettler C, Witt N, Robyn J, et al. Serum amyloid A, C-reactive protein, and retinal microvascular changes in hypertensive diabetic and nondiabetic individuals. *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 1908–10.
17. Kokubun M, Imafuku Y, Okada M, et al. Serum amyloid A (SAA) concentration varies among rheumatoid arthritis patients estimated by SAA/CRP ratio. *Clin Chim Acta.* 2005; 360: 97–102.
18. Kucharska-Newton AM, Monda KL, Campbell S, et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 2001; 216(1): 151–6.
19. Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *Lancet.* 2001; 358: 946–8.
20. Chen Z, Li CS, Zhang J, et al. Relationship between endothelial dysfunction and serum homocysteine in patients with coronary lesions. *Chin Med Sci J.* 2005; 20(1): 63–6.
21. Miyazaki H, Matsuoka H. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation.* 1999; 99: 1141–6.
22. Noburu T, Tanabe S, Nakanishi S, et al. Nitric oxide-mediated coronary flow regulation in patients with coronary artery disease: Recent advances. *Int J Angiol.* 2011; 20(3): 121–34.
23. Junqueira V, Barros S, Chan S, et al. Aging and oxidative stress. *Molecular Aspects of Medicine.* 2004; 25: 5–16.
24. Napoli C, Nigris F, Williams-Ignarro S, et al. Nitric oxide and atherosclerosis: An update. *Nitric Oxide.* 2006; 15: 265–79.

*Straipsnis įteiktas redakcijai 2013 m. vasario 28 d.,  
priimtas spaudai 2013 m. rugsėjo 24 d.*

## **FROM ADOLESCENCE TO OLD AGE: PLATELET FUNCTIONAL ACTIVITY IN PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION**

**I. Petkutė, K. Simanauskas, V. Šapoka**

Clinic of Internal Diseases, Family Medicine and Oncology, Faculty of Medicine of Vilnius University

### **Abstract**

Primary arterial hypertension (PAH) in the elderly patients is one of the diseases which cause most difficulties in clinical practice. Base of all patients with PAH complications consists of elderly ones which suffer from troublesome symptoms, long-term and continuously adjusted treatment. There are more and more scientific researches that the risk factors occurring in childhood, persists in old age. In addition increasing age and risk factors on disease occurrence, as well as the

occurrence of complications also increases [1, 2]. A large number of studies demonstrating that platelet functional activity increased elderly promotes the progression of atherosclerosis, especially in patients with PAH. Platelet functional activity increases objectivity in clinical practice is not widespread, because these methods are too expensive and require much time. On the other hand, hypotheses and research results, which explain PAH and platelet functional activity in connection with atherosclerosis, is quite controversial. In this article, we will discuss proved primary hemostatic variations which begin for teenage patients with PAH symptoms and possibly extends to age-related changes.

### **Key words:**

primary arterial hypertension, platelet activity