

групп риска количество выявленных предраковых заболеваний увеличилось в 2,3 раза, преинвазивного рака – в 3 раза и РШМ – в 2,2 раза. А в процентах это составило 24,9–28%.

Таким образом, проведенное эпидемиологическое исследование РШМ на территории Краснодарского края и Ингушской республики показало наличие как общих факторов риска для всех территорий, так и факторов, характерных для данной территории, определяющих соответствующий уровень частоты этого заболевания. Установление ведущих факторов риска, формирующих уровень заболеваемости РШМ в данной местности, может иметь важное значение для эффективности его цитологического скрининга в этих контингентах женщин, а также для скрининга по выявлению групп риска инфицирования ВПЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. – М., 2005. – 138 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В.

Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2004. – 124 с.

3. Комарова Л. Е. Современные аспекты цитологического скрининга рака шейки матки: обзор // Опухоли женской репродуктивной системы. Маммология/Онкогинекология. – 2009. – № 3–4. – С. 78–82.

4. Новикова Е. Г., Чиссов В. И., Чулкова О. В. и соавт. Органо-сохраняющее лечение в онкогинекологии. – М., 2000. – 112 с.

5. Мазуренко Н. Н. Роль вирусов папилломы в канцерогенезе рака шейки матки // Современная онкология. – 2003. – № 1. – С. 7–10.

6. Соухами Р., Тобайса Дж. Рак и его лечение. – М., 2009. – 437 с.

7. Чиссов В. И., Давыдов М. И., Старинский В. В. и соавт. Методология и организация скрининга рака шейки матки. – М., 2004. – 31 с.

8. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. Globocan 2002: cancer incidence, mortality and prevalence. Worldwide. IARC cancer Base № 5. Version 2.0. – Lyon, France: IARC Press, 2004. – 267 p.

Поступила 11.09.2010

Е. В. ЯКОВЛЕВА, Л. Н. ЕЛИСЕЕВА, С. П. ОРАНСКИЙ

ИЗМЕНЕНИЕ АГРЕГАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

*Кафедра факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: jakovleva_e@mail.ru*

Изучены особенности агрегационных свойств тромбоцитов у больных со II стадией гипертонической болезни в сочетании с ревматоидным артритом на фоне многокомпонентной терапии. Полученные нами результаты свидетельствуют о дисбалансе системы регуляции агрегатного состояния крови с преобладанием проагрегатных влияний, наличии вторичной тромбоцитарной дисфункции. Полученные данные необходимо учитывать в комплексном лечении гипертонической болезни для снижения риска тромботических осложнений.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ревматоидный артрит, агрегация тромбоцитов.

E. V. YAKOVLEVA, L. N. YELISEYEVA, S. P. ORANSKY

CHANGE OF AGGREGATION PROPERTIES OF THROMBOCYTES BY PATIENTS WITH IDIOPATHIC HYPERTENSION IN A COMBINATION TO A RHEUMATOID ARTHRITIS

*Department of faculty therapeutics, Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4. E-mail: jakovleva_e@mail.ru*

We are studied features of aggregation properties of thrombocytes by patients with II stage of an idiopathic hypertension in a combination to a rheumatoid arthritis during multicomponent therapy. The results received by us confirm a disbalance of system of regulation of a modular condition of a blood with prevalence of promodular influences, presence secondary thrombocyetary dysfunctions. The obtained data is necessary for considering in complex treatment of an idiopathic hypertension for risk depression trombo-complications.

Key words: hypertension, rheumatoid arthritis, platelet aggregation.

Гипертоническая болезнь (ГБ) в России остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, являясь самостоятельным прогностически неблагоприятным заболеванием и важнейшим фактором риска сердечно-сосудистой патологии, опре-

деляющим высокую смертность населения [4]. Сложным и малоизученным остается вопрос о влиянии на агрегацию тромбоцитов у больных ГБ базисной и симптоматической терапии такого часто встречающегося коморбидного состояния, как ревматоид-

ный артрит (РА). Установлено, что РА проявляется активацией большого количества про- и противовоспалительных цитокинов, влияющих на свойства сосудистого эндотелия и агрегационную способность тромбоцитов [3, 7, 8].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в изучении состояния агрегационных свойств тромбоцитов при ГБ [2, 9], недостаточно изучено влияние на них современной антигипертензивной терапии, а также необходимость коррекции агрегации тромбоцитов при сочетании ГБ с РА на фоне традиционной базисной и симптоматической терапии с применением нестероидных противовоспалительных средств. Поэтому актуальность оценки агрегационных свойств тромбоцитов при РА у больных ГБ не вызывает сомнений, а решение вопроса о выборе наиболее безопасной комбинации лекарственной терапии указанных заболеваний позволит уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных с сочетанной патологией.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение особенностей агрегационных свойств тромбоцитов у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ревматоидным артритом в зависимости от клинического варианта течения и стажа этих заболеваний.

Материалы и методы

В исследование включены больные ГБ II стадии в сочетании с РА (47 человек, из них 28 женщин и 19 мужчин), 34 пациента с РА (19 женщин, 15 мужчин), 29 больных с ГБ II стадии (16 женщин, 13 мужчин), находившиеся на лечении в ревматологическом отделении ККБ № 1 имени профессора С. В. Очаповского. Средний возраст больных ГБ в сочетании с РА составил $59,2 \pm 3$ года, больных РА – $54,2 \pm 7,3$ и больных ГБ – $54,8 \pm 5,14$. По времени дебюта РА и ГБ выделялись следующие группы: с дебютом в возрасте 20–44 и 45–64 лет (согласно классификации возрастных периодов по ВОЗ). Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, значительно не различались по характеристикам РА.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев (средний возраст $55,3 \pm 6,5$ года). Диагностика ГБ и оценка факторов риска сердечно-сосудистых осложнений проводились в соответствии с рекомендациями ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2008). Общий сердечно-сосудистый риск определялся по стратификационным критериям Европейского общества кардиологов (2007). Верификация диагноза РА, степени активности и рентгенологической стадии проводилась на основании диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации (АРА) 1987 г. и классификации РА, утвержденной пленумом Ассоциации ревматологов России (АРР) в 2007 г. Больные ГБ в сочетании с РА получали многокомпонентную терапию: антигипертензивная (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл, 5 мг/сут.), базисная терапия метотрексатом в индивидуально подобранной дозировке. Нестероидные противовоспалительные препараты диклофенак или нимесулид назначались в режиме по «требованию», учитывали суммарную курсовую дозу препаратов. Больные РА получали базисную терапию метотрексатом в индивидуально подобранной дозировке,

нестероидные противовоспалительные препараты диклофенак или нимесулид назначались в режиме по «требованию», учитывали суммарную курсовую дозу препаратов. Пациенты с ГБ получали гипотензивную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – эналаприл, 5 мг/сут.). Агрегационные свойства тромбоцитов изучались с применением анализатора агрегации тромбоцитов «AP 2110» фирмы «SOLAR» (Беларусь) турбидиметрическим методом по Борну. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат (АДФ) в минимальной ($1,25 \text{ мкМ} = 1,25 \text{ мкг/мл}$) и удвоенной ($2,5 \text{ мкМ} = 2,5 \text{ мкг/мл}$) концентрациях.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета лицензионных статистических программ «STATISTICA 6.0» (Statsoft Inc., США) с применением критериев t-Стьюдента, расчета коэффициента корреляции η , применяющегося для случаев, когда зависимая переменная имеет количественный уровень измерения, а независимая относится к категориальному или бинарному типу.

Результаты исследования и их обсуждение

Сопоставлена агрегационная активность тромбоцитов, индуцируемая АДФ $1,25 \text{ мкМ}$, у больных ГБ с РА и у больных ГБ без РА. Выявлено достоверное относительно здоровых увеличение степени агрегации и времени агрегации (табл. 1). Скорость агрегации у больных ГБ и ГБ с РА также была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у здоровых, а у больных РА превышает показатели здоровых. Наибольшее время агрегации у больных с ГБ было достоверно выше, чем у больных РА и у больных ГБ с РА. Вместе с тем у больных РА время агрегации также было достоверно выше, чем при сочетании ГБ с РА.

При сопоставлении агрегационной активности тромбоцитов, индуцируемой АДФ $2,5 \text{ мкМ}$, степень агрегации во всех группах была сопоставима со здоровыми. Время агрегации у больных всех трех групп было достоверно меньше, чем у здоровых. Вместе с тем время агрегации у больных РА было достоверно выше, чем у больных ГБ, ГБ с РА, а у больных ГБ с РА достоверно выше, чем у больных ГБ. Скорость агрегации во всех группах больных была достоверно выше, чем у здоровых. Достоверных различий между отдельными группами больных по скорости агрегации не выявлено.

Проанализировано влияние возраста начала ГБ в группе ГБ в сочетании с РА на агрегационные свойства тромбоцитов (табл. 2). Обнаружены статистически достоверные различия между пациентами с дебютом ГБ в возрасте до 45 лет и в возрасте ≥ 45 лет по скорости агрегации тромбоцитов (АДФ $1,25 \text{ мкМ}$) ($p < 0,05$), степени агрегации тромбоцитов (АДФ $2,5 \text{ мкМ}$) ($p < 0,01$) и скорости агрегации тромбоцитов (АДФ $2,5 \text{ мкМ}$) ($p < 0,05$). Обнаружена значительная корреляционная связь между возрастом дебюта ГБ и анализируемыми количественными параметрами: скоростью агрегации тромбоцитов (АДФ $1,25 \text{ мкМ}$) ($\eta = 0,5$), степенью агрегации тромбоцитов ($\eta = 0,6$) и скоростью агрегации тромбоцитов (АДФ $2,5 \text{ мкМ}$) ($\eta = 0,5$).

Что касается дебюта РА, то средний показатель степени агрегации тромбоцитов (АДФ $2,5$) у пациентов в возрасте начала РА до 45 лет составил $68,2 \pm 6,8\%$ против $56,2 \pm 4,4\%$ у пациентов в возрасте начала

Таблица 1

Показатели АДФ индуцированной агрегационной активности тромбоцитов у больных гипертонической болезнью (ГБ), ревматоидным артритом (РА) и при сочетании этих заболеваний

Параметры агрегации кровяных пластинок	Здоровые n=30 (M±m)	Больные ГБ n=29 (M±m)	Больные РА n=34 (M±m)	Больные ГБ +РА n=47 (M±m)
АДФ 1,25 мкМ				
Степень агрегации, %	21,3±0,3	50,7±6,7***	41,0±11,6**	56,2±4,8***
Время агрегации, сек.	92,8±4,4	216±2,0***	174±1,2***	102±0,2*
Скорость за 30 сек., %/мин	29,2±1,1	48,8±8,5***	41,3±12,4	60,5±4,0***
АДФ 2,5 мкМ				
Степень агрегации, %	54,8±2,7	59,4±7,3	63,1±5,4	61,7±4,6
Время агрегации, сек.	233,3±1,5	102±0,3***	120±0,2***	114±0,2***
Скорость за 30 сек., %/мин	40,9±1,3	58,2±6,0***	62,5±8,0***	62,1±4,8***

Примечание: * – p<0,05;
 ** – p<0,01;
 *** – p<0,001 – достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми.

Таблица 2

Влияние возраста дебюта гипертонической болезни у больных гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с ревматоидным артритом (РА) на агрегационную активность тромбоцитов

Параметры агрегации кровяных пластинок	Дебют ГБ в возрасте до 45 лет (n=25)	Дебют ГБ в возрасте ≥ 45 лет (n=22)
АДФ 1,25 мкМ		
Степень агрегации, %	61,4±4,3	54,1±5,0
Время агрегации, сек.	1,6±0,3	1,7±0,2
Скорость за 30 сек., %/мин	77,0±4,0	57,5±5,0*
АДФ 2,5 мкМ		
Степень агрегации, %	71,0±10,2	57,7±3,8**
Время агрегации, сек.	2,0±0,3	1,8±0,2
Скорость за 30 сек., %/мин	70,3±6,6	58,8±5,0*

Примечание: * – p<0,05;
 ** – p<0,01;
 *** – p<0,001 – достоверность различий показателей между группами.

Таблица 3

Влияние возраста дебюта ревматоидного артрита (РА) у больных гипертонической болезнью (ГБ) на агрегационную активность тромбоцитов

Параметры агрегации кровяных пластинок	Дебют РА в возрасте до 45 лет (n=29)	Дебют РА в возрасте ≥ 45 лет (n=18)
АДФ 1,25 мкМ		
Степень агрегации, %	60,4±3,4	52,7±8,2
Время агрегации, сек.	1,6±0,3	1,7±0,3
Скорость за 30 сек., %/мин	63,6±4,5	57,4±6,3
АДФ 2,5 мкМ		
Степень агрегации, %	68,2±6,8	56,2±4,4*
Время агрегации, сек.	1,9±0,2	1,8±0,3
Скорость за 30 сек., %/мин	68,3±6,8	57,0±5,6**

Примечание: * – p<0,05;
 ** – p<0,01 – достоверность различий показателей между группами.

РА ≥ 45 лет ($p < 0,01$) (табл. 3). Средний показатель скорости агрегации тромбоцитов (АДФ 2,5) у пациентов с дебютом РА в возрасте до 45 лет составил $68,3 \pm 6,8\%$ /мин против $57,0 \pm 5,6\%$ /мин у пациентов с развитием РА в возрасте ≥ 45 лет ($p < 0,05$). Выявлен высокий уровень корреляционной зависимости между возрастом начала РА и скоростью агрегации тромбоцитов ($\eta = 0,5$).

В процессе анализа влияния факта лечения артериальной гипертензии у больных ГБ в сочетании с РА на параметры агрегации тромбоцитов были обнаружены статистически достоверные различия ($p < 0,05$) между группами пациентов, получавших и не получавших лечение, по времени агрегации тромбоцитов (АДФ 2,5). Среднее время агрегации тромбоцитов у пациентов, получавших лечение, составило $1,7 \pm 0,2$ сек. против $2,1 \pm 0,2$ сек. у пациентов, не получавших лечение. Данные подтверждаются высокой корреляционной связью между фактом лечения ГБ и временем агрегации тромбоцитов (АДФ 2,5) ($\eta = 0,6$).

Проанализирована зависимость показателей агрегации тромбоцитов от пола и возраста в группе пациентов ГБ с РА. Обнаружены статистически достоверные различия между мужчинами и женщинами по степени агрегации тромбоцитов (АДФ 1,25) и времени агрегации тромбоцитов (АДФ 2,5). Средняя степень агрегации тромбоцитов у мужчин составила $40,6 \pm 17,4\%$ против $50,8 \pm 3,4\%$ у женщин ($p < 0,05$). Выявлена высокая сила корреляционной связи ($\eta = 0,5$). Среднее время агрегации тромбоцитов (АДФ 2,5) у мужчин составило $1,4 \pm 0,05$ сек. против $1,9 \pm 0,18$ сек. у женщин ($p < 0,05$). Обнаружен средний уровень корреляционной связи ($\eta = 0,4$). Статистически достоверной зависимости показателей агрегации тромбоцитов от возраста пациентов не обнаружено.

Определена зависимость показателей агрегации тромбоцитов от типа течения РА. Достоверные различия между пациентами с медленно прогрессирующим и быстро прогрессирующим течением РА обнаружены по степени агрегации тромбоцитов (АДФ 1,25) и (АДФ 2,5). Выявлена высокая корреляция между типом течения РА и степенью агрегации тромбоцитов (для АДФ 1,25 $\eta = 0,7$, для АДФ 2,5 $\eta = 0,6$). Средний показатель степени агрегации тромбоцитов (АДФ 1,25) у пациентов с быстро прогрессирующим течением РА составил $47,3 \pm 4,8\%$ против $61,7 \pm 3,0\%$ у пациентов с медленно прогрессирующим РА ($p < 0,01$). Средняя скорость агрегации тромбоцитов (АДФ 1,25), средний показатель степени агрегации тромбоцитов (АДФ 2,5), среднее время агрегации тромбоцитов (АДФ 2,5) у пациентов с быстро и медленно прогрессирующим течением РА были сопоставимы и составили $55,2 \pm 8,4\%$ /мин и $63,3 \pm 3,4\%$ /мин; $54,7 \pm 5,2\%$ и $65,9 \pm 5,7\%$; $1,7 \pm 0,3$ сек. и $2,0 \pm 0,2$ сек. соответственно. Достоверной зависимости между длительностью РА и параметрами агрегации тромбоцитов не обнаружено.

Статистически достоверной корреляционной зависимости показателей агрегации тромбоцитов у больных ГБ с РА от числа эритроцитов, тромбоцитов, величины гемоглобина, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) не выявлено.

Таким образом, анализ показателей агрегатограммы выявил увеличение тромбогенного потенциала во всех подгруппах по сравнению с контролем. Это является отражением быстрого и значительного выхода (освобождения) из тромбоцитов внутритромбоцитарных биологически активных веществ, которые способствуют усилению и

ускорению агрегации, вовлечению новых тромбоцитов в процесс агрегации и в конечном итоге формированию необратимой фазы процесса агрегации.

Активация тромбоцитов представляет собой ключевой момент не только в процессе гемостаза и тромбоза, но и в развитии воспалительного и иммунного ответа, что повышает риск развития тромбоза у больных ГБ с РА, что доказано работами ряда исследователей [10]. Увеличение агрегации тромбоцитов не только способствует повышению вязкости крови, но и потенцирует микроциркуляторные нарушения за счет секреции вазоконстрикторных субстанций активированными тромбоцитами [5]. Полученные нами данные показали, что при РА изменяются структура и функция тромбоцитов, коррелирующие с активностью и формой заболевания, что согласуется с мнением других авторов [1, 6].

Согласно нашим данным, закономерности развития артериальной гипертензии у больных РА имеют отличия от эссенциальной гипертензии и более тесно связаны с вариантом течения ревматоидного артрита, а не с возрастным фактором. Синдром гипервязкости крови у больных ГБ с РА может способствовать увеличению напряжения сдвига на эндотелии, приводя к потере контактов эндотелиальных клеток с базальной мембраной. Это является дополнительным фактором в инициации программируемой гибели (или апоптоза) эндотелиоцитов, усилении адгезии и агрегации клеток крови и, как следствие, развитии эндотелиальной дисфункции.

Полученные нами результаты свидетельствуют о дисбалансе системы регуляции агрегатного состояния крови с преобладанием проагрегатных влияний и о вторичной тромбоцитарной дисфункции. Современная медикаментозная терапия не полностью устраняет вышеперечисленные нарушения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артеменко Н. А., Сизякина Л. П. Клинико-иммунологические критерии активности различных вариантов течения ревматоидного артрита // *Клин. лаб. диагн.* – 1997. – № 9. – С. 46–48.
2. Кириченко А. А., Шарандак А. П., Цека О. С., Королев А. П. и др. Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2005. – № 4. – С. 21–28.
3. Насонов Е. Л. Ревматоидный артрит – модель атеротромбоза // *Русский медицинский журнал.* – 2005. – Т. 13. № 8. – С. 509–512.
4. Оганов Р. Г., Шальнова С. А., Калинина А. М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. – М., 2009. – 216 с.
5. Ajmani R. S. Hypertension and hemorheology // *Clin hemorheol microcirc.* – 1997. – Vol. 17. – P. 397–420.
6. Buttegereit F., Grunewald T., Schuler-Maue W. et al. Value of anticardiolipin antibodies for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases // *Clin. rheumatol.* – 1997. – Vol. 16 (6). – P. 562–569.
7. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis // *Curr. opin. rheumatol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 115–120.
8. Jin T., Bokarewa M., Amu S., Tarkowski A. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis // *Clin. exp. rheumatol.* – 2009. – Vol. 27 (3). – P. 491–494.
9. Lee A. J. Haemorheological, platelet and endothelial factors in essential hypertension // *J. hum. hypertens.* – 2002. – Vol. 16. – P. 557–562.
10. Weyrich A. S., Zimmerman G. A. Platelets: signaling cells in the immune continuum // *Trends immunol.* – 2004. – Vol. 25 (9). – P. 489–495.

Поступила 26.07.2010