

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ИММУННЫМ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТОМ

Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч.

## ИММУН МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ГЕМОСТАЗ БУЗИЛИШИ КЛИНИК КЕЧИШИ ВА ХУСУСИЯТЛАРИ

Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч.

## CLINICAL COURSE AND FEATURES OF DISORDER OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH IMMUNE MICROTHROMBOVASCULITIS

Islamova Z.S., Babadjanova Sh.A., Kurbonova Z.Ch.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** иммун микротромбоваскулит билан касалланган беморларда клиник кечиши, гемостаз кўрсаткичларини ўрганиш. **Материаллар ва усуллар:** 135 та иммун микротромбоваскулит билан касалланган беморларда клиник шакллари учраш даражаси, гемостаз кўрсаткичлари ўрганилган. **Натижалар:** иммун микротромбоваскулит энг кўп учрайдиган шакли тери-бўғим шакли бўлиб, аёлларда 67,3%, эркекларда 32,7% учрайди. Гемостаз кўрсаткичларини текшириш тромбоцитлар агрегацияси ошиши, айрим плазма ивиш омилларининг ошиши, фибриндеградация беогиларини пайдо бўлишини аниқлади. **Хулоса:** иммун микротромбоваскулитда гемостазиологик кўрсаткичлар гиперкоагуляция борлигини аниқлади.

**Калит сўзлар:** иммун микротромбоваскулит, гемостаз.

**Objective:** To study the clinical course, hemostatic parameters in patients with immune microthrombovasculitis.

**Materials and methods:** Usual frequency of clinical forms, parameters of hemostasis was studied in 135 patients with immune microthrombovasculitis. **Results:** The most common clinical form of immune microthrombovasculitis is the cutaneous-articular form (62.2%), women get sick in 67.3% of cases, men 32.7%. The study of hemostasis indicates increase of platelet aggregation, increase of concentration of number of plasma coagulation factors and the appearance of fibrin degradation products. **Conclusion:** The study of hemostasiological parameters in immune microthrombovasculitis indicates hypercoagulation.

**Key words:** immune microthrombovasculitis, hemostasis.

Иммунный микротромбоваскулит (ИМТВ) – широко распространенное заболевание, в основе которого лежит множественное очаговое тромбирование сосудов в очагах гиперергического воспаления с развитием вторичных геморрагий в сосудах кожи и внутренних органов. Болезнь встречается с частотой 23-25 на 100 тыс. населения, дети болеют чаще, чем взрослые [2,5,7].

Иммунный микротромбоваскулит по современной классификации относится к группе приобретенных иммунокомплексных васопатий, при которых микрососуды подвергаются асептическому воспалению с более или менее глубокой очаговой дистрофией эндотелия и деструкцией стенок под влиянием растворимых иммунных комплексов и активированных ими цитокинов и компонентов системы комплемента [6]. Исследования системы гемостаза позволили сделать вывод, что ведущим звеном в процессе нарушения свертывания крови у больных ИМТВ является напряжение тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и приобретение эндотелиальными клетками прокоагулянтных свойств под влиянием иммунной агрессии. Зарегистрирована выраженная активация коагуляционного гемостаза, то есть состояние тромбофилии с склонностью к гиперкоагуляции и тромбообразованию, а также с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в острых ситуациях [1,3]. Вместе с тем недостаточно освещены изменения в свертывающей системе крови в зависимости от клинического течения геморрагического васкулита.

### Цель исследования

Изучение клинического течения, показателей судисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных с иммунным микротромбоваскулитом.

### Материал и методы

За период с 2016 по 2019 гг. в отделении гематологии 1-й клиники Ташкентской медицинской академии на обследовании и лечении находились 135 больных с ИМТВ. Ретроспективное исследование проведено по историям болезней 92 больных с ИМТВ, 43 пациента включены в группу проспективного исследования. Мужчин было 44 (32,7%), женщин – 91 (67,3%), возраст – от 19 до 70 лет, средний возраст 44,1±1,3 года. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц сопоставимого возраста, из них 6 мужчин (53,4%) и 9 женщин (46,6%), средний возраст – 39,4±1,2 года.

Клинические методы исследования включали осмотр больного, общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов на гематологическом анализаторе Mindray 5000 (China), определение системы гемостаза: время свертывания крови (ВСК), ретракция кровяного сгустка, адгезия и агрегация тромбоцитов на агрегометре Биола Алат-2 (Россия), фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), фибринолитическая активность, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) на коагулометре Humaclot Junior (Германия), антитромбин III, Д-димеры на биохимическом анализаторе Roche Cobas C 311 (Швейцария).

Кровь на коагулограмму брали сухой иглой из локтевой вены натошак с использованием пластиковой пробирки без применения жгута, с последующей стабилизацией крови 3,8% раствором цитрата натрия.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия достоверности по Стьюденту – Фишеру.

### Результаты и обсуждение

Все обследованные нами больные в зависимости от клинических проявлений заболевания были раз-

делены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 28 (20,7%) больных с кожной формой, во 2-ю – 84 (62,2%) больных с кожно-суставной формой ИМТВ, 3-ю – 12 (8,9%) больных с абдоминальной формой, 4-ю – 11 (8,2%) пациентов со смешанной почечной формой заболевания. Анализ распределения больных по возрасту и полу показал, что среди пациентов преобладали женщины, мужчин было почти в два раза меньше (табл. 1).

Таблица 1

Распределение наблюдаемых больных ИМТВ по полу и возрасту, абс. (%)

Группа больных	Пол	Возраст, лет								Всего	
		18-29		30-49		50-69		≥70			
Контрольная, n=15	М	2	13,3	2	13,3	1	6,7	1	6,7	6	40
	Ж	2	13,3	5	33,3	1	6,7	1	6,7	9	60
Основная, n=135	М	12	8,9	27	20	4	3	1	0,8	44	32,7
	Ж	21	15,5	58	42,9	9	6,7	3	2,2	91	67,3

Как видно из таблицы 1, большую часть составили лица молодого возраста; 24,4% приходится на возраст от 18 до 29 лет, 62,9% – пациенты от 30 до 49 лет.

Диагноз устанавливался на основании клинических симптомов заболевания и лабораторных данных. С кожной формой ИМТВ были госпитализированы больные с тяжелой формой течения. У 25 (90%) пациентов 1-й группы заболевание началось остро. У всех больных на коже нижних и верхних конечностей, в области живота имелись множественные мелкоточечные геморрагические высыпания, местами сливного характера. Пятнисто-папулезная сыпь с некротическими изменениями кожи наблюдалась у 9 (32%) больных. Кожно-суставная форма ИМТВ установлена у 84 пациентов, на фоне поражения кожи в виде симметричной геморрагической сыпи, наблюдалось поражение суставов. Наиболее характерным были припухлость, болезненность, ограничение функции суставов, часто отмечалось симметричное вовлечение суставов: коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных.

У 12 больных 3-й группы установлена абдоминальная форма ИМТВ на основании характерных спастических болей в различных отделах живота, тошноты и рвоты. Абдоминальный синдром развивался одновременно с кожными высыпаниями. У 2 больных наблюдалось кишечное кровотечение.

Наиболее тяжелое осложнение выявлено у 11 больных с поражением почек. Основными клиническими признаками поражения почек являлись микро- и макрогематурия, протеинурия, цилиндрурия, отеки, повышение артериального давления.

Таким образом, анализ ретроспективного и проспективного материала показало, что основную часть (62,2%) составили больные с кожно-суставной формой заболевания, женщины болели в два раза чаще (67,3%), чем мужчины (32,7%), чаще заболевали лица молодого возраста от 18 до 49 лет (87,3%).

У 43 пациентов с ИМТВ, находившихся на лечении в 2019 году, изучено состояние гемостаза (табл. 2, 3). Как видно из таблицы 2, количество тромбоцитов в группе пациентов с ИМТВ было выше ( $258,8 \pm 6,65 \times 10^9/\text{л}$ ), чем в контрольной группе ( $232,8 \pm 9,75 \times 10^9/\text{л}$ ), хотя оставалось в пределах нормальных значений. В то же время достоверной разницы между значениями тромбоцитов у пациентов двух групп не выявлено. Исследование функциональных характеристик тромбоцитов показало, что у больных основной группы имеется отчетливое повышение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов. Так, в группе больных ИМТВ время агрегации оказалось повышенным и составляло  $119,3 \pm 2,7\%$ , тогда как в контроле –  $66,7 \pm 4,1\%$ , что достоверно выше исходных данных. Отмеченная нами значительная активация агрегации тромбоцитов наблюдалась у 38 (88,3%) больных, в то же время у 5 (11,7%) больных время агрегации тромбоцитов оказалось в пределах нормы. Адгезия тромбоцитов у больных основной группы достоверно отличалась от контроля и была увеличена до  $62,4 \pm 1,2\%$ , а в контрольной группе составляла  $41,2 \pm 0,97\%$ .

Таблица 2

Тромбоцитарные показатели больных ИМТВ, М±m

Показатель гемостаза	Контрольная группа, n=15	ИМТВ, n=43	p
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$232,8 \pm 9,75$	$258,8 \pm 6,65$	<0,05
Ретракция, 0,3-0,5 с	$0,32 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,02$	>0,05
Агрегация, %	$66,7 \pm 4,1$	$119,3 \pm 2,7$	<0,05
Адгезия, 20-40%	$41,2 \pm 0,97$	$62,4 \pm 1,2$	<0,01

К параметрам, характеризующим тромбоцитарное звено гемостаза, относится также ретракция кровяного сгустка. Изучение времени ретракции у пациентов с ИМТВ показало, что исходные показатели были укорочены, что свидетельствует о повыше-

нии активности тромбоцитов, однако достоверной разницы не выявлено.

Исходные значения показателей коагуляционного гемостаза у больных ИМТВ указывали на состояние гиперкоагуляции (табл. 3).

Гематокритный показатель не отличался от нормы и колебался в пределах 41,2-48,8%. Укорочение АЧТВ наблюдалось у 32 (74,4%) больных: в контроле этот показатель составлял  $35,2 \pm 0,54$  с, у пациентов с ИМТВ снижался до  $25,2 \pm 0,48$  с ( $p < 0,001$ ).

Анализ состояния коагуляционного гемостаза больных ИМТВ по показателям протромбинового индекса и фибриногена указывает на чётко выраженную гиперкоагуляцию. Об этом свидетельствуют достоверное повышение протромбинового индекса  $104,0 \pm 1,33\%$ , который в контроле был равен  $86,4 \pm 1,24\%$  ( $p < 0,01$ ), а также повышение концентрации фибриногена плазмы, которая у больных основной группы составляла  $4,9 \pm 0,17$  г/л, а в контроле –  $2,4 \pm 0,19$  г/л ( $p < 0,01$ ).

Таблица 3

Показатели коагуляционного гемостаза у больных ИМТВ,  $M \pm m$

Показатель гемостаза	Контрольная группа, n= 15	ИМТВ, n= 43	p
Гематокрит, % (40-50%)	41,2 ±	48,8 ±	<0,05
АЧТВ, с (45 с)	35,2 ±	25,2 ±	<0,001
ПТИ, % (90-105%)	86,4±	104,0 ±	<0,01
Фибриноген (2,0-3,5 г/л)	2,4±	4,9 ±	<0,01
ФА, с (140-240 с)	142,2 ±	256,2 5,18	<0,001
ВСК (5 мин)	4,8±0,13	2,1±0,12	<0,01
Антитромбин III %	100,3±	87,8±	<0,05
Д-димеры, мкг/мл	0,580,03	2,1±	>0,05
МНО	1,25±	0,82±	<0,01

В сторону гиперкоагуляции изменилось время свертывания крови. У больных ИМТВ ВСК было укороченным до  $2,1 \pm 0,13$  мин, что более чем в два раза меньше по сравнению с контролем ( $4,8 \pm 0,21$  мин). Исследование МНО также характеризовало состояние гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляции (соответственно  $1,25 \pm 0,04$  и  $0,82 \pm 0,03$ ).

К показателям коагуляционного гемостаза также относится фибринолитическая активность крови. В нашем исследовании этот показатель в группе больных был достоверно выше, чем в контроле. При гиперкоагуляционном синдроме важно определение маркеров внутрисосудистого свертывания. Проведённые нами этаноловый тест и определение содержания D-димеров выявили активацию процессов фибринолиза, на что указывает повышение у больных основной группы его уровня, который был почти в 4 раза выше контроля. Этаноловый тест оказался положительным у 38 (88,4%) больных, в контроле отрицательным у всех больных.

Для оценки состояния гемостаза необходимо исследование антикоагулянтной системы крови, которая призвана уравновешивать сдвиги в свёртывающей системе. В норме эти важные системы организма находятся в состоянии динамического равновесия. С этой целью была изучена активность физиологического антикоагулянта – антитромбина III (АТ III). В нашем исследовании этот показатель был ниже контроля, составляя соответственно  $87,8 \pm 3,1$  и  $100,3 \pm 5,2\%$ .

Таким образом, в развитии ИМТВ особая роль принадлежит значительным нарушениям в системе гемостаза, что определяет особенности его течения [4]. Изучение коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных ИМТВ выявило наличие существенных отклонений в сторону гиперкоагуляционного сдвига. Это проявлялось повышением концентрации фибриногена, ПТИ, укорочением АЧТВ, появлением маркеров деградации фибрина – фибринмономерных комплексов (повышение уровня D-димеров), тенденцией к «истощению» фибринолиза, а также повышением адгезивно-агрегационных показателей тромбоцитов.

#### Выводы

1. Наиболее частой клинической формой ИМТВ является кожно-суставная форма заболевания (62,2%), женщины болеют в два раза чаще (67,3%), чем мужчины (32,7%), чаще заболевают лица молодого возраста от 18 до 49 лет (87,3%).

2. Изучение гемостазиологических показателей у больных ИМТВ указывает на состояние гиперкоагуляции, о чем свидетельствуют повышение агрегационных свойств тромбоцитов и концентрации в крови ряда плазменных факторов свертывания крови, а также появление маркеров деградации фибрина.

#### Литература

1. Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. От пурпуры Шенлейна – Геноха до IgA-васкулита; патогенетические аспекты болезни // Тер. арх. – 2018. – №10. – С. 109-114.
2. Кудряшова М.А. Прогностические факторы течения и исхода болезни Шенлейна – Геноха у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 24 с.
3. Кудряшова М.А., Подчерняева Н.С., Фролкова Е.В. Значение показателей антигена фактора фон Виллебранда и D-димера для оценки активности болезни Шенлейна – Геноха у детей // Человек и лекарство: Сб. тез. 21-го нац. конгресса. – М., 2014. – С. 66-67.
4. Маткаримова Д.С., Абдулахатов Б.Ш., Фазилов Н.Х. и др. Гемостазиологические аспекты некоторых геморрагических диатезов // Шошилинь тиббиёт ахборотномаси. – 2017. – №4. – С. 154-155.
5. Подчерняева Н.С., Кудряшова М.А. и др. Предикторы развития нефрита при болезни Шенлейна – Геноха у детей // Лечение и профилактика. – 2015. – №1 (13). – С. 5-10.
6. Audemard-Verger A., Pillebout E., Gullevin L. et al. IgA vasculitis (Henoch – Shonlein purpura) in adults: diagnostic and therapeutic aspects // Autoimmun. Rev. – 2015. – Vol. 10. – P. 3-7.
7. Chen T., Guo J.-H. Henoch – Scholein purpura nephritis in children; incidence, pathogenesis and management // Wld J. Pediatr. – 2015. – Vol. 11. – P. 29-34.

---

**КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ  
НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С  
ИММУННЫМ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТОМ**

Исламова З.С. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч.

**Цель:** изучение клинического течения, показателей гемостаза у больных с иммунным микротромбоваскулитом. **Материал и методы:** у 135 больных с иммунным микротромбоваскулитом изучена частота встречаемости клинических форм, показатели гемостаза. **Результаты:** наиболее частой формой иммунного микротромбоваскулита является

кожно-суставная форма (62,2%), женщины болеют в 67,3% случаев, мужчины – в 32,7%. Изучение гемостаза выявило повышение агрегации тромбоцитов, увеличение концентрации ряда плазменных факторов свертывания, появление маркеров деградации фибрина. **Выводы:** изучение гемостазиологических показателей при иммунном микротромбоваскулите выявило гиперкоагуляцию.

**Ключевые слова:** иммунный микротромбоваскулит, гемостаз.

