

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, M±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 свёртывания. 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.

