

других органов опровергает версию их повреждения непосредственно вирусом. Механизм изменений в них, которые регистрировались и в нашем, и в других исследованиях [4, 5, 8, 10], по-видимому, можно объяснить следующим образом.

Считается, что ключевым механизмом развития вторичного СОПЛ и ОРДС «внелегочной» этиологии (например, при шоках, ожогах, тяжелой травме, сепсисе) являются системный воспалительный ответ и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) [2]. Развитие тяжелой вирусной пневмонии при гриппе А/Н1N1 с СОПЛ, на наш взгляд, меняет последовательность событий: повреждение легких инициирует синтез медиаторов воспаления, которые способны активировать систему свертывания крови путем воздействия как на эндотелий, так и на тромбоциты и, безусловно, запускать внешний путь активации коагуляционного гемостаза.

Одновременно возникает недостаточность в системе антикоагулянтов и механизмах дезагрегации тромбоцитов. В итоге развивается повсеместное сладжеобразование, разворачивается ДВС-синдром, которые, в свою очередь, приводят к кризису микроциркуляции в остальных органах и тканях. Попадание сладжей в венозную систему при восстановлении кровообращения приводит к эмболизации микрососудов легких, что замыкает порочный круг.

В нашем исследовании обращает на себя внимание более частое развитие бактериальной коинфекции на фоне вирусной пневмонии (в 24,5% случаев) по сравнению с данными аутопсий в Москве и Московской области (единичные случаи) [4]. При этом количество вторичных бактериальных пневмоний в Забайкальском крае было в среднем такое же, как при развитии аналогичной эпидемии в Мексике и США: в этих странах присоединение бактериальной, преимущественно кокковой, инфекции описывается в 26–30% наблюдений, причем мы также обнаружили более частое инфицирование *Staphylococcus aureus* [9, 10]. При пандемии гриппа А/Н2N2 в 1958 году вторичную бактериальную пневмонию считали самым частым осложнением: она регистрировалась более чем в 75% летальных исходов [10]. Можно предположить, что такое изменение характера осложнений связано с тем, что больные согласно

принятым стандартам лечения уже на ранних этапах развития заболевания получали современные антибиотики широкого спектра действия. Возможно также, что это свойство вируса А/Н1N1, вызывающего инфекционно-токсический шок и смерть пациентов уже на ранних этапах заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Об усилении мероприятий в группах риска в период пандемического распространения гриппа // Письмо Роспотребнадзора от 01.11.2009 № 01/16326-9-23.
2. Острый респираторный дистресс-синдром: Практическое руководство / Под ред. Б. Р. Гельфанда, В. Л. Кассиля. – М.: Литтера, 2007. – 232 с.
3. Родина Н. Н., Скрипченко Е. М., Дорожкова А. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1)/09 // Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с межд. участ., Чита, 26–27 окт. 2010 г. – Чита: ЧГМА, 2010. – С. 165–167.
4. Чучалин А. Г., Черняев А. Л., Заиратьянц О. В. и др. Патологическая анатомия легких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсий // Пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 5–11.
5. Gill James R., Sheng Zong-Mei, Ely S. F. et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections // Arch. pathol. lab. med. – 2010. – Vol. 134. – P. 235–243.
6. Guarner J., Shieh W. J., Dawson J. et al. Immunohistochemical and in situ hybridization studies of influenza A virus infection in human lungs // Am. j. clin. pathol. – 2000. – Vol. 114. – P. 227–233.
7. Korteweg C., Gu J. Pathology, molecular biology, and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in humans // Am. j. pathol. – 2008 – Vol. 172. – P. 1155–1170.
8. Lee E. H., Wu C., Lee E. U. et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city // Emerging infections. – 2010. – № 50 (I June). – P. 1498–1504.
9. Perez-Padilla R., de la Rosa-Zamboni D., Ponce de Leon S. et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico // N. engl. j. med. – 2009. – Vol. 361. – P. 680–689.
10. Shieh Wun-Ju, Blau M. D., Denison A. M. et al. 2009 pandemic H1N1 influenza. Pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States // Amer. j. of pathology. – 2010. – Vol. 177. – P. 166–175.

Поступила 25.10.2010

Е. В. ЯКОВЛЕВА

## ВЛИЯНИЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ НА АГРЕГАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

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

Проведен анализ особенностей нарушения агрегационных свойств тромбоцитов у больных ревматоидным артритом (РА) в сочетании с артериальной гипертонией (АГ) на фоне многокомпонентной (комбинированной антигипертензивной и противовоспалительной) терапии. Полученные нами результаты обосновывают рациональность применения комбинации «амлодипин и индапамид» для пациентов с данной сочетанной патологией.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ревматоидный артрит, агрегация тромбоцитов, лечение.

## INFLUENCE OF MULTICOMPONENT THERAPY ON AGGREGATION PROPERTIES OF THROMBOCYTES BY PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN A COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

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

We are carried out analysis of features of aggregation properties of thrombocytes by patients with rheumatoid arthritis in a combination with a arterial hypertension during multicomponent therapy (combination antihypertensive and antiinflammation therapy). The results received by us substantiate of pationality use combination «amlodipin and indapamid» for patients with combination pathology.

*Key words:* arterial hypertension, rheumatoid arthritis, platelet aggregation, therapy.

В последние годы внимание клиницистов обращено на частое сочетание ревматических заболеваний и сердечно-сосудистой патологии [2, 8]. Сочетание артериальной гипертензии с ревматоидным артритом встречается в 36–43% случаев, что обусловлено активностью аутоиммунного воспаления и противоревматической терапией [3]. Эти больные вынуждены принимать как антигипертензивные средства, так и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), влияющие на агрегационные свойства тромбоцитов. Неселективные НПВП затрудняют лечение АГ, обуславливая необходимость более интенсивной гипотензивной терапии. Имеются данные, что «новые» высокоселективные НПВП могут обладать протромбогенным сосудистым эффектом [1, 6]. Поэтому изучение агрегационных свойств тромбоцитов при РА в сочетании с АГ является актуальным, 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.

Цель исследования – выбор оптимальных схем комбинированной антигипертензивной терапии РА в сочетании с АГ с учетом состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены больные РА в сочетании с АГ (158 пациентов, из них 97 женщин и 61 мужчина), находившиеся на лечении в ревматологическом отделении ККБ № 1 им. профессора С. В. Очаповского. Средний возраст больных составил  $54,7 \pm 10,1$  года.

Группу сравнения составили сопоставимые по возрасту (средний возраст  $53,4 \pm 6,1$  года) и полу 30 практически здоровых лиц с нормальным уровнем АД (систолическое АД < 130 мм рт. ст., диастолическое АД < 85 мм рт. ст.) без признаков заболеваний сердца и сосудов. Диагностика АГ 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 (ARA) 1987 г. и классификации РА, утвержденной пленумом Ассоциации ревматологов России (ARR) в 2007 г. Больные РА в сочетании с АГ

получали многокомпонентную терапию: антигипертензивную, длительностью не менее 3 месяцев (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – эналаприл  $17,1 \pm 4,2$  мг/сут. в сочетании с индапамидом  $1,5$  мг/сут. (47 человек), бета-адреноблокатор (БАБ) – метопролол  $79,8 \pm 8,9$  мг/сут. в сочетании с индапамидом  $1,5$  мг/сут. (43 человека), блокатор кальциевых каналов (БКК) – амлодипин  $8,6 \pm 1,3$  мг/сут. в сочетании с индапамидом  $1,5$  мг/сут. (44 человека), базисную (метотрексат в индивидуально подобранной дозировке) и симптоматическую (НПВП – диклофенак (69 человек) или нимесулид (65 человек) назначались в режиме «по требованию», учитывали суммарную курсовую дозу препаратов). Агрегация тромбоцитов изучена на анализаторе агрегации тромбоцитов «AP 2110» фирмы «SOLAR» (Беларусь) турбидиметрическим методом по Борну. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат (АДФ) в минимальной ( $1,25$  мкМ =  $1,25$  мкг/мл) и удвоенной ( $2,5$  мкМ =  $2,5$  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  $\eta$ , применяющегося для случаев, когда зависимая переменная имеет количественный уровень измерения, а независимая относится к категориальному или бинарному типу.

### Результаты исследования и их обсуждение

Исследовано влияние амлодипина, эналаприла и метопролола в комбинации с индапамидом на агрегационную активность тромбоцитов, индуцированную АДФ  $1,25$  мкМ у больных РА с АГ (таблица). Продемонстрировано достоверное снижение агрегации тромбоцитов на фоне антигипертензивной терапии по отношению к не получавшим лечение ( $p < 0,01$ ).

Показатели степени агрегации (СтА), времени агрегации (ВрА) и скорости агрегации тромбоцитов (СкА) у пациентов РА с АГ, получавших амлодипин с индапамидом, были достоверно ниже, чем у больных РА с АГ, не получавших антигипертензивной терапии (на 22,7%,  $p < 0,01$ ; 7,8%,  $p < 0,05$ ; 16,6%,  $p < 0,01$  соответственно). Вместе с тем ВрА у получавших амлодипин с индапамидом было на 27,5% длиннее, чем в группе здоровых ( $115,1 \pm 1,7$  сек. и  $90,3 \pm 3,1$  сек. соответственно;  $p < 0,01$ ). При лечении эналаприлом с индапамидом или метопрололом с индапамидом больных РА с АГ средние

## Влияние антигипертензивной терапии у больных РА в сочетании с АГ на АДФ-индуцированную агрегационную активность тромбоцитов

Показатели	Здоровые, n=30	Амлодипин+ индапамид, n=44	Эналаприл+ индапамид, n=47	Метопролол+ индапамид, n=43	Не получавшие антигипертензивной терапии, n=24
<b>АДФ 1,25 мкМ</b>					
Степень агрегации, %	27,3±2,0	49,15±2,8*	55,4±3,4*	57,8±7,2*	64,3±2,6*®
Время агрегации, сек.	90,3±3,1	115,0±1,7*	103,1±1,2*#	105,2±2,2*§	98,4±3,3®
Скорость агрегации за 30 сек., %/мин	35,7±1,3	53,5±1,6*	56,4±4,6*	62,4±5,1*	65,3±2,3*®
<b>АДФ 2,5 мкМ</b>					
Степень агрегации, %	56,7±2,1	58,2±3,5	60,8±8,2	61,1±6,8	63,2±3,7
Время агрегации, сек.	236,7±2,5	121,0±1,8*	114,0±1,3*#	110,1±3,2*§	112,8±4,3*®
Скорость агрегации за 30 сек., %/мин	42,8±1,4	50,3±3,8	53,8±4,7	57,2±6,1	69,4±2,8®

**Примечание:** p<0,05 (критерий Стьюдента);  
\* – сравнение с группой 1;  
# – сравнение подгрупп 2 и 3;  
§ – сравнение подгрупп 2 и 4;  
® – сравнение подгрупп 2 и 5.

значения параметров агрегации тромбоцитов были выше, чем при лечении амлодипином с индапамидом, но из-за разброса индивидуальных показателей эта разница была недостоверной. Например, СтА и СкА у получавших метопролол с индапамидом была на 17,6% и 16,6% выше, а ВрА на 10,9% ниже, чем у принимавших амлодипин с индапамидом. Аналогичные показатели у принимавших эналаприл с индапамидом отличались от соответствующих параметров у получающих амлодипин с индапамидом на 12,7%, 5,4% и 11,2% соответственно.

При анализе агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ 2,5 мкМ, выявлено достоверное по сравнению с группой контроля укорочение времени агрегации во всех группах сравнения (p<0,001). Вместе с тем ВрА у принимавших амлодипин с индапамидом было достоверно длиннее, чем у принимавших эналаприл, метопролол и не получавших антигипертензивной терапии (на 6,1%, p<0,01; 9,9%, p<0,01 и 7,3%, p<0,05 соответственно). Средний показатель СкА тромбоцитов у получавших лечение амлодипином с индапамидом был наименьшим, чем в группах сравнения, на 6,9%; 13,7% и 38% (p<0,01) соответственно.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал, что комбинация «амлодипин с индапамидом» оказывает наиболее оптимальное влияние на параметры агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, у больных РА с АГ по сравнению с комбинациями «эналаприл и индапамид» и «метопролол и индапамид».

Уменьшение тромбогенного эффекта под действием амлодипина может быть обусловлено снижением активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах с уменьшением образования в них тромбоксана, уменьшением перекисного окисления липидов в тромбоцитах и плазме, стабилизацией сосудистой стенки и,

следовательно, улучшением текучести крови по сосудам [7].

В связи с тем что проблема взаимодействия НПВП и антигипертензивных препаратов у больных РА в сочетании с АГ остается неизученной, нами исследована агрегационная активность тромбоцитов, индуцированная АДФ, в зависимости от вида НПВП (селективный или неселективный) на фоне постоянного приема одного из вариантов комбинированной антигипертензивной терапии (амлодипин с индапамидом, эналаприл с индапамидом или метопролол с индапамидом). У больных РА с АГ, принимавших в рамках постоянной антигипертензивной терапии амлодипин с индапамидом, обнаружено сопоставимое влияние как неселективных (нНПВП), так и селективных (сНПВП) на СтА, ВрА, СкА тромбоцитов (АДФ 1,25). АДФ 2,5 мкМ индуцированная агрегация тромбоцитов вызывала достоверное укорочение ВрА при приеме сНПВП (p<0,05).

Использование нНПВП на фоне постоянного приема эналаприла с индапамидом достоверно сильнее снижало показатели агрегации, индуцированной АДФ 1,25 мкМ, по сравнению с аналогичными параметрами при приеме сНПВП. Так, СтА при приеме нНПВП была ниже на 17,9% (p<0,05), ВрА удлинялось на 13% (p<0,01), СкА – на 16% меньше (p<0,05) по сравнению с аналогичными показателями у принимавших сНПВП. При АДФ 2,5 мкМ индуцированной агрегации тромбоцитов имело место достоверное удлинение ВрА на фоне приема нНПВП по сравнению с сНПВП (118,3±2,3 сек. против 107,1±1,2 сек.; p<0,0001). Аналогичные тенденции выявлены у больных РА с АГ, принимавших НПВП на фоне постоянной антигипертензивной терапии метопрололом с индапамидом. Так, при приеме нНПВП СтА и СкА агрегации тромбоцитов (АДФ 1,25) были достоверно меньше, чем при приеме сНПВП

(на 16,5% и 18,4% соответственно;  $p < 0,05$ ), а ВрА имело тенденцию к удлинению ( $110,7 \pm 2,3$  сек. против  $104,5 \pm 2,1$  сек. соответственно). При АДФ 2,5 мкМ индуцированной агрегации отмечалось достоверное удлинение ВрА тромбоцитов на фоне приема НПВП по сравнению с принимавшими сНПВП (14,8%;  $p < 0,01$ ). Некоторое ухудшение показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при использовании селективных НПВП на фоне антигипертензивной терапии иАПФ и БАБ, согласно данным нашего исследования, можно объяснить способностью селективных НПВП подавлять циклооксигеназа-2-зависимый синтез  $PGI_2$  клетками сосудистого эндотелия, что может приводить к усиленной активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования [5, 6].

Таким образом, наиболее рациональной комбинацией для проведения антигипертензивной терапии у больных РА с АГ на фоне приема как НПВП, так и сНПВП является использование комбинации амлодипина с индапамидом.

Обнаруженные в нашем исследовании различия в воздействии на тромбоцитарную активность наиболее часто используемых классов антигипертензивных препаратов в комбинации с НПВП определяют необходимость учета этих данных в процессе индивидуализации лечения пациентов с РА в сочетании с АГ. Результаты нашего исследования позволяют предложить блокаторы кальциевых каналов (амлодипин) в качестве препаратов выбора для коррекции АД у больных РА в сочетании с АГ с целью уменьшения риска сердеч-

но-сосудистых осложнений в данной когорте больных с сочетанной патологией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б., Кукушкин М. Л., Дроздов В. Н., Исаков В. А., Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. – М.: ИМАПресс, 2009. – 167 с.
2. Конради А. О. Основные проблемы лечения артериальной гипертензии у пациентов с коморбидностью // Сердце. – 2010. – Т. 9, № 1 (51). – С. 37–41.
3. Попкова Т. В., Новикова Д. С., Насонов Е. Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением // Consilium medicum. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 112–118.
4. Cheng Y., Austin S., Rocca B. et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2 // Science. – 2002. – Vol. 296. – P. 539–541.
5. Grosser T., Fries S., Fitzgerald G. A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities // J. clin. invest. – 2006. – Vol. 16. – P. 4–12.
6. Hernandez R. H., Armas-Hernandez M. J., Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension // Am. j. ther. – 2003. – Vol. 10 (6). – P. 409–414.
7. Williams K., Michael P., Freeman G. L. et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects // Arthr. and Rheum. – 2003. – Vol. 48 (7). – P. 1833–1840.

Поступила 23.10.2010