

На правах рукописи

Левшин Николай Юрьевич

**ВЛИЯНИЕ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ  
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ И ЦИТОСТАТИКАМИ  
НА СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНО-СОСУДИСТОГО ГЕМОСТАЗА  
У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

**14.00.39 - Ревматология**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Ярославль - 2005**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Научный руководитель - доктор медицинских наук,  
профессор ШИЛКИНА Наталия Петровна

Официальные оппоненты - доктор медицинских наук,  
профессор БОКАРЕВ Игорь Николаевич

- доктор медицинских наук,  
профессор ХРУСТАЛЕВ Олег Анатольевич

Ведущая организация - институт ревматологии РАМН

Защита состоится «19» мая 2005 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.119.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации» по адресу: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Автореферат разослан «16» апреля 2005 г.\*

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Зотов А.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Системная красная волчанка - заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, которое приводит к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого может быть повреждение практически любых тканей организма. (М.М.Иванова, 1995, 2003; В.А.Насонова, Е.Л. Насонов, 2003; W.W.Bolten, 2004). Эндотелий сосудов является одним из основных органов-мишеней иммунной агрессии при СКВ (К.В.Саложин, 1992; Э.С.Мач, 2003; Jurd K.M., 1996). Спектр сосудистых повреждений может колебаться от острой окклюзии до некротических изменений сосудистой стенки с развитием синдрома ДВС (Е.Л.Насонов и соавт., 1999,2004).

Синдром гиперкоагуляции и геморрагический синдром занимают одно из ведущих мест, могут быть начальным и даже единственным проявлением СКВ, а также явиться причиной смерти больных (А.В.Аршинов, 2000; G.Riemekasten, 2003). Активация тромбоцитов антитромбоцитарными антителами, иммунными комплексами, биологически активными веществами с последующим развитием каскада тромбоцитарных реакций также играет важную роль в развитии нарушения микроциркуляции, микротромбирования, ишемии и повреждения тканей (З.С.Баркаган, 2001; В.Ф.Becker, 2000; J.D.Pearson, 2000).

Взаимодействие активированных тромбоцитов с эндотелием является одной из причин приобретения интимой сосудов протромботических свойств, что создаёт порочный круг, приводящий к прогрессирующим сосудистым нарушениям (Г.Н.Петрухина, 2003; G.Stephens, 2005). Клинически это проявляется синдромом трофических расстройств, ишемическим синдромом, вовлечением слизистых оболочек, поражением вен, органными изменениями, а также геморрагическим синдромом (И.Н.Бокарев, 2000).

Вместе с тем, проводимая терапия СКВ, включающая методы интенсивной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками, наряду с выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами, позволяющими добиться значительного улучшения состояния больных и улучшения их жизненного прогноза, способна оказывать влияние также и на гемостаз (С.К.Соловьев, 1999; Н.Ф.Сорока, 2000), однако характер этого влияния неоднозначен. Существуют данные, что применение ГКС приводит к усилению потребления и активации ряда факторов свертывания, снижению

синтеза сосудистой стенкой простациклина, усилению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (А.П. Ребров, О.В.Инамова, 2004), а применение цитостатиков вызывает снижение фибринолитической активности плазмы, активности антикоагулянтов, угнетение тромбоцитопоза, повреждение эндотелия (И.Н.Бокарев, 2004; P.Cerkovsky, 1995). Вместе с тем, ГКС обладают мембраностабилизирующим действием, ингибируют синтез и секрецию медиаторов и индукторов воспаления, обладающих протромботическим действием (П.П.Голиков, 2002). В ряде работ отмечена нормализация коагуляционных тестов при лечении ГКС (O.Ayoub, 1999). Циклофосфан также действует на клетки-медиаторы сосудистого повреждения, а его протромботическое действие подтверждено не всеми исследователями (И.Н.Бокарев,2004).

Таким образом, широкое применение ГКС и ЦФ, в частности, методов интенсивной терапии, в лечении СКВ оказывает влияние на систему свертывания крови. Однако на сегодняшний день отсутствует комплексная оценка влияния пульс-терапии на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Проведение такой оценки позволит выявлять и предупреждать возможные тромботические или тромбгеморрагические нарушения, которые индуцируются или усугубляются пульс-терапией, и тем самым повысить эффективность лечения больных СКВ.

### **Цель исследования**

Выявить особенности изменения параметров тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и вазоактивных аминов у больных СКВ, оценить динамику их изменения на фоне различных программ пульс-терапии мегадозами ГКС и ЦФ, определить связь данных параметров с активностью и клинической картиной системной красной волчанки.

### **Задачи исследования**

1. Оценить параметры тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных СКВ до проведения пульс-терапии мега-дозами ГКС и ЦФ и после нее.
2. Определить концентрацию антигена фактора фон Виллебранда (ФВ:Аг) в плазме крови больных СКВ и динамику ее изменения под влиянием различных программ интенсивной терапии ГКС и ЦФ.
3. Изучить содержание вазоактивных аминов в плазме крови больных СКВ до пульс-терапии и после ее проведения.
4. Оценить взаимосвязь между клиническими проявлениями СКВ, показателями активности по шкалам SLAM, SLEDAI, ECLAM и гемостазиологическими показателями на фоне применения пульс-терапии ГКС и ЦФ.

5. Провести сравнительный анализ влияния различных программ пульс-терапии на показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и вазоактивных аминов у больных СКВ.
6. Оценить риск развития побочных явлений со стороны системы первичного гемостаза у больных СКВ в зависимости от схемы проводимой интенсивной терапии.

### **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка динамики показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных СКВ до проведения пульс-терапии мегадозами ГКС и ЦФ, на фоне ее проведения и после нее. Изучены особенности изменения состояния тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и системы вазоактивных аминов под влиянием различных схем пульс-терапии. Доказано наличие у больных СКВ значительных нарушений в этих системах до проведения интенсивной терапии, что выражалось в повышении спонтанной и индуцированной ристоцетином агрегации тромбоцитов, снижением их агрегации с коллагеном, повышением концентрации в плазме ФВ:Аг. Данные нарушения сопровождались изменением регуляции системы вазоактивных аминов, усугубляющим расстройство на микроциркуляторном уровне и поддерживающим дальнейшее напряжение свертывающей системы. Установлено влияние различных схем пульс-терапии мегадозами ГКС и ЦФ на первичный гемостаз и систему вазоактивных аминов, которое выражается в снижении активности процессов тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза и секреции биологически активных веществ у больных СКВ через 10 дней после проведения пульс-терапии, не достигающем, однако, нормальных значений.

Разработка в настоящем исследовании комплексного подхода к диагностике нарушений гемостаза, а также динамическая оценка его изменений под влиянием интенсивной терапии ГКС и ЦФ, позволяет осуществить дифференцированную тактику лечения данной патологии, предупредить развитие осложнений как самого заболевания, так и проводимой терапии.

### **Практическая значимость**

Проведенное исследование показало наличие у больных СКВ активации тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, что позволяет рекомендовать определение значений спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, концентрации ФВ:Аг в плазме у больных СКВ с целью выявления факторов риска и профилактики сосудистых и тромботических осложнений самого заболевания и интенсивного лечения. Проведение различных методик пульс-терапии ГКС и ЦФ вызывает изменения в показателях тромбоцитарно-

сосудистого гемостаза, что требует их динамического контроля для своевременной коррекции выявляемых нарушений и адекватного выбора схемы пульс-терапии. С целью предотвращения тромботических осложнений системной красной волчанки при проведении интенсивной терапии целесообразно включать в схему лечения больных дезагреганты под динамическим контролем показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных СКВ в период обострения заболевания наблюдается активация тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, сопровождающаяся повышением концентрации в плазме vasoактивных аминов (серотонина, гистамина, адреналина), поддерживающим напряжением свертывающей системы крови.

2. Повышение уровня спонтанной агрегации тромбоцитов, их агрегации с ристоцетином, АДФ, уменьшение агрегации с коллагеном, повышение уровня ФВ:Аг и vasoактивных аминов в плазме крови коррелирует с активностью СКВ.

3. Проведение различных схем пульс-терапии СКВ приводит к снижению повышенных показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и уровня vasoактивных аминов в плазме крови, но не достигающему нормальных значений, что требует дополнительной коррекции.

4. Интенсивная терапия СКВ мегадозами глюкокортикостероидов и циклофосфана способна оказывать собственное активирующее действие на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации представлены на 7-й национальной конференции "Новое в изучении патогенеза, диагностике, профилактике и лечении патологии гемостаза" (Москва, 2002), на 8-й национальной конференции "Новое в изучении патогенеза, диагностике, профилактике и лечении патологии гемостаза" (Москва, 2003), на международной конференции «Гемореология и микроциркуляция» (Ярославль, 2003), на научной конференции «Неврологические аспекты системных ревматических заболеваний» (Ярославль, 2004), на Международном конгрессе "Тромбоз, гемостаз, патология сосудов" (С.-Петербург, 2004), на 2 Всероссийской научной конференции • "Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии" (Москва, 2005).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 11 в центральной печати.

Внедрение результатов исследования в практику

Методы исследования тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и определение концентрации vasoактивных аминов внедрены в работу терапевтического отделения муниципальной клинической больницы № 8 г. Ярославля.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Клиническая характеристика больных и методы исследования», трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы включает 77 отечественных и 201 зарубежный источник. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 7 рисунками.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**В** исследование включены 98 больных СКВ, находящихся на диспансерном наблюдении на кафедре пропедевтики внутренних болезней с 1990 года. Была отобрана группа больных с неэффективностью стандартной терапии, высокой активностью процесса для использования схем пульс-терапии с применением ГКС и иммуносупрессантов цитостатического действия.

Критерии включения в исследуемые группы для проведения пульс-терапии:

1. Наличие лихорадки, артрита, серозита, гематологических нарушений, волчаночного нефрита, поражения нервной системы, генерализованного васкулита.

2. Высокая активность СКВ по индексам SLEDAI (>25 баллов), SLAM (>20 баллов), ECLAM (>7баллов).

3. Неэффективность стандартной терапии.

Критерии исключения из исследования:

1. Неконтролируемая артериальная гипертензия.

2. Наличие тяжелых интеркуррентных инфекций

3. Применение высоких доз дезагрегантов.

Вышеуказанным критериям соответствовали 60 больных системной красной волчанкой, контрольную группу составили 40 здоровых доноров

Все больные, вошедшие в группы исследования, на момент поступления в клинику (перед началом интенсивной терапии) получали преднизолон в дозе 10-20 мг/сутки, а также поддерживающие дозы дезагрегантов (трентал 100мг 3 раза в сутки), НПВП (диклофенак 25мг 3 раза в сутки). Доза НПВП и

дезагрегантов не изменялась в ходе пульс-терапии и в течение 10 дней после нее, в дальнейшем больным с повышенными показателями тромбоцитарно-сосудистого гемостаза дезагреганты назначались внутривенно.

Характеристика пациентов по полу, возрасту, давности заболевания представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Распределение больных СКВ по полу, возрасту и давности заболевания**

	Число в группах	Возраст, годы (M±m)	Давность заболевания, (годы) (M±m)	Пол	
				Мужчины Абс. (%)	Женщины Абс. (%)
Системная красная волчанка	60	43,1± 1,7	11,2 ± 1,5	1 (1,7%)	59 (98,3%)
Доноры	40	40,2±1,2		1 (2,5%)	39 (97,5%)

Средний возраст больных СКВ составил 43,1±1,7 года, длительность заболевания - 11,2 ± 1,5года, преобладали женщины (98,3%).

Диагноз СКВ был поставлен согласно критериям APA (E.M. Tan, 1982). Активность заболевания оценивалась по индексам SLAM (M.H.Liang, 1988), SLEDAI (C.Bombardier, 1992) и ECLAM (C.Vitali, 1992).

Среди наблюдаемых больных острое течение имело место у 10 (16%), подострое у 29 (48%), хроническое у 21 (36%) пациента. У 92% больных отмечена высокая активность СКВ, у 8% - умеренная степень активности. Средний счет по индексам SLAM составил 22,4±0,4 балла, SLEDAI - 28,4±0,5 баллов, ECLAM - 7,3±0,2 балла.

Доминирующими в клинической картине СКВ являлись суставной синдром (преимущественно по типу артралгий) - у 83,3% больных, эритематозное поражение кожи - в 56,7% случаев, лихорадка выше 37,5°C - у 40% больных, поражение почек - у 71% больных, проявления васкулита, такие как livedo reticularis, синдром Рейно, трофические язвы кожи, слизистых, капилляриты - у 46,7%, поражение центральной нервной системы (преимущественно мигренозные боли, аффективные расстройства) - у 58,3%, полинейропатия - у 20% больных, причем патология нервной системы в 55% случаев сочеталась с поражением почек и васкулитом.

Среди поражения почек большую часть составил люпус-нефрит без нефротического синдрома - 28 (46,7%) больных, нефротический синдром диагностирован у 10 (16,7%) больных, ХПН - у 5 (8,3%) пациентов.



Вовлечение в патологический процесс серозных оболочек диагностировано у 7 больных (11,7%): у 3 перикардит, у 4 плеврит. У 2 больных имел место пневмонит.

Геморрагические проявления СКВ (петехии, экхимозы) встречались у 11,7% больных, у 7% больных диагностированы тромбофлебиты, у 11,7% больных тромбозы отмечены в анамнезе. Повышение СОЭ и LE-клетки наблюдались у большей части больных (70% и 48,3% соответственно), анемия - у 23,3%, тромбоцитопения у 16,7%. Повышенный титр а-нДНК, повышение показателей аКЛ IgM и аКЛ IgG зарегистрировано у 65%, 10% и 13,3% страдающих СКВ соответственно.

Все больные СКВ были разделены на 2 группы в зависимости от метода проведения пульс-терапии. В первой группе проводилась трехдневная пульс-терапия 6-метилпреднизолоном по 1000 мг в сутки внутривенно капельно за 35-40 минут, во второй группе к 6-метилпреднизолону добавлялось 1000 мг циклофосфана во второй день проведения пульс-терапии.

В обе группы было включено по 30 больных СКВ, сравнительная клиническая характеристика групп до начала пульс-терапии приведена в таблице 2.

Таблица 2

**Сравнительная клиническая характеристика групп больных СКВ до пульс-терапии**

Клинический признак	Группы больных			
	I (n=30)		II (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Лихорадка	10	33	14	47
Суставной синдром	26	87	24	80
Поражение кожи, слизистых оболочек	15	50	19	63
Люпус-нефрит	16	53	27	90
Поражение нервной системы	11	37	24	80
Васкулит	10	33	18	60
Серозиты	4	13	3	10
Лимфаденопатия	3	10	4	13
Тромбоцитопения	7	23	3	10
Анемия	10	33	4	13
Лейкопения	5	17	2	7
СОЭ>15 мм/час	20	67	22	73

## **II. 2. Методы исследования**

### **II.2.1. Исследование агрегационной функции тромбоцитов**

Исследование агрегационной функции тромбоцитов проводилось *in vitro* с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов BIOALA-230LA по методу Von G.V.R. в модификации Габбасова и соавт. (1989г.), основанном на регистрации изменений светопропускания богатой тромбоцитами плазмы. Анализ изменения показателей осуществлялся автоматически с помощью прилагаемой коммерческой программы AGGR версии 2.20 на IBM-486 под MS-Windows-95. По кривой светопропускания проводилось исследование спонтанной агрегации тромбоцитов, а также исследование агрегации тромбоцитов с индукторами агрегации: ристоцетином, аденозин-5'-дифосфатом (АДФ), коллагеном производства SIGMA, США.

### **II.2.2. Биохимические исследования**

**II.2.2.1. Определение показателей вазоактивных аминов.** Производилось на спектрофлуориметре «Hitachi MPF-4» (Япония). Совместное определение содержания гистамина и серотонина в крови проводилось методом, основанном на изменении флуоресценции продуктов конденсации гистамина с ортофталевым альдегидом (ОФА), а серотонина - с нингидрином по методике Л. Я. Прошиной. Для очистки и выделения использовалась способность этих соединений при щелочных рН переходить в органическую фазу, а при кислых в водную. Флуоресценция гистамина измерялась при длине волны 470 нм, при возбуждении светом с длиной волны 365 нм, серотонина - при 490 и 365 нм соответственно. Ориентируясь на интенсивность свечения стандартных проб, производился расчет показателей в мкг/мл. Содержание вазоактивных аминов определяли в плазме.

Для приготовления стандартных проб использовали гистаминдигидрохлорид фирмы «Fluka» (Швейцария) и серотонинкреатинсульфат фирмы «Reanal» (Венгрия).

### **II.2.2.2. Определение катехоламинов (норадреналина и адреналина)**

Метод основан на окислении йодом адреналина и норадреналина с образованием флуоресцирующих продуктов - адренолютина и норадренолютина. Флуоресценция измерялась при длине волны 520 нм при возбуждении светом с длиной волны 360 нм. Расчет проводился по калибровочным графикам.

### **II.2.Э. Иммунологические исследования**

**II.2.3.1. Определение концентрации антигена фактора фон Виллебранда.** Определение концентрации ФВ:Аг в сыворотке крови

проводилось с помощью твердофазного иммуоферментного метода с использованием коммерческих реактивов DAKO (Дания) и международных стандартов (NIBSC, Англия).

**П.2.3.2. Определение антител к нативной ДНК.** Анти-ДНК выявляли методом твердофазного ИФА с использованием коммерческих наборов производства Sigma Chemical (США), кат. No SIA 403-A согласно инструкции производителя. Верхней границей нормы являлись показатели 300 МЕ/мл.

**П.2.3.3. Определение антител к кардиолипину, аКЛ** изотипов IgG и IgM определяли методом твердофазного ИФА. Для стандартизации использовались негативные и позитивные сыворотки. Результаты выражались в международных единицах концентрации MPL и GPL. В качестве верхней границы нормы был принят уровень 25 GPL, 16 MPL, что соответствует M+5a от значения доноров (7,9+3,3 GPL и 4,18 MPL). Значения аКЛ в пределах 26-41 GPL или 17-23 MPL считались низко, 42-90 GPL и 24-50 MPL - умеренно и более 90 GPL и 50 MPL - высоко положительными.

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета «STATISTICA» версии 6.0 на персональном компьютере Pentium-3. При создании базы данных и вычислении параметров описательной статистики использован табличный процессор MS Excell 2000. Определение параметров распределения проводилось с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. Непрерывные переменные определялись в виде дискриптивного анализа и представлены в виде  $M \pm m$  (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, определения зависимостей между переменными использовались параметрические и непараметрические критерии, в том числе t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, непараметрический критерий Вилкоксона, корреляционный анализ проводился с соблюдением принципов и требований к статистической обработке материала в биологических и медицинских исследованиях.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В результате проведенного исследования можно отметить значительные исходные нарушения ряда показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и состояния системы вазоактивных аминов у больных СКВ по сравнению с группой контроля. Результаты представлены в таблице 3.

Прежде всего, следует отметить исходное повышение спонтанной агрегации тромбоцитов, агрегации тромбоцитов с ристоцетином, повышение

содержания в плазме анигена фактора фон Виллебранда, снижение агрегации тромбоцитов с коллагеном.

Таблица 3

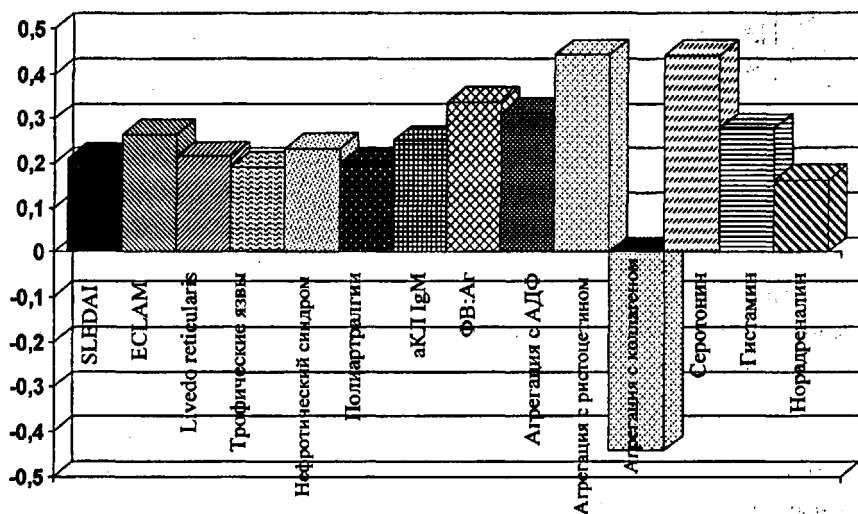
**Гемостазиологические, иммунологические и биохимические показатели у больных системной красной волчанкой до начала пульс-терапии (M±t)**

№	Показатель	Больные СКВ (n=60)	Контроль (n=40)	Р
1	Спонтанная агрегация, %	1,30 ± 0,10	0,41 ± 0,03	< 0,01
2	Агрегация с ристоцетином, %	69,45 ± 3,44	52,07 ± 0,62	< 0,01
3	Агрегация с АДФ, %	59,17 ± 3,32	52,83 ± 0,84	> 0,05
4	Агрегация с коллагеном, %	34,76 ± 1,98	41,03 ± 0,63	< 0,05
5	Количество тромбоцитов, x 10 <sup>9</sup> /л	246,6 ± 11,20	255,1 ± 3,42	> 0,05
6	ФВ:Аг, Мс/мл	1,88 ± 0,10	1,06 ± 0,04	< 0,01
7	Серотонин, мкг/мл	0,082 ± 0,002	0,073 ± 0,004	< 0,01
8	Гистамин, мкг/мл	0,065 ± 0,007	0,024 ± 0,004	< 0,01
9	Адреналин, мкг/мл	0,178 ± 0,014	0,103 ± 0,028	< 0,01
10	Норадреналин, мкг/мл	0,406 ± 0,011	0,407 ± 0,025	> 0,05

Повышение спонтанной агрегации тромбоцитов служит безусловным признаком активации первичного гемостаза (З.С.Баркаган, 2001). У больных СКВ, включенных в исследование, такое повышение встречалось в 48 (80%) случаев, отмечались прямые корреляционные связи между повышением спонтанной агрегации тромбоцитов и такими признаками тромбообразования, как сетчатое ливедо (0,2155,  $p < 0,01$ ), трофические язвы (0,1922,  $p < 0,01$ ), а также активностью воспалительного процесса у больных СКВ по шкалам SLEDAI (0,2112,  $p < 0,05$ ), ECLAM (0,2632,  $p < 0,01$ ), повышением аКЛ IgM (0,250,  $p < 0,05$ ). Данные корреляционные связи иллюстрированы рисунком 1.

Маркерами активации системы тромбоцитарного гемостаза, по данным ряда исследований, является повышение индуцированной агонистами агрегации тромбоцитов (З.С.Баркаган, 2001). Одним из таких агонистов является ристоцетин, который косвенно может также отражать степень активации эндотелия, так как зависит от концентрации фактора фон Виллебранда и его активности в плазме крови. В настоящей работе у 44 (73,3%) больных выявлено повышение степени агрегации тромбоцитов с ристоцетином, которое коррелировало с индексом активности СКВ SLEDAI (0,3407,  $p < 0,05$ ), наличием у пациентов синдрома Рейно (0,1922,  $p < 0,01$ ), «сосудистой бабочки»

(0,1255,  $p < 0,01$ ). Агрегация тромбоцитов под действием индуктора коллагена дает представление о состоянии пула хранения тромбоцитов, а именно уменьшается при истощении этого пула. Истощение же гранул хранения тромбоцитов тем больше, чем более выраженной и длительной является активация тромбоцитов. Таким образом, показатель агрегации тромбоцитов с коллагеном также говорит о степени активации пластинок. Из вышесказанного можно заключить, что у больных СКВ исходно наблюдалась активация тромбоцитов, так как их агрегация с коллагеном была достоверно снижена в сравнении с группой контроля ( $p < 0,01$ ). Такое снижение до терапии отмечено у 31 (51,7%) больных, оно коррелировало с повышением индексов активности SLEDAI (-0,2099,  $p < 0,05$ ), ECLAM (-0,2623,  $p < 0,01$ ), наличием в клинике заболевания трофических нарушений кожи, слизистых (-0,1722,  $p < 0,05$ ), петехий и экхимозов (-0,1524,  $p < 0,01$ ).



**Рисунок 1. Корреляционная зависимость между показателем спонтанной агрегации тромбоцитов и клинико-лабораторными показателями у больных системной красной волчанкой до пульс-терапии ( $n = 60$ ,  $p < 0,05$ )**

Повышение содержания в плазме крови антигена фактора фон Виллебранда является одним из основных лабораторных маркёров повреждения эндотелия кровеносных сосудов. В данном исследовании такое

повышение зафиксировано у 25 (41,7%) больных и достоверно коррелировало с индексами активности SLAM (0,284,  $p < 0,05$ ), SLEDAI (0,3071,  $p < 0,01$ ), ECLAM (0,2473,  $p < 0,01$ ), степенью выраженности сосудистых нарушений (сетчатое ливедо (0,1467,  $p < 0,05$ ), «сосудистая бабочка» (0,1754,  $p < 0,01$ )), поражением нервной системы (0,1641,  $p < 0,01$ ), почек (0,1681,  $p < 0,01$ ), уровнем тромбоцитов (-0,1463,  $p < 0,01$ ), аКЛ IgG (0,2518,  $p < 0,01$ ). Данные корреляционные связи иллюстрированы рисунком 2.

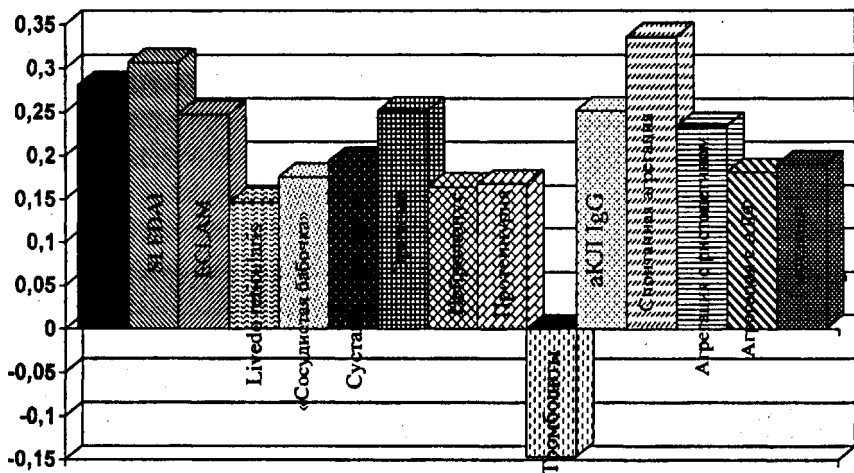
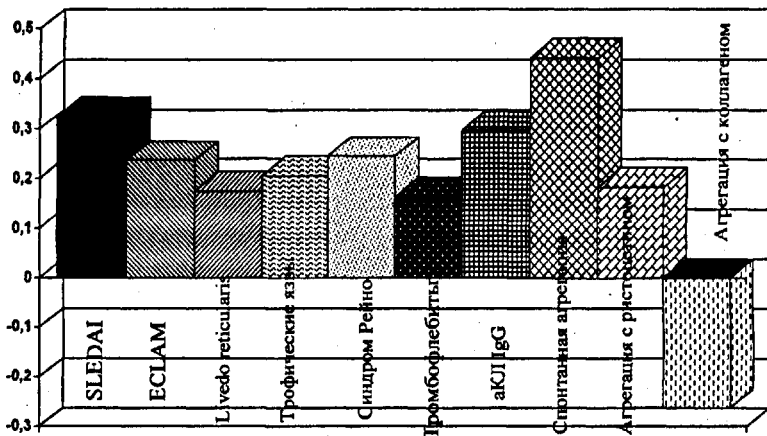


Рисунок 2. Корреляционная зависимость между концентрацией ФВ:Аг в плазме и клинико-лабораторными показателями у больных системной красной волчанкой до пульс-терапии ( $n = 60$ ,  $p < 0,05$ )

Таким образом, подтверждается факт, что изменения в любом звене системы первичного гемостаза приводят к изменениям всех компонентов данной системы, активация которой играет важную роль в развитии системного воспалительного процесса, во многом определяя тяжесть клинической картины заболевания.

Концентрация в плазме таких вазоактивных аминов как серотонин, гистамин, адреналин в группе больных СКВ достоверно превышала контрольные показатели. Известно, что серотонин содержится в плотных гранулах тромбоцитов и играет важную роль в процессе их стимуляции в зоне повреждения сосуда, агрегации и образования в сосуде гемостатической пробки, он может расцениваться как показатель усиленной внутрисосудистой тромбоцитарной секреции (А.С.Шитикова, 2000). Серотонин способствует

также повышению сосудистой проницаемости, отложению иммунных комплексов в ней, в результате чего может развиваться локальная деструкция компонентов сосудистой стенки (Е.Л.Насонов, 1999). Участие серотонина в воспалительном процессе и нарушении микроциркуляции в настоящем исследовании подтверждалось выраженными корреляционными связями его концентрации в плазме с индексом клинической активности СКВ SLEDAI (0,3243,  $p < 0,05$ ), ECLAM (0,2358,  $p < 0,05$ ), трофическими язвами (0,2068,  $p < 0,01$ ), сетчатым ливедо (0,1745,  $p < 0,05$ ), синдромом Рейно (0,2456,  $p < 0,05$ ), тромбозами (0,1632,  $p < 0,01$ ), аКЛ IgG (0,2980,  $p < 0,01$ ), а также показателями тромбоцитарно-сосудистого гемостаза: спонтанной агрегацией тромбоцитов (0,4417,  $p < 0,01$ ), агрегацией тромбоцитов с ристоцетином (0,1837,  $p < 0,05$ ), коллагеном (-0,2635,  $p < 0,05$ ). Повышение уровня плазменного серотонина исходно было отмечено у 43 (71%) больных, вошедших в исследование. Его корреляционные связи с клинико-лабораторными показателями у больных СКВ представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3. Корреляционная зависимость между уровнем серотонина в плазме и клинико-лабораторными показателями у больных системной красной волчанкой до пульс-терапии ( $n = 60, p < 0,05$ )**

Гистамин является модулятором клеточных иммунных реакций, выделяется нейтрофилами, тучными клетками, а также тромбоцитами при их активации, в том числе и под влиянием иммунных стимулов (А.С.Шитикова, 2000). Вместе с тем, при активации тромбоцитов они способны сами образовывать гистамин, в результате чего его концентрация в клетке

повышается в 2-3 раза. При этом гистамин действует как внутриклеточный мессенджер, приводящий к развитию секреторного процесса. Гистамин способен также усиливать и сосудистую проницаемость. Зависимость уровня содержания гистамина от выраженности активности процесса и его влияние на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз подтверждается наличием корреляций концентрации гистамина в плазме с индексами активности СКВ SLEDAI (0,1948,  $p < 0,05$ ), ECLAM (0,2057,  $p < 0,05$ ), aКЛ IgM (0,1432,  $p < 0,05$ ), спонтанной агрегацией тромбоцитов (0,2785,  $p < 0,05$ ), агрегацией тромбоцитов с ристоцетином (0,1837,  $p < 0,05$ ), коллагеном (-0,2635,  $p < 0,05$ ), концентрацией ФВ:Аг в плазме (0,1898,  $p < 0,01$ ). Повышение уровня гистамина до проведения пульс-терапии отмечено у 51 (85%) больных.

Участие в воспалительных реакциях и активации системы гемостаза катехоламинов находило свое отражение в достоверных корреляционных связях их концентраций в плазме с активностью СКВ, клиническими проявлениями тромботического состояния и показателями первичного гемостаза: SLEDAI (0,2004,  $p < 0,05$ ), ECLAM (0,1622,  $p < 0,05$ ), трофическими нарушениями (0,1574,  $p < 0,05$ ), синдромом Рейно (0,1856,  $p < 0,05$ ), спонтанной агрегацией тромбоцитов (0,1622,  $p < 0,05$ ), агрегацией тромбоцитов с коллагеном (-0,213,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, для пациентов с высокой степенью активности СКВ наиболее типичным являлось достоверное изменение показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в сторону усиления свертываемости крови, характеризующееся повышением спонтанной агрегации тромбоцитов, агрегации тромбоцитов с ристоцетином, снижением агрегации с коллагеном, повышением уровня ФВ:Аг в плазме крови (исключение составила лишь агрегация тромбоцитов с АДФ, достоверно не отличавшаяся от таковой в группе контроля). Немаловажным является подтверждение участия вазоактивных аминов в развитии усиления свертываемости крови у этих пациентов.

Введение в ревматологическую клинику интенсивной терапии, основанной на массивных дозах глюкокортикостероидных гормонов (пульс-терапия) и ударных дозах циклофосфана, позволило улучшить прогноз у больных с такими ранее некурабельными состояниями, как поражение ЦНС, нефротический синдром, иммунные гемопатии, тяжелые легочные синдромы и др. (С.К.Соловьев, 2001). Несомненно, что помимо выраженного влияния на воспаление и иммунные реакции организма, терапия ГКС и цитостатиками оказывает влияние на состояние свертывающей системы крови. В настоящем исследовании влияния интенсивной терапии на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз у больных СКВ были выявлены особенности изменения изучаемых показателей в зависимости от схем проводимой пульс-терапии. Оценка



состояния тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, определение вазоактивных аминов в плазме крови проводилось на 1 и 10 дни после окончания пульс-терапии. Динамика данных показателей и сравнительная оценка их изменения в 2 группах больных представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Динамика средних параметров тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и вазоактивных аминов в группах больных СКВ с различными схемами проведения пульс-терапии**

Показатель	День	Группа больных (программа пульс-терапии)		Достоверность различий по группам терапии
		I группа (6-МП)	II группа (6-МП + ЦФ)	
Спонтанная агрегация, %	До терапии	1,48 ± 0,13	1,13 ± 0,15	p > 0,05
	1 день после терапии	1,15 ± 0,10	1,21 ± 0,16	p > 0,05
	10 дней после терапии	0,99 ± 0,08	0,84 ± 0,08	p > 0,05
Агрегация с ристоцетином, %	До терапии	69,95 ± 3,13	68,97 ± 6,2	p > 0,05
	1 день после терапии	72,18 ± 3,96	59,96 ± 2,68	p < 0,05
	10 дней после терапии	64,54 ± 2,68	55,7 ± 2,57	p < 0,05
Агрегация с АДФ, %	До терапии	61,59 ± 3,17	56,75 ± 5,88	p > 0,05
	1 день после терапии	57,20 ± 2,41	58,31 ± 3,98	p > 0,05
	10 дней после терапии	53,84 ± 1,98	48,72 ± 2,44	p > 0,05
Агрегация с коллагеном, %	До терапии	35,93 ± 2,75	33,59 ± 2,90	p > 0,05
	1 день после терапии	30,09 ± 3,24	25,96 ± 3,22	p > 0,05
	10 дней после терапии	35,97 ± 2,87	29,42 ± 2,54	p > 0,05
ФВ:Аг, Мс/мл	До терапии	1,70 ± 0,15	2,06 ± 0,15	p < 0,05
	1 день после терапии	1,68 ± 0,13	1,56 ± 0,14	p > 0,05
	10 дней после терапии	1,51 ± 0,11	1,41 ± 0,12	p > 0,05
Серотонин, мкг/мл	До терапии	0,081±0,002	0,082±0,002	p > 0,05
	1 день после терапии	0,077±0,002	0,084±0,002	p < 0,05
	10 дней после терапии	0,077±0,002	0,079±0,001	p > 0,05
Гистамин, мкг/мл	До терапии	0,077±0,013	0,053±0,003	p > 0,05
	1 день после терапии	0,052±0,009	0,056±0,003	p > 0,05

	10 дней после терапии	0,059±0,013	0,043±0,002	p > 0,05
Адреналин, мкг/мл	До терапии	0,152±0,009	0,207±0,028	p > 0,05
	1 день после терапии	0,132±0,007	0,176±0,013	p < 0,01
	10 дней после терапии	0,132±0,005	0,159±0,012	p < 0,05
Норадреналин, мкг/мл	До терапии	0,406±0,013	0,406±0,018	p > 0,05
	1 день после терапии	0,403±0,015	0,389±0,013	p > 0,05
	10 дней после терапии	0,419±0,017	0,385±0,012	p > 0,05

Из приведенной таблицы следует, что до начала терапии достоверным было различие между группами больных только по концентрации ФВ:Аг в плазме крови, являющегося маркером активации эндотелия, что может быть объяснено различным количеством больных в I и II группах с васкулитом. Так, в I группе васкулит диагностирован у 10 (33%) больных, во второй группе - у 18 (60%) больных. На фоне проведенной терапии появились достоверные различия по группам больных в показателе агрегации тромбоцитов с ристоцетином в 1 и 10 день после пульс-терапии ( $72,18 \pm 3,96\%$  и  $59,96 \pm 2,68\%$  в 1 день после пульс-терапии 6-МП и комбинированной терапии 6-МП+ЦФ соответственно;  $64,54 \pm 2,68\%$  и  $55,7\% \pm 2,57\%$  через 10 дней после этих 2 схем соответственно). Данные различия можно объяснить зависимостью агрегации тромбоцитов с ристоцетином от состояния эндотелия, в частности, от количества и активности синтезируемого им фактора фон Виллебранда, ибо до начала терапии агрегация с ристоцетином коррелировала с уровнем ФВ:Аг в плазме крови. С учетом этого можно предположить, что более значимый эффект терапии во второй группе больных (большее снижение агрегации с ристоцетином по сравнению со снижением показателя в первой группе) связан с выраженным подавлением циклофосфаном иммунной агрессии в отношении эндотелия сосудов. Отсутствие достоверной разницы между концентрацией ФВ:Аг в группах сравнения на 1 и 10 дни после терапии можно объяснить также более выраженным снижением этого показателя по сравнению с исходным во второй группе больных, пульс-терапия которой включала инфузию 1000 мг циклофосфана.

Достоверное различие в 2 группах больных отмечено по уровню плазменного серотонина в 1 день после пульс-терапии:  $0,077 \pm 0,002$  мкг/мл в группе больных, получавшей «классическую» трехдневную пульс-терапию 6-МП и  $0,084 \pm 0,002$  мкг/мл в группе больных, получавшей комбинированную пульс-

терапию 6-МП и ЦФ,  $p < 0,05$ . Данное различие возможно объяснить цитотоксическим действием циклофосфана на клетки, вызывающим их разрушение с выходом клеточного содержимого, в том числе серотонина, в плазму. К 10 дню после пульс-терапии эти различия в сравниваемых группах нивелировались, вероятно, за счет выраженного противовоспалительного эффекта терапии.

Отсутствие достоверных различий в 2 группах больных по другим показателям тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и системы вазоактивных аминов на фоне интенсивной терапии позволяют предположить сходное влияние программ пульс-терапии на первичный гемостаз.

Однако помимо оценки достоверности различий показателей в двух группах больных, не менее важно оценить достоверность изменения каждого показателя под действием проводимого лечения отдельно в каждой группе, что позволит уточнить характер действия различных схем пульс-терапии на компоненты первичного гемостаза.

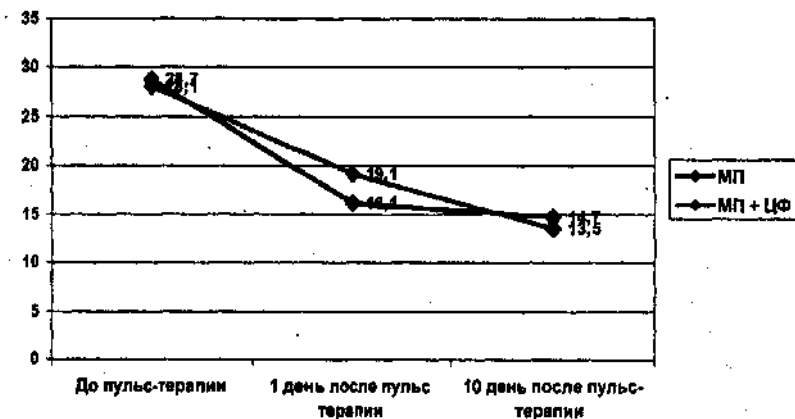
Так, в группе больных, получавших «классическую» трехдневную терапию 6-метилпреднизолоном, отмечалось достоверное снижение изначально повышенной спонтанной агрегации тромбоцитов ( $1,48 \pm 0,13\%$ ) как в 1 день после терапии ( $1,15 \pm 0,10\%$ ,  $p < 0,05$ ), так и к 10 дню после нее ( $0,99 \pm 0,08\%$ ,  $p < 0,05$ ), однако нормальных значений данного параметра достигнуто не было. Постепенному улучшению спонтанной агрегации тромбоцитов соответствовало уменьшение и исходно повышенных концентраций серотонина, гистамина, адреналина плазмы крови в 1 и 10 дни после пульс-терапии 6-МП. Вероятно, это связано со способностью высоких доз ГКС модулировать свойства клеточных мембран, стабилизировать их, препятствуя избыточному высвобождению биологически активных веществ. Однако положительная динамика этих показателей сопровождалась сохранением повышенной концентрацией ФВ:Агв 1 ( $1,68 \pm 0,13$  Ме/мл) и 10 дни ( $1,51 \pm 0,11$  Ме/мл) после пульс-терапии, а также еще более выраженным снижением агрегации тромбоцитов с коллагеном в 1 день после пульс-терапии (с  $35,93 \pm 2,75\%$  до  $30,09 \pm 3,24\%$ ,  $p < 0,01$ ) с некоторым восстановлением до исходного уровня к 10 дню после терапии ( $35,97 \pm 2,87\%$ ).

В группе больных, получавших комбинированную терапию 6-МП и ЦФ, динамика показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза носила несколько иной характер. Отмечено положительное влияние пульс-терапии на концентрацию ФВ:Аг в плазме (достоверное снижение её к 1 дню после терапии до  $1,56 \pm 0,14$  Ме/мл,  $p < 0,05$ , и дальнейшее улучшение к 10 дню ( $1,41 \pm 0,12$  Ме/мл,  $p < 0,05$ ), чего не было отмечено в I группе больных. Постепенно достоверно улучшалась агрегация тромбоцитов с ристоцетином ( $59,96 \pm 3,27\%$

в 1 день после терапии и  $55,7 \pm 2,57\%$  к 10 дню после нее,  $p < 0,05$ ). Как отмечалось выше, данный положительный эффект может реализовываться через мощное противовоспалительное влияние ЦФ на эндотелий сосудов. Однако, в отличие от I группы больных СКВ, после комбинированной пульс-терапии в 1 день после нее повысилась спонтанная агрегация тромбоцитов (до  $1,21 \pm 0,16\%$ ,  $p > 0,05$ ), достоверно увеличилась концентрация плазменного серотонина, гистамина (до  $0,084 \pm 0,002$  мкг/мл и  $0,056 \pm 0,009$  мкг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ), и до терапии значительно превышающие норму. Также значительно и достоверно ухудшилась агрегация тромбоцитов с коллагеном (до  $25,96 \pm 3,22\%$ ,  $p < 0,05$ ), свидетельствующая о сильном истощении пула хранения тромбоцитарных гранул. Перечисленные показатели несколько улучшались к 10 дню после терапии, но нормальных значений не достигали.

Таким образом, обе программы пульс-терапии к 10 дню после ее окончания приводили к сходным изменениям параметров тромбоцитарно-сосудистого гемостаза (улучшению, хотя и без достижения нормы большинством из них), что объясняется в первую очередь подавлением активности иммуновоспалительного процесса, играющего главную роль в активации системы гемокоагуляции при СКВ.

Данный факт подтверждается сходным положительным влиянием обеих схем интенсивной терапии на активность СКВ (рисунок 4).



**Рисунок 4. Динамика индекса клинической активности SLEDAI у больных СКВ на фоне различных схем пульс-терапии**

Так, в обеих группах больных удалось добиться достоверного снижения индексов клинической активности СКВ SLAM, SLEDAI, ECLAM, выраженного

эффекта в отношении внепечечных проявлений СКВ (лихорадки, полиартрита, эритематозного поражения кожи, проявлений серозитов, мигренозных головных болей). Улучшение гемостазиологических параметров к 10 дню после интенсивной терапии в обеих группах коррелировало с уменьшением интенсивности капилляритов, у ряда больных отмечено побледнение сетчатого ливеда, уменьшение интенсивности синдрома Рейно.

Вместе с тем, отсутствие нормализации показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза после обеих схем пульс-терапии позволяет предполагать, что помимо подавляющего действия на активность СКВ, и «классическая» трехдневная пульс-терапия 6-метилпреднизолоном, и комбинированная пульс-терапия 6-метилпреднизолоном с добавлением циклофосфана обладают некоторым собственным активирующим действием на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Этот эффект не столь выражен по сравнению с положительным влиянием на активность СКВ, но все же может сыграть роль в повышении развития риска тромботических осложнений, которые могут возникать отсрочено, усиливая ишемию тканей и органов-мишеней. Механизм этого активирующего первичный гемостаз влияния может быть различен у данных схем интенсивной терапии. Сопоставление изменений, происходящих в нем на 1 день после пульс-терапии, позволяет предположить, что комбинированная пульс-терапия 6-МП и ЦФ активирует гемостаз в большей степени за счет цитотоксического действия ЦФ посредством разрушения клеток и выхода из них в кровь активирующих свертывание биологически активных веществ. Данный эффект может в определенной мере компенсироваться положительным действием того же ЦФ на эндотелий сосудов. Активирующее действие «классической» пульс-терапии 6-МП может быть связано с непосредственным воздействием на рецепторы тромбоцитов, но одновременное стабилизирующее действие ГКС на клеточные мембраны, препятствующее высвобождению стимулирующих тромбоциты и эндотелий субстанций, в определенной мере нивелирует активацию тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

Достоверная связь активности СКВ с интенсивностью активации тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, эффективность применения интенсивных методов лечения в уменьшении выраженности процессов свертывания крови позволяет расценивать параметры тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в качестве критериев активности иммунновоспалительного процесса, полноценная коррекция и контроль которых в ряду прочих мероприятий позволит оптимизировать неблагоприятный

жизненный прогноз у больных СКВ, способствуя более эффективному, быстрому и стойкому снижению активности воспалительного процесса.

Проведенное исследование продемонстрировало способность двух различных схем пульс-терапии снижать выраженную интенсивность активации тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных СКВ, однако наличие у интенсивной терапии собственного активирующего первичный гемостаз эффекта, препятствующего полноценной нормализации процессов свертывания, а следовательно, и подавлению активности заболевания, требует дополнительного назначения препаратов, нормализующих процессы гемостаза.

## ВЫВОДЫ

1. У больных СКВ при высокой активности процесса имела место активация тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, которая характеризовалась повышением спонтанной агрегации тромбоцитов (в среднем  $1,3 \pm 0,1\%$ ), агрегации тромбоцитов с ристоцетином (в среднем  $69,4 \pm 3,4\%$ ), снижением агрегации тромбоцитов с коллагеном (в среднем  $34,7 \pm 1,9\%$ ), а также повышением в плазме концентрации ФВ:Аг (в среднем  $1,88 \pm 0,1$  Ме/мл).

2. Напряжение в системе первичного гемостаза коррелировало с изменениями в системе вазоактивных аминов: повышением концентрации в плазме серотонина ( $r = 0,1837-0,4417$ ,  $p < 0,05$ ), гистамина ( $r * 0,1898-0,2785$ ,  $p < 0,05$ ), адреналина ( $r = 0,2595$ ,  $p < 0,05$ ).

3. Повышение уровня спонтанной агрегации тромбоцитов, их агрегации с ристоцетином, уменьшение агрегации с коллагеном, а также повышение уровня ФВ:Аг и вазоактивных аминов в плазме крови достоверно коррелировало с активностью СКВ, устанавливаемой по шкалам SLEDAI ( $r = 0,1948-0,3407$ ,  $p < 0,05$ ), ECLAM ( $r = 0,2214-0,2632$ ,  $p < 0,05$ ), клиническими проявлениями микротромбирования и иммунологическими лабораторными показателями.

4. Проведение трехдневной пульс-терапии 6-метилпреднизолоном и комбинированной пульс-терапии 6-метилпреднизолоном и циклофосфаном у больных СКВ характеризовалось выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием и приводило к снижению повышенных показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и концентраций вазоактивных аминов (серотонина, гистамина, адреналина) в плазме крови. В то же время значения этих показателей не достигали нормальных величин.

5. Интенсивная терапия СКВ мегадозами глюкокортикостероидов и циклофосфана в период ее проведения, помимо положительного влияния на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, способна оказывать собственное активирующее действие на данную систему, о чем свидетельствует достоверное

снижение агрегации тромбоцитов с коллагеном в 1 день после проведения обеих схем пульс-терапии, а также тенденция к повышению спонтанной агрегации тромбоцитов после комбинированной пульс-терапии в 1 день после ее окончания. Указанный факт следует учитывать как фактор риска развития тромботических осложнений в ближайшие сроки после окончания пульс-терапии.

6. Назначение мегалдоз глюкокортикостероидов и цитостатиков нуждается в динамическом контроле параметров первичного гемостаза, прежде всего спонтанной агрегации тромбоцитов и концентрации ФВ:Аг в плазме, для своевременной коррекции выявленных нарушений и адекватного выбора схемы пульс-терапии.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для контроля состояния тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных СКВ с целью выявления факторов риска и профилактики сосудистых и тромботических осложнений, в особенности при проведении пульс-терапии, необходимо определять значения спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, концентрации ФВ:Аг в плазме.

Показатели спонтанной агрегации тромбоцитов, агрегации тромбоцитов с ристоцетином, коллагеном, а также уровень ФВ:Аг в плазме крови можно использовать для оценки активности СКВ.

Для предотвращения тромботических осложнений системной красной волчанки при проведении интенсивной терапии целесообразно включать в схему лечения больных дезагреганты с динамическим контролем показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Цитостатики и плазменный гемостаз у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией. Научно-практическая конференция молодых ученых: тез. докл. Москва; 2002.43. (Соавторы: Масина И.В.)
2. Значение исследования тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при ревматических заболеваниях на фоне проводимой терапии. Научно-практическая конференция "Актуальные проблемы ревматологии": тез. докл. Петрозаводск; 2002.73. (Соавторы: Аршинов А.В., Масина И.В.)
3. Оценка влияния цитостатиков и оральных антикоагулянтов на плазменный гемостаз у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией. Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы

- ревматологии»: тез. докл. Петрозаводск; 2002.73. (Соавторы: Аршинов А.В., Масина И.В.)
4. Влияние цитостатиков и оральных антикоагулянтов на плазменный гемостаз у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией. Сборник научных работ студентов и молодых ученых. Ярославль; 2002. 75. (Соавторы: Масина И.В.)
  5. Показатели гемостаза у больных системной красной волчанкой. VII Национальная конференция «Новое в изучении патогенеза, диагностике, профилактике и лечении патологии гемостаза»: тез. докл. Москва; 2002. 24. (Соавторы: Аршинов А.В., Шилкина Н.П., Баранов А.А., Масина И.В.)
  6. Связь между воспалением и процессами гемостаза у больных системной красной волчанкой: сборник научных работ «Актуальные вопросы ревматологии». Волгоград; 2002. 19. (Соавторы: Аршинов А.В., Масина И.В., Емануйлов В.И.)
  7. Влияние терапии мегадозами глюкокортикостероидов и цитостатиков на показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных системной красной волчанкой: сборник научных работ «Актуальные вопросы ревматологии». Волгоград; 2002.70. (Соавторы: Аршинов А.В., Масина И.В.)
  8. Применение «Варфарина» у больных системной красной волчанкой с синдромом гиперкоагуляции крови: сборник научных работ «Актуальные вопросы ревматологии». Волгоград; 2002. 83. (Соавторы: Аршинов А.В., Масина И.В.)
  9. Влияние комбинированной пульс-терапии на показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных системной красной волчанкой. VIII Национальная конференция «Новое в изучении патогенеза, диагностике, профилактике и лечении патологии гемостаза»: тез. докл. Москва; 2003. 58. (Соавторы: Аршинов А.В., Масина И.В.)
  10. Применение Варфарина у больных системной красной волчанкой с синдромом гиперкоагуляции крови. VIII Национальная конференция «Новое в изучении патогенеза, диагностике, профилактике и лечении патологии гемостаза»: тез. докл. Москва; 2003. 65. (Соавторы: Аршинов А.В., Масина И.В.)
  11. Изменения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных системной красной волчанкой на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном. Научно-практическая ревматология 2003; 2: 61. (Соавторы: Аршинов А.В., Масина И.В.)



12. Коррекция гиперкоагуляционного состояния крови у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология 2003; 2: 67. (Соавторы: Аршинов А.В., Масина И.В.)
13. Влияние терапии цитостатиками на состояние гемостаза у больных системной красной волчанкой. Международный конгресс "Тромбоз, гемостаз, патология сосудов": тез. докл. С.-Петербург; 2004. 68. (Соавторы: Аршинов А.В., Масина И.В., Дешеулин А.М.)
14. Профилактика тромботических осложнений у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология 2004; 2: 96. (Соавторы: Аршинов А.В., Масина И.В., Емануйлов В.И.)
15. Показатели гемостаза и профилактика тромботических осложнений у больных системной красной волчанкой. Сборник научных работ студентов и молодых ученых. Ярославль, 2004. 54.
16. Взаимосвязь между показателями свертываемости крови и активности у больных системной красной волчанкой. II Всероссийская научная конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии»: тез. докл. Москва; 2005. 10. (Соавторы: Аршинов А.В., Масина И.В., Емануйлов В.И., Релько В.В.)

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

6-МП - 6-метилпреднизолон  
аКЛ - антитела к кардиолипину  
а-нДНК - антитела к нативной ДНК  
ГКС - глюкокортикостероиды  
ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание  
И К - иммунные комплексы  
ИФА - иммуноферментный анализ  
НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты  
СКВ - системная красная волчанка  
ФВ:Аг - антиген фактора фон Виллебранда  
ЦНС - центральная нервная система  
Цф - циклофосфан  
ЭК - эндотелиальные клетки  
ЭМПРН - энцефаломиелополирадикулоневрит

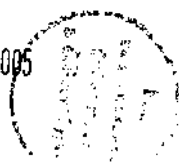
Лицензия ПД 00661. Подписано в печать 14.04.05.  
Объем 1 п.л. Заказ. 688. Т. 100.

Отпечатано в типографии Ярославского государственного  
технического университета

150000, г. Ярославль, ул. Советская, 14а. Тел.30-56-63



22 АПР 2005



235