

**ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ
ИММУННОМ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТЕ**

Маткаримова Д.С., Жахонов А.Х.

Ташкентская медицинская академия (г. Ташкент, Узбекистан)

Алфраганус Университет (г. Ташкент, Узбекистан)

SUMMARY

Target. To study the features of hemostasiological manifestations of immune microthrombovasculitis among patients living in the Khorezm region.

Material and methods. The study included 52 patients with IMTV, who, according to the stage of the disease. All the subjects were under observation or inpatient treatment at the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center (HRMMC). The control group consisted of conditionally healthy persons of comparable age without immunocomplex pathologies and disturbances in the hemostasis system (n= 30).

All subjects were subjected to a study of indicators of the hemostasis system, on a coagulometer HumaClot Junior (HC-4127, Germany) using reagents "HUMAN, Germany". Statistical processing of the obtained data was carried out by the method of variation statistics using the Microsoft Office Excel-2014 program.

Results: The state of the hemostasis system in IMTV is characterized by changes due to the influence of the immunocomplex process, leading to the development of hypercoagulation and microthrombosis. It is important to note that the degree of severity of the identified disorders depends on the stage of the disease, in particular, the highest degree of disorders was found in patients at the height of IMTV.

Key words: immune microthrombovasculitis, hemostasis system, thrombus formation, activation of blood clotting.

Актуальность. В последние годы во всём мире всё чаще стали наблюдаться случаи увеличения патологии системы гемостаза, в том числе и иммунного микротромбоваскулита (ИМТВ) [2,4]. В основе развития заболевания лежит сбой механизмов, регулирующих работу иммунной системы, в последствии она начинает воспринимать клетки сосудов как чужеродные и атакует их, вызывая асептическое воспаление эндотелия [1,5]. Результатом этого сложного процесса является развитие иммунного микротромбоваскулита.

Случаи заболевания среди населения могут достигать 140 случаях на 1 млн населения в год и по частоте встречаемости занимает 1-е место среди всех системных васкулитов [3,6,9,13]. В отличие от других васкулитов при ИМТВ в

воспалительный процесс вовлекаются сосуды мелкого калибра (артериолы, капилляры, венулы), сопровождающиеся деструкцией стенок и тромбированием, а также появлением пурпуры различной локализации вследствие повреждающего действия циркулирующих иммунных комплексов и активированных компонентов системы комплемента [7,10].

К сожалению, в клинической практике, зачастую не проводится ранняя диагностика заболевания, и, пациенты поступают к специалисту-гематологу в тяжелом, а не редко и в крайнем состоянии [8,11]. Больные с ИМТВ долгие годы безуспешно лечатся по поводу хронического гломерулонефрита, аллергии, ревматизма и других хронических заболеваний [12].

Своевременная гемостазиологическая диагностика ИМТВ на начальном этапе заболевания способствует предупреждению развития тяжелых тромбеморрагических осложнений у больных, сокращению койко-дней и расходов, что имеет весьма важное значения для практического здравоохранения.

Цель. Изучить особенности гемостазиологических проявлений иммунного микротромбоваскулита среди больных проживающих в Хорезмской области.

Научная новизна. Проведенное исследование способствует лучшему пониманию механизмов формирования ИМТВ. Кроме того, своевременное исследование состояния системы гемостаза позволяет предупредить развитие тяжелых тромбеморрагических осложнений у больных с ИМТВ.

Материал и методы. В исследование включено 52 пациентов с ИМТВ, которые в соответствии со стадией заболевания разделены на подгруппы А-стадия рецидива, n=32 и Б-стадия ремиссии, n=20 (все обследуемые были в возрасте от 18 до 63 лет). Все обследуемые находились на наблюдении или стационарном лечении в Хорезмском областном многопрофильном медицинском центре (ХОММЦ). Контрольную группу составили условно-здоровые лица сопоставимого возраста без иммунокомплексных патологий и нарушений в системе гемостаза (n= 30).

Все обследуемые подвергались исследованию показателей системы гемостаза, включавшее определение времени свертывания крови (ВСК), активированного частичного тромбопластинового времени плазмы (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), тромбинового времени (ТВ), проведение количественного ортофенантролинового теста, выявляющий в плазме растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), количество фибриногена. Исследование системы гемостаза проводили на коагулометре HumaClot Junior (НС -4127, Germany) с использованием реактивов «HUMAN, Германия». Гемостазиологические исследования проводились в лаборатории ХОММЦ.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики, с помощью программы Microsoft Office Excel-2014 с вычислением среднего квадратичного отклонения и средней арифметической ошибки по способу моментов ($M \pm m$), критерия достоверности различий Стьюдента (t) и степени достоверности (p).

Результаты и выводы. Проведенный сравнительный анализ результатов гемостазиологических исследований позволил установить особенности патологии гемостаза у пациентов ИМТВ в зависимости от стадии рецидива и ремиссии. Так, анализ уровня ВСК по отношению к контролю в «А» подгруппе показал достоверно значимое его укорочение в 3,1 раза ($99,34 \pm 3,6$ сек против $311,8 \pm 2,18$ сек; $p < 0,05$), а в «Б» подгруппе в 1,1 раза ($284,6 \pm 3,6$ сек)против $311,8 \pm 2,18$ сек; $p < 0,05$ (табл.1).

Таблица 1.

Показатели системы гемостаза у пациентов ИМТВ и контрольной группе, ($M \pm m$)

Показатели системы гемостаза	Контроль (n = 30)	ИМТВ (n=52)	
		А подгруппа (n=32)	Б подгруппа (n=20)
ВСК, сек	$311,81 \pm 2,18$	$99,34 \pm 3,6^{***}$	$284,6 \pm 3,6^*$
АЧТВ, сек	$30,7 \pm 0,24$	$28,8 \pm 0,47^{***}$	$33,5 \pm 0,44^{***}$
ПТИ, %	$91,0 \pm 1,01$	$104 \pm 1,33^{***}$	$95,6 \pm 0,81^{***}$
ТВ, мин	$8,86 \pm 0,13$	$12,3 \pm 0,16^*$	$13,3 \pm 0,17^{**}$
Фибриноген, г/л	$3,20 \pm 0,05$	$4,61 \pm 0,08^{***}$	$3,5 \pm 0,07^{***}$
РФМК, мкг/мл	$3,85 \pm 0,05$	$8,32 \pm 0,32^{***}$	$5,34 \pm 0,22^{***}$

Примечание: $p (< 0.05)$ – статистическая достоверная значимость и $p (> 0.05)$ – статистическая недостоверная значимость различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Уровень маркера тромбинемии – РФМК, в сравнение с контрольной группой в «А» подгруппе достоверно превысил более чем в два раза ($8,32 \pm 0,32$ г/л против $3,85 \pm 0,05$ г/л; $p < 0,05$), а в «Б» подгруппе в 1,4 раза ($8,32 \pm 0,32$ г/л против $5,34 \pm 0,22$ г/л; $p < 0,05$), что напрямую указывает на усиление внутрисосудистой коагуляции, при ИМТВ, сохраняющуюся даже в стадии ремиссии.

Несмотря на то, что средние значения АЧТВ и ПТИ в группе больных находились в пределах нормы, необходимо отметить, что у больных в стадии разгара заболевания зарегистрированы наименьшие значения АЧТВ ($28,8 \pm 0,47$ сек; $p < 0,05$), что свидетельствует о наличии в сосудах микроциркуляторного

русла локальной пристеночной гиперкоагуляции и повышении общей свертывающей активности крови.

Уровень фибриногена у больных обеих подгрупп находился в пределах нормы, однако средние их значения превышали значения в контрольной группе в 1,4 ($4,61 \pm 0,08$ г/л против $3,2 \pm 0,05$ г/л; $p < 0,05$) и 1,1 ($3,5 \pm 0,07$ против $3,2 \pm 0,05$ г/л; $p < 0,05$) раза, при этом диапазон колебаний составил от 1,7 до 6,6 г/л. Высокий уровень фибриногена регистрировался у 44 % больных, что является свидетельством наличия гиперкоагуляции, и наряду с этим воспалительного процесса.

Медиана значения ТВ по отношению к значениям в контрольной группе было длиннее в «А» подгруппе в 1,4 ($12,3 \pm 0,16$ сек против $8,86 \pm 0,13$ сек; $p < 0,05$) и в «Б» подгруппе в 1,5 раз ($13,3 \pm 0,17$ сек против $8,86 \pm 0,13$ сек; $p > 0,05$). Данный факт возможно связан с повышением уровня РФМК, который блокирует фибриноген в условиях гиперкоагуляции при ИМТВ.

Таким образом, состояние системы гемостаза при ИМТВ характеризуются изменениями обусловленными, влиянием иммунокомплексного процесса, приводящего к развитию гиперкоагуляции и микротромбообразованию, что выражается в основной группе больных достоверным укорочением ВСК в 1,6 ($p < 0,05$), увеличением основного маркера активации свертывания и гиперфибринолиза - РФМК в 1,75 ($p < 0,05$), снижением активности АТ III в 1,1 ($p < 0,05$) и увеличением ФВ в 1,14 ($p < 0,05$) раза. При этом важно отметить, что степень выраженности выявленных нарушений зависит от стадии заболевания, в частности наибольшая степень нарушений выявлена у больных в стадии разгара ИМТВ. Однако сохраняющиеся признаки повышенной свертывающей активности крови у больных ИМТВ в стадии ремиссии, проявляющиеся в укорочении ВСК в 1,1 ($p < 0,05$) раз и увеличении уровня РФМК в 1,4 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой свидетельствуют о важности гемостазиологических исследований в прогнозировании развития ИМТВ.

Выводы:

1. Состояние системы гемостаза при ИМТВ характеризуются изменениями обусловленными, влиянием иммунокомплексного процесса, приводящего к развитию гиперкоагуляции и микротромбообразованию.

2. Гемостазиологические нарушения при ИМТВ определяют характерный профиль заболевания, обуславливающий их специфическую особенность.

Литература:

1. Берман Ю.О., Давыдкин И.Л., Кривова С.П., Хайретдинов Р.К. Влияние мутаций системы гемостаза на течение геморрагического васкулита. Гематол. и трансфузиол., 2014, т. 59, № 1. С. 33-34.

2. Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. От пурпуры Шенлейна–Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни. Терапевтический архив. 2018; 10: 109-114.
3. Кудряшова М.А. Прогностические факторы течения и исхода болезни Шенлейна-Геноха у детей. Автореф. дис., Москва, 2015, С.24.
4. Кудряшова М.А., Подчерняева Н.С., Фролкова Е.В. Значение показателей антигена фактора фон Виллебранда и Д-димера для оценки активности болезни Шенлейна-Геноха у детей// Сборник тезисов XXI национального конгресса «Человек и лекарство». – 7-11 апреля 2014г., Москва. С. 66-67.
5. Aleyd E., van Hout M.W., Ganzevles S.H., Hoeben K.A., Everts V., Bakema J.E. et al. IgA enhances NETosis and release of neutrophil extracellular traps by polymorphonuclear cells via Fcα receptor I. *J Immunol* 2014;192:2374–83.
6. Audemard-Verger A., Pillebout E., Guillevin L., Thervet E., Terrier B. IgA vasculitis (Henoch–Shönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects, *Autoimmun Rev* (2015), P. 1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.02.003>.
7. Brogan P., Eleftheriou D. Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers. *Pediatric Nephrology*. February 2018, Volume 33, Issue 2, pp 187–198.
8. Byun J.W., Song H.J., Kim L. et al. Predictive factors of relapse in adult with Henoch–Schönlein purpura. *Am J Dermatopathol* 2012; 34:139–144.
9. Calvo-Río V., Loricera J., Mata C. et al. Henoch–Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:106–113.
10. Calvo-Río V., Loricera J., Ortiz-Sanjuán F. et al. Revisiting clinical differences between hypersensitivity vasculitis and Henoch–Schönlein purpura in adults from a defined population. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 suppl 82:S34–S40.
11. Calvo-Río V., Hernández J. L., Ortiz-Sanjuán F. et al. Relapses in patients with Henoch–Schönlein purpura analysis of 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul; 95(28): e4217. doi: 10.1097/MD.00000000000004217.
12. Dalt L. D., Zerbinati C., Strafella M. S., et. al. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study. *Italian Journal of Pediatrics*, 2016, 42:60 <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0267-2>.
13. González-Gay M.A., Blanco R., Pina T. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura). In: Ball GV, Fessler BJ, Bridges SL, editors. *Oxford Textbook of Vasculitis*. Oxford: Oxford University Press; 2014. p. 527–46.