

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ  
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ  
РЕСПУБЛИКИ**

На правах рукописи

УДК: 616: 616.1: 616. 15: 616.2: 616.9-097: 615.34: 615.8: 591.111

**ДЖАКЫШБАЕВ ОРМОНБЕК АСАНБЕКОВИЧ**

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА И  
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ  
ВАСКУЛИТОМ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ  
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ И СЕАНСАМИ ЛЕЧЕБНОГО  
ПЛАЗМАФЕРЕЗА**

14.00.05 – внутренние болезни

14.00.29 – гематология и переливание крови

**А в т о р е ф е р а т**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Бишкек – 2002**

Работа выполнена в лаборатории биохимии и гемостаза Кыргызского научного центра гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, на кафедре гематологии и военно-полевой терапии Кыргызской государственной медицинской академии

**Научный руководитель:** член – корреспондент Национальной академии наук Кыргызской Республики, доктор медицинских наук, профессор Раимжанов Абдухалим Раимжанович

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор Бахрамов Саиджалал Махмудович



доктор медицинских наук  
Чонбашева Чолпон Кенешевна

Алтайский государственный медицинский университет (АГМУ) Российской Федерации (г. Барнаул); Федеральный Академический центр по патологии системы гемостаза при ЦНИЛ АГМУ

Защита состоится «15» марта 2002 г. в 15 ч 00 мин на заседании диссертационного совета Д. 14.01.167 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) наук при Национальном центре кардиологии и терапии МЗ КР (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок – Молдо, 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального центра кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Автореферат разослан «14» февраля 2002 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник

Т.А. Романова

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.** Исследованиями последних лет (Митерев Ю.Г., 1992; Колесникова О.И. и соавт., 1997; Goldman L.P., Lindenberg R.I., 1981; Besbas N. et al., 1998) обоснована особая роль нарушений системы гемостаза в механизме развития геморрагического васкулита (ГВ).

Большая распространенность и неуклонный рост числа больных ГВ, тяжесть клинического течения, частое поражение суставов, желудочно-кишечного тракта, а также почек от 40 до 90 % (Тареева И.Е., 1983; Баркаган З.С., 1988, 1999; Powell I.M. et al., 1987; Schuster M. I. et al., 1996; Kawasaki M., 1997), определяют важное социально-экономическое значение этой проблемы и необходимость раскрытия неуточненных звеньев патогенеза и лечения. Именно поэтому разработка новых высокочувствительных методов исследования гемостаза и инновационных способов базисной терапии ГВ является актуальной и заслуживает особого внимания.

В последние годы широкое применение получила гепаринотерапия ГВ, которая рассматривается как базисный метод лечения данного заболевания (Баркаган З.С., 1988, 2000; Митерев Ю.Г., 1992; Мазурин А.В. с соавт., 1996; Романова А.Ф. с соавт., 2000; Lapchyn'ska I.I., 1996). Высокая эффективность такого лечения несомненна, но желаемый результат достигается только при правильном индивидуальном подборе необходимых доз препарата, обеспечении равномерности его действия в течение суток, правильном лабораторном контроле за достигаемым гипокоагуляционным эффектом и, при необходимости, своевременном дополнительном введении плазменного антитромбина (ПАТ) в виде свежемороженой плазмы. Дело в том, что гепарин часто снижает содержание ПАТ вследствие быстрой элиминации комплекса гепарин – ПАТ, способствуя интенсивному истощению запасов ПАТ и развитию состояния рикошетной гиперкоагуляции. При этом даже нарастающие дозы гепарина не приводят к нужному гипокоагуляционному эффекту (Воробьев П.А., 1996; Баркаган З.С., 2000).

В литературе имеются только предварительные данные о применении низкомолекулярных препаратов гепарина (НМГ) при лечении больных ГВ (Митерев Ю.Г., 1992; Vokarev I.N. et al., 1991). Однако нет всесторонних исследований клинической картины, системы гемостаза и иммунного статуса у больных ГВ под влиянием препаратов НМГ. Вовсе отсутствуют исследования эффективности сочетанного применения сеансов лечебного плазмафереза (ЛП) с препаратами НМГ.

Принимая во внимание вышесказанные обстоятельства, нами в Кыргызском научном центре гематологии (КНЦГ), первыми в Центральной Азии, проведено лечение больных ГВ НМГ - фраксипарином, выпускаемым французской фирмой «SANOFI-WINTHROP», в сочетании с сеансами ЛП.

**ЦЕЛЮ** настоящего исследования явилось изучение эффективности комбинированного применения низкомолекулярного гепарина и сеансов лечебного плазмафереза на клиническую картину, показатели гемостаза и иммунную систему больных геморрагическим васкулитом.

**ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:**

1. Изучить клиническую картину, некоторые показатели гемостаза и иммунной системы у больных геморрагическим васкулитом в процессе общепринятой терапии с применением гепарина и фраксипарина.
2. Оценить клинику, параметры первичного и вторичного гемостаза, иммунной системы у больных геморрагическим васкулитом в процессе комплексного лечения, включая гепарин в сочетании с сеансами лечебного плазмафереза.
3. Исследовать клиническую картину, показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов у больных геморрагическим васкулитом в процессе комбинированного лечения фраксипарином и сеансами лечебного плазмафереза.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Впервые проведено комплексное исследование клинической картины, некоторых параметров гемостаза, иммунной системы у больных геморрагическим васкулитом в процессе лечения фраксипарином, а также при комбинированной терапии фраксипарином с сеансами лечебного плазмафереза и дана оценка преимуществ фраксипарина перед гепарином. Установлена возможность сокращения периода обострения у больных геморрагическим васкулитом при применении фраксипарина и комплексного использования фраксипарина с сеансами лечебного плазмафереза. Предложенный метод лечения приводит к сокращению сроков пребывания больных геморрагическим васкулитом в условиях стационара, сравнительно быстро вызывает ремиссию и тем самым дает значительный социальный эффект. Показано, что предложенный комбинированный метод лечения больных геморрагическим васкулитом, наряду с улучшением общего состояния, способствует и нормализации показателей гемостаза, а также уровня иммуноглобулинов (Ig) и ЦИК.

**ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Установлено и подтверждено важное значение исследования гемостаза и иммунной системы для диагностики, определения степени тяжести и прогноза при геморрагическом васкулите. Применены модифицированные схемы фраксипаринотерапии, позволяющие пролонгировать антитромботическую терапию. Показано, что метод менее травматичен, более практичен и удобен в применении. Разработаны комбинированные схемы фраксипарина с сеансами лечебного плазмафереза, способствующие коррекции иммуно-коагулологических нарушений при генерализованных формах геморрагического васкулита, что значительно повышает эффективность фраксипаринотерапии. И, наконец, внедрение в клиническую практику фраксипарина является важным шагом на пути совершенствования антитромботической терапии геморрагического васкулита.

**ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ**

В клинику Кыргызского научного центра гематологии и кафедры гематологии и военно-полевой терапии Кыргызской государственной медицинской академии (КГМА) внедрены следующие методы диагностики и лечения:

- методика комплексного исследования гемостаза и иммунной системы у больных ГВ;

- методика сочетанного применения фраксипарина и сеансов ЛП при лечении больных ГВ;

Разработанные методики диагностики и терапии ГВ используются при обучении студентов старших курсов лечебного факультета КГМА и Кыргызско – Российского (Славянского) университета (КРСУ).

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Фраксипарин оказывает заметное корригирующее влияние на течение геморрагического васкулита и параметры гемостаза.
2. Фраксипарин менее травматичен для больных, более практичен, и удобен для медперсонала.
3. Для повышения результативности фраксипаринотерапии у больных с тяжелыми генерализованными формами геморрагического васкулита показано дополнительное применение сеансов лечебного плазмафереза.

**АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ.** Основные положения диссертации доложены на: IV-й, V-й Международной конференции студентов и молодых ученых “Актуальные вопросы современной медицины” (г. Бишкек, 1997; 1999); доложены и обсуждены на Ученом Совете КНЦГ (2000,2001); на совместном, межкафедральном заседании кафедры госпитальной терапии и КНЦГ (1999,2000); на Международной конференции гематологов «Кроветворение и окружающая среда» (г. Чолпон – Ата, 2000 г).

**ПУБЛИКАЦИИ.** По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 8 журнальных статей, 2 методические рекомендации.

**ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ.** Диссертация изложена на 120 страницах машинописи. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы с изложением результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 12 таблицами, 8 рисунками. Библиография включает 194 источника.

**СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования**

На базе отделения гематологии, в лаборатории биохимии и гемостаза КНЦГ и лаборатории иммунологии Национального центра кардиологии и терапии (НЦКиТ) при Минздраве Кыргызской Республики обследовано 87 больных с основными клиническими формами ГВ (кожный, суставной, абдоминальный, почечный синдромы заболевания). Среди них было 42 мужчины (48,3%) и 45 женщин (51,7%). По полу и возрасту больные распределены следующим образом (табл.1).

Нами проведено комплексное исследование наиболее чувствительных показателей основных механизмов гемостаза и иммунной системы у 87 больных ГВ, среди которых 16 чел (18,3%) подвергались исследованиям и в период повторного курса лечения. Для сравнения исходных данных по изучаемым параметрам обследовано 26 доноров (контрольная группа), из которых у 14 чел исследованы общеклинические данные и параметры гемостаза, а 12 - иммунная система.

выздоровление с исчезновением геморрагических высыпаний в среднем на 13,6 сутки и суставного синдрома с артралгией - на 6,8 сутки. А в группе больных, где проводилась фраксипаринотерапия без свежесзамороженной плазмы, из 10 чел с кожно-суставной формой ГВ у 9 (90%) зафиксировано выздоровление с прекращением артралгии с суставным синдромом на 5,3 сутки и кожного синдрома - на 11,4 сутки. Одновременно немаловажным морально-психологическим позитивным фактором для больных II группы по сравнению с больными I группы было всего лишь 1-2 кратное подкожное введение фраксипарина против 6-ти - кратной инъекции гепарина в сутки, переливания свежесзамороженной плазмы и существенная разгрузка медицинского персонала.

Терапия у больных с кожным, суставным, абдоминальным и почечным синдромами ГВ кроме базисной антикоагулянтной терапии включала у больных I группы в/венное капельное введение 200-300 мл свежесзамороженной плазмы (№2-3). Учитывая наличие у исследуемых всех основных клинических синдромов ГВ, данный компонент крови также 1-2 раза назначался в дозе 200-300 мл больным II группы.

Оценивая результаты лечения у больных с кожным, суставным, абдоминальным и почечным синдромами ГВ, можно заключить, что только у 40% больных II группы при выписке сохранялись рецидивирующие геморрагические высыпания против 58,3% пациентов I группы. Данным больным рекомендовано пройти повторные курсы стационарной терапии с использованием сеансов ЛП.

#### 2.0. Анализ клинических синдромов у больных геморрагическим васкулитом на фоне сравнительной комбинированной терапии гепарином и фраксипарином в сочетании с сеансами лечебного плазмафереза

24 чел составили III группу исследуемых, которые получали комбинированную терапию гепарина с сеансами ЛП. Из них у 11 чел (45,8%) наблюдались кожные, суставные и абдоминальные синдромы ГВ, у 13 пациентов (54,1%), дополнительно отмечались почечные проявления заболевания. 21 пациент представлял IV группу обследованных, находившихся на комплексной терапии фраксипарином и сеансами ЛП. Из них у 10 чел (47,6%) отмечались кожные, суставные и абдоминальные синдромы ГВ, а генерализованная форма ГВ регистрировалась у 11 (52,3%) больных ГВ.

Комбинированная терапия у больных III группы с кожным, суставным и абдоминальным синдромами ГВ включала в себя, кроме гепарина, 3 сеанса ЛП и в/венное капельное введение свежесзамороженной плазмы по 150-200 мл с частотой от 2 до 3 трансфузий. Комплексная терапия у аналогичных больных IV группы, состояла из фраксипарина и сеансов ЛП.

Как видно из рис. 1, анализ клинических проявлений у больных исследуемых групп показал, что комбинированное применение фраксипарина и сеансов ЛП при кожных, суставных и абдоминальных синдромах ГВ оказывает более существенное положительное влияние на клиническую картину заболевания, сокращая сроки регрессии клинических проявлений ГВ, по сравнению с аналогичными больными III группы.

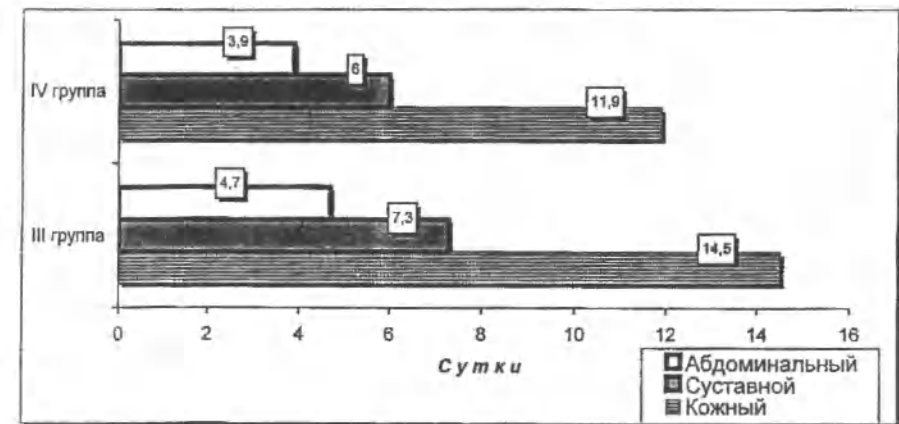


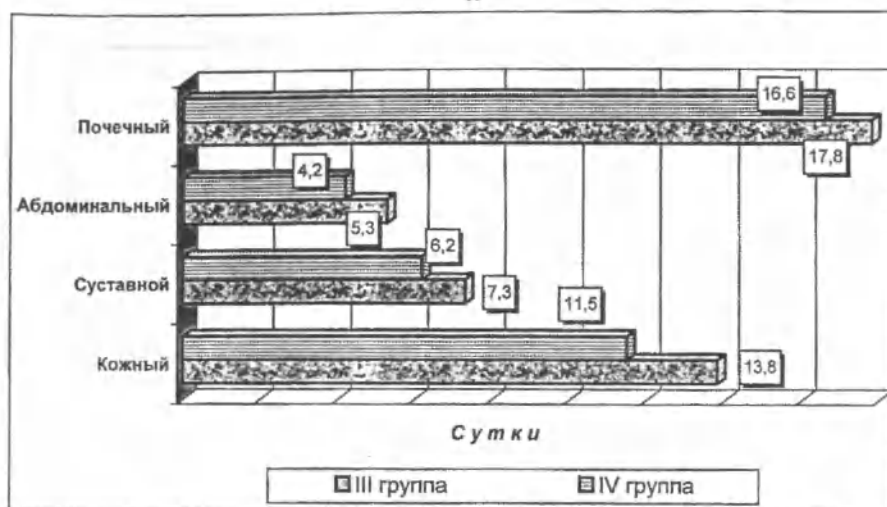
Рис.1. Продолжительность клинических синдромов у больных с кожным, суставным и абдоминальным синдромами геморрагического васкулита в процессе комбинированного лечения

В процессе проводимой сочетанной терапии больные III группы с генерализованной формой, наряду с сеансами ЛП (№3) и гепарина, параллельно получали свежесзамороженную плазму по 150-200 мл №2-3. В то же время лечение больных IV группы с генерализованной формой ГВ включало комбинацию фраксипарина и 3-х сеансов ЛП.

Из рис. 2 видно, что из 11 чел IV группы с генерализованной формой ГВ у 8 (72,7%) зарегистрирована полная клиническая ремиссия с уменьшением продолжительности кожного синдрома на 2,3 сутки, суставного и абдоминального синдромов - на 1,1 сутки со стабилизацией протеинурии на 1,2 сутки по сравнению с III группой больных, где клиническая ремиссия со стабилизацией показателей мочи достигнута у 9 (69,2%) исследуемых из 13 чел.

#### 3.0. Параметры системы гемостаза у больных геморрагическим васкулитом в процессе проводимой базисной терапии с применением гепарина и фраксипарина

При исследовании показателей гемостаза у пациентов I и II групп с кожным и суставным синдромами ГВ наблюдалась активация функциональных параметров тромбоцитов. У пациентов обеих групп по сравнению с контрольной группой одновременно отмечались признаки гиперкоагуляции по АПТВ ( $p < 0,05$ ) с укорочением протромбинового и тромбинового времени. Содержание фибриногена в крови не превышало нормальных значений. Паракоагуляционные тесты, такие как этаноловый и протаминсульфатный, у больных I и II групп оказались положительными, что указывает на наличие растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК). У больных обеих групп отмечалось снижение фибриноли-



**Рис.2. Продолжительность клинических синдромов у больных генерализованной формой геморрагического васкулита в процессе комбинированного лечения**

тической активности плазмы по спонтанной эуглобулиновой ( $p < 0,001$ ) и ХПа-зависимой эуглобулиновой фракциям ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными доноров. Снижение ПАТ на 17,4% ( $p < 0,05$ ) у пациентов I и 18,3% ( $p < 0,05$ ) у больных II групп по сравнению с данными доноров, видимо, связано с его расходом на нейтрализацию уровня тромбинемии.

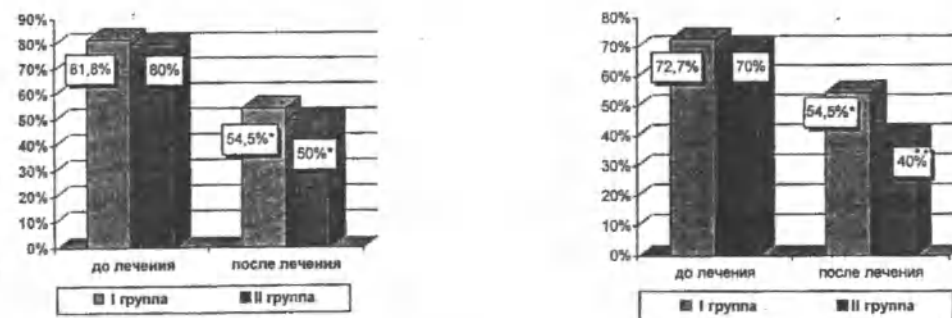
Как видно из табл.2, у больных I и II групп с генерализованной формой, отмечалось усиление функциональных способностей тромбоцитов и показателей свертывания крови с инактивацией системы фибринолиза. Из рис. 3 видно, что у 81,8% больных I группы оказались положительными протаминсульфатный и у 72,7% - этаноловый тесты, подтверждающие о наличии РФМК. Содержание РФМК в крови во II исследуемой группе регистрировалось положительными протаминсульфатным у 8 (80%) и этаноловым тестами у 7 (70%) больных. Отмечалась депрессия ПАТ по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, у наших пациентов ГВ выявлены признаки повышенного внутрисосудистого тромбо- и фибринообразования, что подтверждается усилением адгезивно - агрегационной способности тромбоцитов, высоким содержанием фибриногена, повышением уровня продуктов деградации фибриногена/фибрин (ПДФ), снижением ПАТ и фибринолитической активности крови. А параллельное возрастание уровня максимальной свертывающей активности плазмы, характеризующее общий коагуляционный потенциал крови, доказывает наличие гиперкоагуляционных сдвигов гемостаза.

В результате проведенной базисной антикоагулянтной терапии с использованием гепарина и фраксипарина у больных с кожным и суставным

синдромами ГВ восстановилась функциональная активность тромбоцитов. Положительная динамика в системе коагуляционных механизмов гемостаза проявлялась удлинением АПТВ, протромбинового и тромбинового времени. Величина ПАТ нормализовалась в обеих группах исследования, свидетельствуя об исчезновении признаков внутрисосудистой гиперкоагуляции. Ферментативная фибринолитическая активность плазмы улучшилась со снижением продуктов паракоагуляции.

Сравнительный анализ показателей гемостаза у больных генерализованной формой ГВ выявил (табл.2), что у больных обеих групп получена определенная стабилизация АПТВ ( $p < 0,05$ ), протромбинового ( $p < 0,01$ ) и тромбинового ( $p < 0,05$ ) времени. Однако, у 8 пациентов (72,7%) I группы и у 6 чел (60%) II группы адгезивная активность тромбоцитов оставалась высокой, свидетельствуя о неэффективности проводимой терапии. Ускоренная агрегационная способность тромбоцитов и повышенное содержание фибриногена также были у 7 чел (63,6%) I группы. Во II группе пациентов гиперфибриногемия и активная агрегация тромбоцитов регистрировались у 5 чел (50%). Как видно из рис.3, положительные паракоагуляционные тесты у больных I группы сохранялись у 6 чел (54,5%) по двум исследуемым параметрам с признаками депрессии системы фибринолиза и ПАТ. Во II группе пациентов у 5 чел (50%) протаминсульфатный и у 4 (40%) этаноловый тесты оставались положительными (рис.3). В данной группе исследования в 40% случаев регистрировались признаки депрессии ПАТ, инактивированные параметры по спонтанной эуглобулиновой фракции и у 3 чел (30%) - по ХПа-зависимой фракции фибринолиза.



**Рис. 3. Показатели РФМК у больных ГВ в процессе общепринятой терапии гепарином и фраксипарином. А - протамин-сульфатный тест; В - этаноловый тест \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$**

Таблица 2  
Динамика показателей гемостаза у больных генерализованной формой геморрагического васкулита на фоне сравнительной терапии

Обследованные группы	Показатели									
	Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	Адгезия тромбоцитов, %	Агрегация тромбоцитов, сек	АПТВ, сек	Протромбиновое время, сек	Тромбиновое время, сек	Фибриноген, г/л	Спонтан. зуглобулин, фибринолиз, мин	ХIIa-завис. зуглобулин, фибринолиз, мин	
Контрольная группа, n=14	258,78±14,305	34,21±0,826	17,71±0,518	34,64±0,874	13,57±0,358	14,50±0,291	3,07±0,130	201,78±4,362	8,50±0,343	
I группа, n=12	До	48,91±1,293***	12,50±0,583***	27,41±0,287*	11,00±0,246**	12,25±0,350*	4,47±0,108**	253,91±2,133*	12,75±0,217**	
	После	287,16±15,972	41,75±1,194*	15,66±0,855*	35,83±1,272*	14,50±0,484**	17,50±0,358**	3,75±0,182*	224,91±6,363***	10,75±0,371*
II группа, n=10	До	293,10±20,179	49,50±0,5***	13,00±0,447***	27,70±0,472*	11,00±0,333**	12,10±0,378*	4,54±0,090**	254,50±1,376**	12,60±0,4**
	После	282,40±13,331	41,30±0,775*	16,10±0,737*	38,70±0,597**	17±0,471**	18,80±0,416*	3,53±0,244**	216,8±7,189***	10,10±0,378**
III группа, n=13	До	280,46±16,875	50,46±0,616***	12,76±0,440***	26,07±0,366**	10,69±0,262**	11,38±0,367*	4,50±0,074**	259,15±0,979**	13,76±0,257**
	После	257,84±8,341	37,00±1,074***	20,15±0,932***	46,07±0,524**	19,69±0,346**	21,00±0,392**	3,03±0,191***	198,46±7,113***	9,15±0,355***
IV группа, n=11	До	311,18±15,495*	49,72±0,604***	12,36±0,472***	26,18±0,850**	10,63±0,363**	11,36±0,432*	4,45±0,084**	259,90±1,186**	13,81±0,295**
	После	257,27±13,751**	34,45±1,357***	20,09±1,004***	48,54±0,679**	20,72±0,383**	22,09±0,392**	2,70±0,223***	195,81±7,061***	9,00±0,301***

Примечание: \* - достоверность различия данных доноров и фоновых значений больных ( $p < 0,05$ )  
\*\* - достоверность различия показателей доноров и исходных данных больных ( $p < 0,01$ )  
\*\*\* - по сравнению с контрольной группой и исходным статистически достоверно ( $p < 0,001$ )

#### 4.0. Показатели гемостаза у больных геморрагическим васкулитом в процессе сравнительной комбинированной терапии гепарином, фраксипарином и сеансами лечебного плазмафереза

Изучение системы гемостаза у больных с кожным, суставным и абдоминальным синдромами ГВ выявило активацию адгезии и агрегации тромбоцитов. В исследуемых группах об активности свертывающих механизмов крови мы судили по укорочению АПТВ, протромбинового и тромбинового времени. Выявлялась гиперфибриногенемия. В III группе в 63,6% случаев определялся положительный протаминсульфатный и у 54,5% больных этаноловый тесты, указывающие на наличие фибриномономерных комплексов. В IV группе исследования у 70% пациентов по протаминсульфатному и 50% этаноловому тестам определялись продукты паракоагуляции. Снижение активности ПАТ на 25,4% ( $p < 0,001$ ) с нарушением фибринолитической системы у пациентов III группы по сравнению с донорами проявлялось удлинением спонтанной зуглобулиновой фракции на 20,4% ( $p < 0,001$ ) и XIIa-зависимой зуглобулиновой фракции на 35,5% ( $p < 0,001$ ). Депрессия ПАТ (25,7%,  $p < 0,001$ ) с истощением фибринолитической активности плазмы по спонтанной зуглобулиновой фракции у больных IV группы составляла 20,2% ( $p < 0,001$ ) и по XIIa-зависимой зуглобулиновой фракции 35,6% ( $p < 0,001$ ).

При изучении первичного гемостаза у больных III и IV групп с генерализованной формой ГВ адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов была повышена ( $p < 0,001$ ). Из табл.2 видно, что плазменные показатели активации свертывания крови в обеих группах регистрировались ускорением АПТВ, протромбинового и тромбинового времени. Как видно из рис.4, у 10 чел (76,9%) зафиксированы положительные протаминсульфатный и у 9 (69,2%) - этаноловый тесты в III группе. В IV группе пациентов данные показатели РФМК соответственно составляли 81,8% и 72,7%. Инактивация фибринолитической системы у больных III группы по спонтанной зуглобулиновой фракции была в пределах 22,1% ( $p < 0,01$ ) и XIIa-зависимой зуглобулиновой фракции - 38,2% ( $p < 0,01$ ). В IV группе больных инактивация соответствующих параметров фибринолиза составляла в пределах 22,3% ( $p < 0,01$ ) и 38,4% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с аналогичными данными доноров (табл.2). Величина ПАТ у больных III группы снизилась до 29,9% ( $p < 0,001$ ), а в IV группе исследования до 31,2% ( $p < 0,001$ ).

После проведенной комплексной терапии в обеих группах пациентов с кожным, суставным и абдоминальным синдромами ГВ с полной клинической картиной ремиссии восстановились функциональные показатели тромбоцитов и параметры вторичного гемостаза с элиминацией РФМК. Как видно из табл.2, в процессе комбинированной терапии у больных III и IV групп с генерализованной формой ГВ в изучаемых параметрах гемостаза III группе пациентов отмечено уменьшение адгезивной напряженности на 26,6% ( $p < 0,001$ ) и агрегации тромбоцитов на 36,6% ( $p < 0,001$ ). Инактивация усиленных параметров тромбоцитов у больных IV группы составила по данным фракциям 30,7% ( $p < 0,001$ ) и 38,4% ( $p < 0,001$ ).

Положительная динамика со стороны плазменных показателей гемостаза у больных исследуемых групп отмечалась уменьшением содержания фибриногена, увеличением продолжительности АПТВ, протромбинового и тромбинового времени с восстановлением фибринолитической активности крови (табл.2). Содержание ПАТ в III группе выросло на 25% ( $p < 0,01$ ) с уменьшением продуктов паракоагуляции по двум изучаемым параметрам до 15,3% ( $p < 0,0001$ ), соответственно (рис.4). Как видно из рис.4, в IV группе концентрация РФМК в крови уменьшилась по этаноловому тесту до 9% ( $p < 0,0001$ ) и протаминасульфатному - до 18,1% ( $p < 0,0001$ ) с активацией ПАТ на 29% ( $p < 0,01$ ). У 4 пациентов (из обеих групп) с частичным улучшением установлено некоторое уменьшение гиперкоагуляционной напряженности по исследуемым параметрам гемостаза.

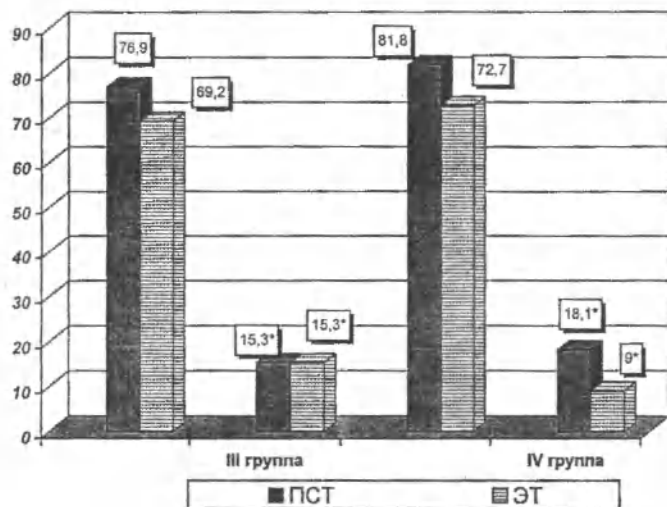


Рис.4. Динамика паракоагуляционных тестов у больных ГВ до и после комбинированного лечения \* -  $p < 0,0001$

Таким образом, включение фраксипарина и сеансов ЛП в комплекс лечебных мероприятий у больных с кожным, суставным и абдоминальным синдромами ГВ является патогенетически обоснованным и эффективным, позволяя получить более существенные сдвиги стабилизации и нормализации по основным параметрам гемостаза по сравнению с группой пациентов, получавших комплексную терапию гепарина с сеансами ЛП. Сравнительный анализ параметров гемостаза у пациентов с генерализованной формой ГВ показал, что комбинированная терапия фраксипарином в сочетании с сеансами ЛП является программой выбора.

#### 5.0. Показатели иммунной системы у больных геморрагическим васкулитом на фоне сравнительной терапии гепарином и фраксипарином

Иммунологические показатели больных ГВ оценивали с учетом клинической картины заболевания в динамике патологического процесса. Нами изучены IgA, IgM, IgG и ЦИК, наиболее чувствительные при данном заболевании.

У больных обеих групп с кожным и суставным синдромами ГВ исследования показали, что содержание IgA и IgM были в пределах нормальных значений. Параллельно выявлено увеличение IgG в пределах  $17,97 \pm 0,344$  г/л, что было на 30,6% ( $p < 0,001$ ) больше показателя контрольной группы в I группе пациентов. У больных II группы концентрация IgG было больше на 29,7% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными доноров. У пациентов с кожно-суставной формой зарегистрировано также нарастание количества ЦИК ( $p < 0,001$ ), что указывает на их участие в повреждении эндотелиальных клеток капилляров комплексами антиген-антитело.

Как видно из табл. 3, у больных с генерализованной формой ГВ исходное количество IgA в исследуемых группах превышало данные здоровой группы. Концентрация IgG в сыворотке крови в I группе пациентов было больше показателей контрольной группы на 35,6% ( $p < 0,001$ ). У пациентов II группы разница составила 36% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными доноров. У больных содержание ЦИК по сравнению с донорами в I группе пациентов было больше на 33% ( $p < 0,001$ ), а во II группе - на 33,6% ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у больных с кожным и суставным синдромами ГВ определяется активация гуморальной системы иммунитета, которая с прогрессированием заболевания проявляется нарастанием уровня сывороточных IgG и ЦИК, играющих ведущую роль в механизме развития данного заболевания. У пациентов с параллельными проявлениями абдоминального и почечного синдромов также наблюдалось повышение концентрации IgA.

После проведенной базисной антикоагулянтной гепарином — и фраксипаринотерапии у больных с кожным и суставным синдромами ГВ в иммунологических показателях намечалось улучшение в виде снижения содержания ЦИК и IgG. Анализ иммунологического статуса у больных с генерализованной формой ГВ показал (табл.3), что у пациентов получена определенная стабилизация по изучаемым параметрам в виде уменьшения содержания Ig и ЦИК. Однако у 6 больных I группы (50%) уровень всех иммуноглобулинов и содержание ЦИК оставались повышенными. В группе исследования, где в качестве базисной антикоагулянтной терапии применялся фраксипарин, зарегистрировано определенное улучшение изучаемых параметров иммунной системы. Но в то же время, у 4 (40%) больных содержание иммуноглобулинов и ЦИК в крови сохранялись высокими, свидетельствуя о недостаточной эффективности и полноценности использованной программы без параллельных сеансов ЛП.

#### 6.0. Иммунологическая характеристика больных геморрагическим васкулитом в процессе сравнительного комплексного лечения гепарином, фраксипарином и лечебным плазмаферезом

Таблица 3  
Сравнительные данные иммунного статуса у больных генерализованной формой геморрагического васкулита до и после лечения

Обследованные группы	Показатели				
	Ig A, г/л	Ig M, г/л	Ig G, г/л	ЦИК, мкг/мл	
Контрольная группа	3,15±0,214	1,59±0,134	12,47±0,708	972,08±49,088	
I группа	До	4,72±0,183*	2,09±0,167	19,37±0,349*	1451,91±39,566*
	После	4,14±0,182**	1,68±0,149	16,61±0,509***	1254,20±40,990**
III группа	До	4,77±0,095*	1,93±0,057	19,50±0,302*	1464,10±18,524*
	После	4,09±0,141**	1,50±0,124**	15,99±0,406***	1204,00±32,641***
II группа	До	4,80±0,041*	2,09±0,083	19,39±0,229*	1499,00±24,963*
	После	3,57±0,162*	1,49±0,122***	13,65±0,680*	1036,92±50,193*
IV группа	До	4,79±0,047*	1,92±0,063	19,51±0,206*	1488,90±23,604*
	После	3,21±0,228*	1,14±0,092***	13,60±0,720*	962,20±52,380*

Примечание: \* - достоверность различия с данными доноров и фоновых значений ( $p < 0,001$ )

\*\* - по сравнению с исходным статистически достоверно ( $p < 0,05$ )

\*\*\* - различие показателя по сравнению с исходным статистически достоверно ( $p < 0,01$ )

Изучение иммунологического статуса у больных с кожным, суставным и абдоминальным синдромами ГВ выявило активацию исследуемых параметров иммунной системы. Так, в отличие от пациентов с кожно-суставной формой болезни, у данных больных по сравнению с донорами выявлено увеличение концентрации IgA ( $p < 0,001$ ). Содержание IgG в III группе больных было выше на 32,3% ( $p < 0,001$ ), а концентрация ЦИК - на 30,9% ( $p < 0,001$ ). В IV группе пациентов аналогичные параметры иммунной системы составляли 33,7% ( $p < 0,001$ ) и 32,6% ( $p < 0,001$ ). У больных III и IV групп с генерализованной формой ГВ наблюдались высокие уровни IgA, IgG и ЦИК (табл.3).

Учитывая, что в патогенезе ГВ значительная роль принадлежит содержанию Ig и ЦИК, всем больным II и IV групп с кожным, суставным и абдоминальным синдромами ГВ параллельно с базисной антикоагулянтной терапией применялись сеансы ЛП. Уже после первой процедуры у них отмечалось значительное клиническое улучшение, купировались абдоминальные проявления, уменьшились высыпания на коже, отечность суставов, артралгии. После третьего сеанса исчезли клинические синдромы болезни с нормализацией содержания Ig и ЦИК в крови.

Анализ показателей иммунной системы в результате комбинированной терапии у больных генерализованной формой ГВ показал, что по всем исследуемым параметрам иммунологического статуса у пациентов получена положительная динамика, более выраженная у больных, получавших комплексную терапию фраксипарином в сочетании с сеансами ЛП (табл.3).

Таким образом, необходимо отметить, что использование разработанных программ по применению фраксипарина по сравнению с гепарином при кожно-суставной форме ГВ ведет к уменьшению сроков пребывания больных в клинике и временной нетрудоспособности на 2,2 койко-дня. Кроме того, оно способствует достижению благоприятного психологического климата для пациентов из-за большей практичности, меньшей травматичности, а также удобства для медперсонала, поэтому фраксипарин должен быть препаратом выбора при лечении больных с кожным и суставным синдромами ГВ. Значительное повышение эффективности лечения в наших наблюдениях при комбинированном применении антикоагулянтов с сеансами ЛП является наиболее весомым фактором в пользу перспективности принципа экстракорпоральной иммунной коррекции.

В заключение следует отметить, что предложенная нами комбинированная терапия фраксипарином с сеансами ЛП у больных с кожным, суставным, абдоминальным синдромами и генерализованной формой ГВ способствует заметному повышению качества терапии и подтверждается результатами исследования клинической картины, показателей гемостаза и иммунной системы.

## ВЫВОДЫ

1. Включение низкомолекулярного гепарина (фраксипарина) в комплексную терапию больных с кожным и суставным синдромами геморрагического васкулита способствует регрессии клинических синдромов и позволяет избежать дополнительного назначения свежезамороженной плазмы.



2. Комбинированное лечение тяжелых генерализованных форм геморрагического васкулита с применением фраксипарина и сеансов лечебного плазмафереза помогает сравнительно быстрому исчезновению основных клинических синдромов и сокращению сроков пребывания больных в клинике.
3. Сочетанное лечение тяжелых форм геморрагического васкулита фраксипарином и сеансами лечебного плазмафереза позволяет добиться нормализации показателей гемостаза и иммунной системы.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Фраксипарин в связи с продолжительной антитромботической эффективностью и практичностью в использовании является препаратом выбора при лечении больных геморрагическим васкулитом.
2. При лечении тяжелых генерализованных форм геморрагического васкулита показано сочетание фраксипарина с сеансами лечебного плазмафереза.
3. С целью оценки тяжести течения и эффективности проводимой терапии геморрагического васкулита рекомендуется динамическое исследование показателей гемостаза и иммунной системы.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

##### Статьи:

1. Состояние иммунной системы у больных геморрагическим васкулитом в процессе лечения сеансами лечебного плазмафереза. //В кн.: Роль науки в высшем образовании и актуальные проблемы практической медицины. – Бишкек, 1999. – С. 303- 308 (Соавт.: Турсунбаев М.С., Макарова Т.А.).
2. Эффективность низкомолекулярного гепарина при геморрагическом васкулите. //В кн.: Роль науки в высшем образовании и актуальные проблемы практической медицины. Бишкек, 1999. – С. 308- 313 (Соавт.: Раимжанов А.Р.).
3. Основные механизмы и методы исследования системы гемостаза. //Центрально- Азиатский медицинский журнал. – 1999. – Том V, №6. – С. 430 – 434 (Соавт.: Турсунбаев М.С., Макарова Т.А.).
4. Эффективность фраксипарина при геморрагическом васкулите. //Центрально- Азиатский медицинский журнал. – 1999. – Том V, №6. – С. 418 – 422 (Соавт.: Раимжанов А.Р.).
5. Клиническая картина и показатели системы гемостаза у больных геморрагическим васкулитом в процессе комбинированной терапии, включая сеансы лечебного плазмафереза. //Центрально- Азиатский медицинский журнал. – 1999. – Том V, №6. – С. 346 – 349 (Соавт.: Раимжанов А.Р., Макарова Т.А.).
6. Состояние системы гемостаза при геморрагическом васкулите. //Наука и новые технологии. – 2000. – №1. – С. 49- 56 (Соавт.: Турсунбаев М.С.).

7. Состояние фибринолитической системы гемостаза у больных геморрагическим васкулитом в процессе лечения сеансами лечебного плазмафереза и низкомолекулярным гепарином. //Наука и новые технологии. – 2000. – №3. – С. 43 – 47.
8. Особенности клинической картины и системы гемостаза у больных геморрагическим васкулитом в процессе лечения низкомолекулярным гепарином. //Мат. междунар. конф.: Кроветворение и окружающая среда. – Бишкек, 2000. – С. 142-148.
9. Клиника и состояние системы гемостаза у больных геморрагическим васкулитом в процессе комбинированного лечения фраксипарином и сеансами лечебного плазмафереза // Наука и новые технологии. – 2002. – (в печати). (Соавт.: Раимжанов А.Р.).

##### Методические рекомендации:

1. Новые методы лечения больных геморрагическим васкулитом. //Методические рекомендации для врачей. – Бишкек, 2000. – 19 С. (Соавт.: Раимжанов А.Р., Ким С.И., Календеров А.К., Маматов С.М., Турсунбаев М.С.).
2. Алгоритм диагностики и клиническая интерпретация нарушений гемостаза. //Методические рекомендации для врачей. – Бишкек. – 2000. – 26 С. (Соавт.: Раимжанов А.Р., Турсунбаев М.С., Маматов С.М., Календеров А.К., Макарова Т.А.).

##### Тезисы:

1. Изучение системы гемостаза до и после комплексной терапии, включая сеансы лечебного плазмафереза у больных геморрагическим васкулитом. Кирова Т.А., Джакыпбаев О.А. //Тез. докл. IV-й Международной конференции студентов и молодых ученых. – Бишкек, 1997. – С. 375- 376.
2. Динамика показателей функционального состояния почек при лечебном плазмаферезе у больных геморрагическим васкулитом. Адашбаев А.М., Кирова Т.В., Джакыпбаев О.А. //Тез. докл. IV-й Международной конференции студентов и молодых ученых. – Бишкек, 1997. – С. 353.
3. Применение фраксипарина при геморрагическом васкулите. Зубенко Ю.И., Джакыпбаев О.А. //Тез. докл. V-й Международной конференции студентов и молодых ученых стран Центральной Азии, Казахстана и России. – Бишкек, 1999. – С. 35.

## АННОТАЦИЯ

диссертации Джакыпбаева О.А. на тему

«Клиническая картина, показатели гемостаза и иммунной системы у больных геморрагическим васкулитом в процессе комбинированного лечения низкомолекулярным гепарином и сеансами лечебного плазмафереза» 14.00.05 – внутренние болезни, 14.00.29 – гематология и переливание крови.

В настоящей работе изучена динамика клинических синдромов, параметров гемостаза и иммунной системы у 87 больных геморрагическим васкулитом в процессе комбинированного лечения низкомолекулярным гепарином и сеансами лечебного плазмафереза. В результате полученных данных, оценены варианты течения различных клинических форм и особенности нарушения лабораторных показателей.

Сравнительный анализ клиники у больных с кожно-суставными синдромами геморрагического васкулита показал, что в результате применения фраксипарина у больных получена полная клиническая ремиссия с сокращением сроков пребывания больных в стационаре на 2,2 сутки по сравнению с аналогичными больными, лечеными гепарином.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности комбинированного применения низкомолекулярного гепарина и сеансов лечебного плазмафереза при лечении тяжелых генерализованных форм геморрагического васкулита.

При изучении гемостаза выявлены признаки повышенного внутрисосудистого тромбо – и фибринообразования, что подтверждается усилением функциональных способностей тромбоцитов и свертывающего потенциала крови, высоким содержанием фибриногена, повышением уровня продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), снижением ПАТ и фибринолитической активности крови, свидетельствующие о наличии гиперкоагуляционного синдрома.

Установлена активация иммунной системы, которая проявлялась у наших больных, особенно с тяжелой генерализованной формой повышением уровня сывороточных иммуноглобулинов и ЦИК, являющихся одним из важных пусковых звеньев иммунологического статуса организма. Последние играют глобальную роль в механизме развития геморрагического васкулита.

Анализ показателей гемостаза и иммунной системы у больных с кожным, суставным, абдоминальным синдромами и генерализованной формой геморрагического васкулита свидетельствует о том, что комбинированное лечение фраксипарином и сеансами лечебного плазмафереза является обоснованным и способствует улучшению и восстановлению нарушенных механизмов гемостаза и иммунной системы.

О.А. Джакыпбаевдин «Кап тамырдын кызамыгы оорулууларынын томонку тыгыздыктагы гепарин жана плазмаферез дарылоосунун айкалышынын журушундогу клиникалык белгилери, гемостаз жана иммунология системаларынын корсоткучтору» 14.00.04 - ички оорулар, 14.00.29 - гематология жана кан кую адистиктери боюнча жактала турган диссертациясынын

## КОРУТУНДУСУ

Бул илимий иште, кап тамырдын кызамыгы ооруусу менен жапа чеккен 87 адамдын томонку тыгыздыктагы гепарин дарысынын жана плазмаферез дарылоосунун негизиндеги клиникалык белгилеринин, гемостаз жана иммунология системаларынын озгоруулору аныкталды. Изилдоолордун жыйынтыктарынын негизинде оорунун клиникалык турлорунун журушу жана лабораториялык корсоткучтордун озгочолуктору бааланды.

Гепаринге салыштырмалуу, фраксипаринди коолдонунун жыйынтыктары кап тамырдын кызамыгы оорусунун теридеги жана муундагы белгилери менен жабыр тарткан оорулуулардын клиникасынын толук жоюлушуна, стационардагы дарылоонун убактысы 2,2 суткага кыскарышына алып келерин корсотту.

Кан тамырдын кызамыгы оорусунун оор, эн оор турлорундо томонку тыгыздыктагы гепарин жана плазмаферез дарылоосунун айкалышынын натыйжалуулугуна алынган жыйынтыктар кубо боло алышат.

Гемостаз системасын текшеруу кан тамырдын ичиндеги кандын уюшу – жана фибриндин кобойушунун белгилерин корсотту, аларды тромбоциттердин жана кандын уюлушунун белгилеринин кучошу, фибриногендин, фибриноген/фибрин ыдырапынын корсоткучторунун кобойушу, плазмадагы антитромбиндин (ПАТ) жана кандын фибринолиз системасынын азайышы менен далилдеди, гиперкоагуляция синдромунун пайда болушу менен куболду.

Кан тамырдын кызамыгы оорусунун эн негизги озгун тузгон организмдин иммунология статусу биздин оорулууларда айрыкча оор, эн оор турлорундо кандын суюктугундагы иммуноглобулиндердин, иммундук комплекстердин жогорулашы менен далилделген иммунология системасынын кучошу менен аныкталды.

Кан тамырдын кызамыгы оорусунун теридеги, муундагы, ичтеги белгилери жана эн оор турлору менен жабыр тарткан адамдардын гемостаз жана иммунология системаларынын корсоткучтору фраксипарин жана плазмаферез дарылоосунун айкалышынын негиздуулугун жана он таасирдуулугун ушул корсоткучтордун ололушу жана ордуна келиши механизмдери менен корсотто алды.

**SUMMARY**

**of the tesis of O. A. Djakyptaev on the theme "Clinical picture, the indices of hemostasis and immune system in patients with hemorrhagic vasculitis in the process of combined therapy with low molecular heparin and sessions of therapeutical plasmapheresis" 14.00.05 – internal diseases, 14.00.29 – hematology and hemotransfusion**

In this study dynamics of clinical syndromes, the indices of hemostasis and immune system were investigated in 87 patients with hemorrhagic vasculitis in the process of combined therapy with low molecular heparin and sessions of therapeutical plasmapheresis. As a result, variants of course of different clinical forms and features of laboratory data disorders were estimated.

Comparative analysis of clinical picture in patients with dermatoarticular syndromes of hemorrhagic vasculitis has revealed that administration of fraxiparin in patients resulted in complete clinical remission with a decrease of patient's stay length in hospital by 2,2 days as compared to the patients treated with heparin.

Data obtained have demonstrated an efficacy of combined administration of low molecular heparin and sessions of therapeutical plasmapheresis in treatment of severe, generalized forms of hemorrhagic vasculitis.

Study of hemostasis has revealed the signs of increased intravascular thrombo- and fibrinofornation that was confirmed by intensification of platelet functional abilities and blood coagulation potential, high levels of fibrinogen and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP), a reduction of PAT and blood fibrinolytic activity being an evidence of hypercoagulation syndrome.

Activation of immune system found in patients with hemorrhagic vasculitis, especially with severe, generalized form, has been manifested by an increase of serum immunoglobulins and CIC that is one of the important trigger links of immunologic status having a crucial significance in the mechanism of development of hemorrhagic vasculitis.

Analysis of the indices of hemostasis and immune system in patients with dermal, articular, abdominal syndromes and generalized form of hemorrhagic vasculitis has demonstrated that combined therapy with fraxiparin and sessions of therapeutical plasmapheresis is grounded and has a positive effect permitting to improve the indices and to restore the disordered mechanisms of hemostasis and immune system.

**Тираж 100 экз. Объем 1,4 п.л. Формат 60x84/16**  
**Отпечатано в типографии Ч.П. «Абыкеева А.Э.»**  
г.Бишкек, ул.Абдумомунова, 193, к. 12