

На правах рукописи

Масина Ирина Вячеславовна

**Влияние цитостатиков и оральных
антикоагулянтов на клинико-гемостазиологические
показатели у больных системной красной
волчанкой и системной склеродермией**

14.00.39 - Ревматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ярославль - 2004

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

Научный руководитель - доктор медицинских наук,
профессор АРШИНОВ Андрей Владимирович

Официальные оппоненты - доктор медицинских наук,
профессор БОКАРЕВ Игорь Николаевич

- доктор медицинских наук,
профессор ХОХЛОВ Александр Леонидович

Ведущая организация — институт ревматологии РАМН

Защита состоится «___»_____2004 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 «___»_____2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



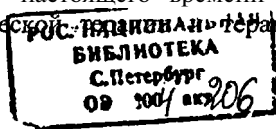
Зотов А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Ревматические заболевания относятся к процессам, характеризующимся иммунным поражением различных органов и систем с выраженным изменением сосудистой стенки (Е.Л. Насонов, 2003; Н.М. Belmont, 1996; С.Т. Esmon, 2000). Эндотелий сосудов принимает участие в модуляции воспалительных, репаративных, иммунных реакций и является одной из наиболее важных составляющих, обеспечивающих как жидкое состояние крови, так и тромбообразование (Т.Н. Петрухина, 2003; G. Rieracksten, 2002). В настоящее время проблема сосудистых окклюзии и острой ишемии жизненно важных органов является для человечества крайне актуальной (И.Н. Бокарев, 2003). У больных СКВ и ССД под действием цитокинов сосудистый эндотелий приобретает «активационный» статус, обуславливая возникновение предтромботического состояния системы гемостаза (М.В. Балуда, 2000; D. Adams, 1994; J.R. Yacovich, 2001). Гемостазиологические изменения у больных СКВ и ССД чрезвычайно вариабельны и представлены всеми стадиями синдрома постоянного внутрисосудистого свертывания, клинические проявления которого весьма разнообразны: ливедо, некроз кожного покрова, инсульт, артериальные и венозные тромбозы, а так же геморрагический синдром, который отражает гипокоагуляционную фазу IV стадии синдрома ПВС (И.Н. Бокарев, 2000). Состояние системы гемостаза у данной категории больных зависит от многих факторов, в том числе и от проводимой терапии (Е.С. Gabazza, 1994; A. Falanga, 1998). Для лечения СКВ и ССД используется практически весь арсенал, существующих в медицине противовоспалительных и цитотоксических препаратов (Е.Л. Насонов, 2001). Глюкокортикоиды оказывают важное влияние на процессы свертывания крови: усиливают тромбоцитопоз, адгезию и агрегацию тромбоцитов, снижают активность фибринолиза, нарушают антиагрегантную активности сосудистой стенки (А.П. Ребров, 1999; Н.Ф. Сорока, 2000; С.Т. Kisker, 1993). С другой стороны, снижая синтез интерлейкинов, глюкокортикоиды способствуют росту концентрации антитромбина III, тем самым ослабляя протромботический эффект цитокинов (L.T. Costallat, 1998; T. Matsutani, 1998). Цитостатическая терапия, используемая для лечения ревматических болезней, сопровождается развитием различных осложнений, связанных с побочным действием препаратов. Одним из них является активация тромбогенеза (D. Karetova, 2000). По данным литературы известно, что применение противоопухолевых препаратов ведет к увеличению частоты тромбоэмболических осложнений (А.И. Мелько, 1997; Е.С. Gabazza, 1994). В настоящее время терапия оральными антикоагулянтами является основным методом длительной антитромботической профилактики (И.Н. Бокарев, 2002; Т.М. Решетняк и соавт., 2003).

Таким образом, важность изучения проблемы гемостаза в патогенезе ревматических заболеваний является безусловной. Широкое применение ПС и ЦТ для терапии данной категории больных, несомненно, оказывает влияние на систему свертывания крови. Однако, до настоящего времени отсутствует комплексная оценка в л



состояние плазменного звена гемостаза, а также оценка возможности коррекции выявленных нарушений оральными антикоагулянтами.

Интерес к данной проблеме объясняется в первую очередь ее клинической значимостью, так как тромбозы и их осложнения являются одной из причин смертности и инвалидизации больных диффузными заболеваниями соединительной ткани.

Цель исследования

Определить особенности нарушений гемостаза и у больных СКВ и ССД, оценить изменения коагуляционного гемостаза и вазоактивных аминов на фоне применения цитостатиков, пульс-терапии с использованием мега-доз цитостатиков и глюкокортикоидов, разработать тактику дифференциальной диагностики и коррекции нарушений гемостаза оральными антикоагулянтами.

Задачи исследования

1. Исследовать коагуляционный гемостаз у больных СКВ и ССД до приема ЦТ, мега-доз ПС и ЦТ и после их применения.

2. Выявить активность процессов фибринолиза у больных СКВ и ССД до приема ЦТ, мега-доз ПС и ЦТ и после их применения.

3. Определить состояние антикоагуляционного звена у больных СКВ и ССД до приема ЦТ, мега-доз ПС и ЦТ, и после их применения.

4. Определить содержание вазоактивных аминов у больных СКВ и ССД до приема ЦТ, мега-доз ПС и ЦТ и после их применения.

5. Определить уровень глюкокортикостероидов у больных СКВ и ССД до приема ЦТ, мега-доз ПС и ЦТ и после их применения.

6. Оценить взаимосвязь между клиническими проявлениями, показателями активности SLAM, SLEDAI, ECLAM и гемостазиологическими показателями на фоне применения ЦТ, мега-доз ПС и ЦТ, ЦТ и ОАК.

7. Разработать с учетом выше указанных показателей гемостаза дифференциальный подход к диагностике гиперкоагуляционных состояний и их коррекции у больных СКВ и ССД.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка динамики клинико-гемостазиологических показателей у больных СКВ и ССД до приема ЦТ, мега-доз ПС, ОАК и на фоне приема этих препаратов. Изучены особенности состояния гемостаза под влиянием вышеуказанной терапии. Доказано наличие у больных СКВ и ССД значительных нарушений в плазменном звене до лечения ЦТ, мега-дозами ПС, характерных для синдрома ПВС 2 - 3 степени. Данные явления отражались в повышении концентрации растворимых фибринмономерных комплексов, фибриногена, Д-димера, угнетении процессов фибринолиза и системы естественных антикоагулянтов. Гемостазиологические расстройства сопровождались нарушением регуляции системы вазоактивных аминов, усиливающим микроциркуляторные нарушения и поддерживающим дальнейшее напряжение свертывающей системы. Установлено влияние цитостатической терапии и терапии мега-дозами ГК и ЦТ, которое проявлялось в усугублении предтромботического состояния системы гемостаза у больных

СКВ и ССД, в дальнейшем угнетении процессов фибринолиза и активности естественных антикоагулянтов.

Определены принципы коррекции нарушений гемостаза с помощью применения орального антикоагулянта варфарина.

Разработка в настоящем исследовании комплексного подхода к диагностике нарушений гемостаза, а также динамическая оценка его изменений под влиянием проводимой терапии 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 и ССД напряжения в плазменном звене гемостаза, соответствующее 2 — 3 степени синдрома ПВС, что позволяет рекомендовать проведение коагулологического исследования всем больным СКВ и > ССД. Особенное внимание должно уделяться больным, получающим терапию цитостатиками и пульс-терапию, поскольку применение этих препаратов приводит к дальнейшей активации коагуляционного гемостаза и, следовательно, росту риска тромботических осложнений. Наблюдение за показателями гемостаза у данной категории больных должно осуществляться на протяжении всего периода лечения. С целью коррекции гиперкоагуляционного синдрома на фоне цитостатической терапии целесообразно применение варфарина в дозе, необходимой для поддержания МНО в пределах 2,0 - 2,5.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных СКВ и ССД наблюдается выраженная активация коагуляционного звена гемостаза, что находит свое отражение в повышении концентрации РФМК, Д-димера, фибриногена.

2. У больных СКВ и ССД зарегистрировано снижение фибринолитической активности и активности естественных антикоагулянтов, что обуславливается повреждением/активацией эндотелия сосудов, а также усиленным потреблением антитромбина III (АТ III) в результате активации коагуляционного гемостаза.

3. Увеличение концентрации вазоактивных аминов (серотонина, гистамина, адреналина) в плазме больных СКВ и ССД усиливает микроциркуляторные нарушения и ведет к дальнейшему напряжению свертывающей системы крови.

4. Применение цитостатических препаратов и пульс-терапии усугубляет предтромботическое состояние гемостаза у данной категории больных, что проявляется в дальнейшем повышении показателей РФМК, Д-димера, фибриногена. Со стороны вазоактивных аминов наблюдается снижение концентрации серотонина и повышении концентрации ГКС.

5. Оральный антикоагулянт варфарин нивелирует отрицательный эффект иммуносупрессивной терапии, и более того, нормализует имеющиеся изначально гиперкоагуляционные тенденции у больных СКВ и ССД.

6. Исследование коагуляционного звена гемостаза у больных СКВ и ССД является необходимым вне зависимости от наличия клинических проявлений

тромбозов, в особенности у больных получающих терапию цитостатиками и пульс-терапию.

Апробация работы

Основные положения диссертации изложены на VIII конференции Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагии и патологии сосудов им. Л. Шмида - Б. Кудряшова (Москва, 22-24 апреля, 2003г.); международной конференции «Гемореология и микроциркуляция» (Ярославль, 27-29 июля, 2003 г.); научной конференции «Неврологические аспекты системных ревматических заболеваний» (Ярославль, 22-23 января, 2004 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 12 в центральной печати.

Внедрение результатов исследования в практику

Методы исследования коагуляционного гемостаза и процессов фибринолиза, определение концентрации вазоактивных аминов, методика контроля терапии ОАК внедрены в работу терапевтического отделения муниципальной клинической больницы № 8 г. Ярославля.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Клиническая характеристика больных и методы исследования», четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы включает всего 292 источника, из них 100 отечественных и 192 зарубежных источника. Диссертация иллюстрирована 55 таблицами и 5 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 130 человек: 68 больных системной красной волчанкой, средний возраст составил $35,6 \pm 1,6$ г., длительность заболевания - $10,2 \pm 1,5$ г.; 22 больных системной склеродермией, средний возраст - $45,2 \pm 1,5$ г., длительность заболевания $9,6 \pm 1,7$ г.; контрольную группу составили 40 здоровых доноров в возрасте от 20 до 49 лет (средний возраст $35,4 \pm 3,2$).

Среди больных СКВ преобладали женщины 97,1%, группа больных ССД была представлена только женщинами.-

Диагноз СКВ был поставлен согласно критериям APA (Е.М. Tan, 1982). Активность заболевания оценивалась по индексам SLAM, SLEDAI и ECLAM (М.Н. Liang, 1988; С. Bombardier, 1992), а также по рекомендациям В.А. Насоновой (1972). Диагноз антифосфолипидного синдрома ставился на основании критериев D. Alarcon-Segovia и соавт. (1992).

Среди наблюдаемых больных СКВ острое течение имело место у 14 (20%), подострое у 31 (45%), хроническое у 23 (35%) пациента. Преобладали больные с умеренной степенью активности - 38 человека (55%), на долю с минимальной активностью пришлось 20 человек (30%), а с высокой - 10 (15%). Средний счет по индексам SLAM составил $10,6 \pm 0,6$ балла, SLEDAI — $15,3 \pm 0,8$ баллов, ECLAM - $37,64 \pm 1,98$ баллов.

Среди клинических проявлений преобладали такие как суставной синдром, преимущественно за счет артралгий - 95%, артериальная гипертензия - 60%, поражение почек - 45%. Среди поражения почек большую часть составил смешанный нефрит - 15 больных, изолированный мочевого синдром выявлен у 11, нефротический синдром у 2, ХПН у 3 пациентов. Вовлечение в патологический процесс серозных оболочек диагностировано у 7 больных (10%): у 3-х перикардит и у 4-х плеврит. Изменения эндокарда в виде клапанных пороков, подтвержденных эхокардиографически, отмечены также у 7 пациентов (у 5 митрального, у 2 аортального клапанов). Поражение ЦНС диагностированы у 51,6%, преимущественно за счет энцефаломиелополирадикулоневрита (ЭМПРН) и головных болей по типу мигрени. ОНМК в анамнезе отмечены у 3,5% пациентов. Повышение СОЭ и LE-клетки наблюдались у большей части больных (78,3% и 60% соответственно), анемия у 25%, тромбоцитопения у 18,3%. У одной трети отмечался повышенный титр а-нДНК (28,3%), повышение показателей IgM aKJ и IgG aKJ зарегистрировано у 11,6% и 10% страдающих СКВ.

Все больные на момент исследования получали ГКС в дозе 10—15 мг/сутки, 32% больных - НПВС.

Диагноз ССД устанавливался с учетом рекомендаций Н.Г. Гусевой (1993). Преобладали больные с хроническим течением заболевания 18 (81%).

Клинические проявления микротромбирования у больных СКВ и ССД отражены на рисунке 1.

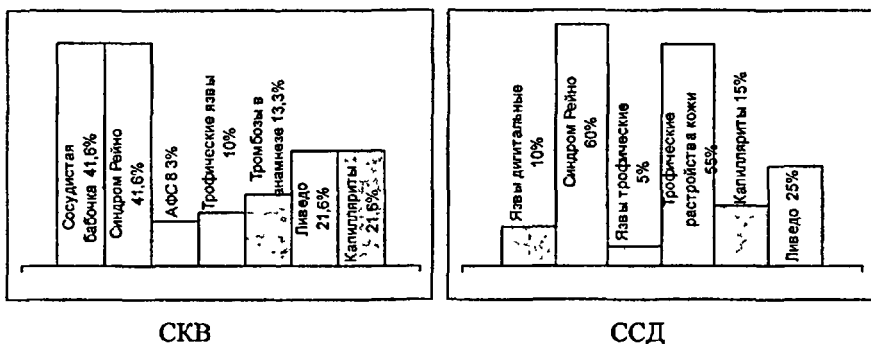


Рис. 1 Клинические проявления микротромбирования у больных СКВ и ССД

Большую часть составили больные с умеренной 10 (45%) и минимальной 9 (40%) степенью активности. Склеродермическое уплотнение кожи наблюдалось у всех пациентов, в 30% случаев имела место склеродактилия. Частой жалобой являлись миалгии 10 (45%) и артралгий 18 (82%). Артериальная гипертензия наблюдалась в 45% случаев. Из поражений внутренних органов преобладало поражение легких (базальный пневмосклероз) - 14 (65%). Эзофагит, подтвержденный эндоскопически, зарегистрирован в 40% случаев. Нефропатия встречалась у 6 (25%) больных. Поражение ЦНС преимущественно за счет синдрома ЭМПРН, дисциркуляторной энцефалопатии

и полиневрита зафиксировано у 8 (35%) пациентов. Ускорение СОЭ имело место у 13 (60%), анемия у 4 (20%) больных.

На момент обследования 14 (65%) больных получали ГКС в дозе 10 - 15 мг/сутки, 8 (35%) - плаквенил 200-400 мг/сутки, 18 (82%) - НПВС.

Методы исследования

Коагулометрические исследования

Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ). Определяют время свертывания рекальцифицированной бедной тромбоцитами плазмы в условиях стандартной контактной (коалин) и фосфолипидной (кефалин) активации.

Протромбиновое время. Определяется время свертывания рекальцифицированной плазмы (или крови) при добавлении к ней тканевого тромбопластина. Тромбопластин должен иметь на маркировке международный индекс чувствительности (МИЧ), с учетом МИЧ, рассчитывают международное нормализованное отношение (МНО) по соответствующим формулам.

Тромбиновое время (ТВ). Определяют время свертывания плазмы под влиянием тромбина (стандартизированного по активности на контрольной нормальной плазме).

Исследования АПТВ, ПВ и ТВ проводились на коагулометре с использованием инструкций к соответствующим реактивам НПО РЕНАМ Москва.

Определение концентрации фибриногена. Осуществлялось унифицированным гравиметрическим методом на водяном термостате.

Количественное определение растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) ортофенапролиновым тестом. Тест основан на оценке времени появления в исследуемой бедной тромбоцитами цитратной плазме, содержащей РФМК, хлопьев фибрина после добавления к ней ортофенапролина.

Определение содержания Д-димера в плазме. Полуколичественное определение продуктов расщепления фибрина (Д-димера), посредством агглютинации латексных частиц, использовался тест FDP-Slides.

Оценка фибринолитической системы крови. Данное исследование проводилось по унифицированной методике исследования спонтанного фибринолиза по М.А. Котовщицкой и Б.И. Кузнику в модификации Е.П. Иванова.

Определение активности антитромбина III. Метод предназначен для выявления снижения активности (в присутствии гепарина) плазменного антитромбина. По уровню снижения активности тромбина в процентах от нормы оценивают активность АТ III в исследуемой плазме.

Определение протеина С. Под действием активатора из яда щитомордника протеин С активируется и действует как антикоагулянт. Определяют время свертывания в смеси плазмы больного с дистиллированной водой, и в смеси плазмы больного с активатором протеина С. По полученным

данным рассчитывают нормализованное отношение (НО), в норме оно превышает 0,7.

Биохимические исследования

Определение показателей вазоактивных аминов. Производилось на спектрофлуориметре «Hitachi MPF-4» (Япония). Совместное определение содержания гистамина и серотонина в плазме проводилось по методике Л. Я. Прошиной.

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

Определение катехоламинов (норадреналина и адреналина). Метод основан на окислении йодом адреналина и норадреналина с образованием флюоресцирующих продуктов - адренолутина и норадренолутина. Расчет проводился по калибровочным графикам.

Определение 11-оксикортикостероидов (кортизол и кортизон). Исследование проводилось с использованием унифицированного метода определения флюоресценции 11-ОКС в серно-спиртовом реактиве.

Иммунологические исследования

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.

Определение антител к кардиолипину. АКЛ изотипов IgG и IgM определяли твердофазным ИФМ. Для стандартизации использовались негативные и позитивные сыворотки. Результаты выражались в международных единицах концентрации MPL b GPL.

При статистической обработке результатов использовались методы вариационно-статистического анализа, включающего критерий χ^2 , точный метод Фишера, t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ с использованием ПК IBM PC/AT в СУБД «FoxPro», электронных таблиц Excel 7,0 и программы Statistica 4,3 с соблюдением принципов и требований к статистической обработке материала в биологических и медицинских исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате проведенного исследования можно отметить, что большие СКВ и ССД имели достаточно выраженные исходные изменения гемостазиологических показателей и показателей вазоактивных аминов по сравнению с группой контроля. Результаты представлены в таблице 1.

Прежде всего, следует отметить значительное увеличение концентрации в плазме больших СКВ и ССД так называемых маркеров тромбинемии, а именно концентрации РФМК, фибриногена, Д-димера. Данные показатели абсолютным большинством авторов рассматриваются как безусловный признак, в отличие от традиционных коагуляционных тестов, активации коагуляционного

гемостаза и опасности тромбообразования (И.Н. Бокарев, 2000; А.П. Момот, 1991; R.L. Bick, 1992; H. Wada, 1999).

Таблица 1

Средние гемостазиологические показатели у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией до лечения цитостатиками ($M \pm m$)

№	Показатель	Контроль n = 40	Больные СКВ n = 68	Больные ССД n = 22
1	АТ III (%)	112,3 ± 9,4	89,56 ± 4,62*	112,62 ± 6,4
2	Протеин С	1,22 ± 0,4	1,138 ± 0,08	1,20 ± 0,08
3	Активность протромбина по Квику (%)	93,6 ± 0,91	98,04 ± 1,16**	98,54 ± 1,16**
4.	АПТВ (секунды)	50,09 ± 1,17	55,06 ± 4,84	51,09 ± 0,95
5	АПТВ (%)	100	109,2 ± 6,7	101,29 ± 3,59
6	ТВ (секунды)	25,68 ± 1,17	27,12 ± 0,81	26,63 ± 1,39
7	ТВ (%)	100	105,08 ± 2,3	105,22 ± 5,45
8	РФМК($\times 10^{-2}$ г/л)	3,1 ± 0,03	5,97 ± 0,42**	4,61 ± 0,29
9	Фибриноген (г/л)	2,39 ± 0,04	3,32 ± 0,15**	3,50 ± 0,21**
10	Д-димер (>500 нг/мл)	0	53,3%**	60%**
11	Спонтанный фибринолиз (%)	12,3 ± 0,34	7,42 ± 0,74**	7,52 ± 0,86**
12	Количество тромбоцитов($\times 10^9$ /л)	257,8 ± 6,54	253,1 ± 6,5	263,88 ± 11,01

* - результат достоверен между 3 и 4 ($p < 0,05$)

** - результат достоверен между 3 и 4 ($p < 0,01$)

• - результат достоверен между 3 и 5 ($p < 0,05$)

•• - результат достоверен между 3 и 5 ($p < 0,01$)

При проведении корреляционного анализа выявлена зависимость между рядом гемостазиологических показателей и клинико-лабораторных признаков. Наиболее важными из них представляются корреляционные зависимости между основными маркерами тромбинемии и клиническими признаками микротромбообразования, а также активностью аутоиммунного процесса.

По шкалам SLAM для РФМК коэффициент корреляции составил 0,2517, $p < 0,01$; для фибриногена - 0,2999, $p < 0,05$; SLEDAI: для РФМК - 0,4069, $p < 0,01$; для фибриногена — 0,3276, $p < 0,01$. Корреляционные связи между повышенным титром аКЛ IgG и активностью аутоиммунного процесса подтверждают тезис о преобладании тромботического поражения сосудов при СКВ с гиперпродукцией антифосфолипидных антител (Е.Л. Насонов, 1995; X. Le Loet, 1997; M.J. Simmelink, 2002).

У больных СКВ и ССД наблюдались прямые корреляционные связи между концентрации РФМК и такими признаками микротромбообразования как ливедо (0,2248, $p < 0,01$), трофические язвы (0,3194, $p < 0,01$), «сосудистая

бабочка» (0,2663, $p < 0,01$), синдром Рейно 0,2169, $p < 0,01$), капилляриты (0,3135, $p < 0,01$). В данном исследовании гиперфибриногенемия зарегистрирована у 91% больных. Связь концентрации фибриногена с клиническими проявлениями находила свое отражение в корреляциях с наличием трофических расстройств (0,3652, $p < 0,01$), тромбозами (0,2066, $p < 0,01$), поражением ЦНС (0,3757, $p < 0,01$). Концентрация продуктов деградации фибриногена (ПДФ) была выше нормы у 53,3% больных СКВ и 60% больных ССД. Повышение содержания Д-димера в крови свидетельствует о разрушении фибрин-полимеров и является маркером тромбозов (Л.Н. Козловская, 1997; E.N. Cole, 1995). Концентрация ПДФ коррелировала с выраженной активностью СКВ (0,3536, $p < 0,01$) и теми же проявлениями микротромбирования, о которых указывалось выше.

Активация системы свертывания в норме компенсируется за счет активации процессов фибринолиза и естественных антикоагулянтов. В проведенном исследовании как у больных СКВ, так и у больных ССД зарегистрировано угнетение спонтанного фибринолиза. Достоверное снижение активности антитромбина III наблюдалось у больных СКВ ($89,56 \pm 4,62\%$ и контроль $112,3 \pm 9,4\%$). Данный факт можно объяснить усиленным потреблением в результате генерации патологического количества сывороточных протеаз. Подобные явления отмечались при ДВС-синдроме (А.С. Мильто, 1998; R.L. Vick, 1992). Показатель активности антитромбина III имел отрицательные корреляционные связи с активностью СКВ по шкале SLAM (-0,4701, $p < 0,01$), SLEDAI (-0,5818, $p < 0,01$), анДНК (-0,2356, $p < 0,01$), трофическими расстройствами (-0,2281, $p < 0,01$), капилляритами (-0,2160, $p < 0,01$), ливедо (-0,1257, $p < 0,01$). Такие корреляционные зависимости свидетельствуют о наличии связи между снижением активности антитромбина III и выраженностью процессов микротромбообразования. У больных ССД достоверного снижения данного показателя не получено.

Концентрация в плазме вазоактивных аминов превышала контрольные значения (Таблица 2).

Участие серотонина в процессах нарушения микроциркуляции подтверждалось выраженными корреляционными связями с активностью СКВ по шкале SLAM (0,2334, $p < 0,01$), SLEDAI (0,3955, $p < 0,01$), трофическими язвами (0,2117, $p < 0,01$), ливедо (0,2691, $p < 0,01$), «сосудистой бабочкой» (0,1273, $p < 0,01$), концентрацией РФМК (0, 3089, $p < 0,01$), фибриногена (0,1917, $p < 0,01$); отрицательными корреляциями с АТ III (-0,3323, $p < 0,01$).

У больных ССД концентрация плазменного серотонина коррелировала с фазой обострения заболевания (0,8411, $p < 0,01$), трофическими язвами (0,9556, $p < 0,01$), синдромом Рейно (0,9426, $p < 0,01$), концентрацией фибриногена (0,8904, $p < 0,01$).

Очень важным фактором, отмеченным в данном исследовании, явилось снижение концентрации ГКС в плазме у больных СКВ и ССД в фазу обострения заболевания. В физиологических условиях ГКС модулируют секрецию тимоцитов, регулируют иммунный ответ посредством изменения секреции цитокинов.

Таблица 2

Показатели вазоактивных аминов у больных системой красной волчанкой и системной склеродермией (М ± т)

1	2	3	4	5
№	Показатель	Контроль n=40	Больные СКВ n=68	Больные ССД n=22
1	Гистамин мкг/мл	0,023 ± 0,003	0,084 ± 0,009**	0,060 ± 0,017**
2	Серотонин мкг/мл	0,074 ± 0,003	0,103 ± 0,004**	0,093 ± 0,007**
3	Адреналин мкг/мл	0,095 ± 0,004	0,141 ± 0,014**	0,146 ± 0,028**
4	Норадреналин мкг/мл	0,413 ± 0,016	0,438 ± 0,036	0,421 ± 0,041
5	Дофамин мкг/мл	0,207 ± 0,008	0,248 ± 0,015*	0,318 ± 0,43*
6	ГКС мкг/мл	1,024 ± 0,058	0,735 ± 0,043**	0,795 ± 0,08**

* - результат достоверен между 3 и 4 (p < 0,05)

** - результат достоверен между 3 и 4 (p < 0,01)

• - результат достоверен между 3 и 5 (p < 0,05)

•• - результат достоверен между 3 и 5 (p < 0,01)

Ослабление синтеза ГКС способствует хронизации воспаления (Е.Л. Насонов, 1999; J.T. Schroeder, 1997). Концентрация ГКС имела отрицательную корреляцию с активностью СКВ по шкале SLEDAI (-0,2122, p < 0,01), синдромом Рейно (-0,1381, p < 0,01), наличием LE-клеток (-0,1294, p < 0,01), трофическими расстройствами (-0,2175, p < 0,01).

Таким образом, для пациентов с СКВ и ССД наиболее типичным является гиперкоагуляционное состояние системы гемостаза, которое можно отнести к синдрому ПВС 2 и 3 степени (И.Н. Бокарев, 2000).

Активность ревматического процесса, а также иммунное повреждение сосудистой стенки предполагают проведение иммуносупрессивной терапии. В эту группу вошли 56 больных (40 - СКВ, 16 - ССД). Цитостатическая терапия проводилась с использованием циклофосфана (ЦФ) по 200 мг в/м через день (суммарная доза 1400 мг), на фоне поддерживающей дозы ГКС 10-15 мг/сут. Оценка гемостазиологических показателей и показателей вазоактивных аминов проводилась на 14-й день терапии. Результаты представлены в таблицах 3 и 4.

В проведенном исследовании после терапии ЦФ у больных СКВ снизилась активность заболевания по шкале SLAM, SLEDAI, ECLAM. Отмечен достоверный рост РФМК и фибриногена. Количество больных с повышенной концентрацией Д-димера возросло на 6,7%. Увеличение данных показателей свидетельствовало о дальнейшей активации коагуляционного гемостаза.

Активация тромбогенеза, рост уровня фибриногена, Д-димера, повышение уровня фибринопептида А на фоне цитостатической терапии отмечаются по данным многих авторов (А. Falanga, 1998; D. Karetova, 2000).

Таблица 3

Средние гемостазиологические показатели у больных СКВ после терапии циклофосфаном ($M \pm m$)

1	2	3	4	5
№	Показатель	Контроль (n=40)	Больные СКВ до терапии ЦФ(n=68)	Больные СКВ после терапии ЦФ(n=40)
1	SLEDAI	0	15,3 ± 0,45	10,94 ± 0,82*
2	SLAM	0	10,6 ± 0,31	6,68 ± 0,03*
3	ECLAM		37,643 ± 1,98	30,149 ± 2,120*
4	СОЭ (мм/час)	8,93 ± 2,06	27,38 ± 0,9*	22,83 ± 2,09
5	АТ III (%)	112,3 ± 9,4	89,56 ± 4,62*	109,69 ± 5,14*
6	Протеин С	1,22 ± 0,4	1,138 ± 0,08	1,247 ± 0,139
7	Активность протромбина по Квику (%)	93,6 ± 0,91	98,04 ± 1,16**	104,42 ± 1,76*
8	АПТВ (секунды)	50,09 ± 1,17	55,06 ± 4,84	48,85 ± 2,83 *
9	АПТВ (%)	100	109,2 ± 6,7	96,05 ± 5,15*
10	ТВ (секунды)	25,68 ± 1,17	27,12 ± 0,81	24,36 ± 1,22*
11	ТВ (%)	100	105,08 ± 2,3	94,06 ± 5,41*
12	РФМК($\times 10^{-2}$ г/л)	3,1 ± 0,03	5,97 ± 0,42**	8,98 ± 0,51**
13	Фибриноген (г/л)	2,39 ± 0,04	3,32 ± 0,15**	5,16 ± 0,04**
14	Д-димер (>500 нг/мл)	0	53,3%**	60%**
15	Спонтанный фибринолиз (%)	12,3 ± 0,34	7,42 ± 0,74**	9,42 ± 1,17
16	Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ /л)	257,8 ± 6,54	253,1 ± 6,5	243,9 ± 15,7
17	Гистамин мкг/мл	0,023 ± 0,003	0,084 ± 0,009**	0,058 ± 0,005*
18	Серотонин мкг/мл	0,074 ± 0,003	0,103 ± 0,004**	0,065 ± 0,003**
19	Адреналин мкг/мл	0,095 ± 0,004	0,141 ± 0,014**	0,111 ± 0,113
20	Норадреналин мкг/мл	0,413 ± 0,016	0,438 ± 0,036	0,404 ± 0,026
21	Дофамин мкг/мл	0,207 ± 0,008	0,248 ± 0,015*	0,257 ± 0,024*
22	ГКС мкг/мл	1,024 ± 0,058	0,735 ± 0,043**	1,112 ± 0,116**

* - результат достоверен между 3 и 4 ($p < 0,05$)

** - результат достоверен между 3 и 4 ($p < 0,01$)

• - результат достоверен между 4 и 5 ($p < 0,05$)

•• - результат достоверен между 4 и 5 ($p < 0,01$)

На фоне цитостатической терапии сохранялись отмечавшиеся ранее, до лечения, корреляционные зависимости между маркерами тромбинемии у больных СКВ и ССД и наличием клинических проявлений микротромбообразования. В то же время в ответ на усугубление

гиперкоагуляции на фоне терапии ЦФ последовала реакция со стороны естественных антикоагулянтов, а именно достоверно возросла активность антитромбина III у больных СКВ. Рост данного показателя коррелировал с фазой затухающего обострения ($0,2132$, $p < 0,05$), минимальной активностью воспаления ($0,2582$, $p < 0,05$) и имел обратные корреляции с развитием трофических расстройств ($-0,6892$, $p < 0,01$) и наличием LE-клеток ($-0,4000$, $p < 0,01$). Активность системы протеина С также несколько повысилась, но в отличие от активности АТ III недостоверно.

Таблица 4

Средние гемостазиологические и биохимические показатели у больных системной склеродермией после терапии циклофосфаном ($M \pm t$)

1	2	3	4	5
№	Показатель	Контроль n = 40	Больные ССД до терапии ЦФ n = 22	Больные ССД после терапии ЦФ n = 16
1	АТ III(%)	112,3 ± 9,4	112,62 ± 6,4	122,56 ± 8,3
2	Протеин С	1,22 ± 0,4	1,20 ± 0,08	1,1 ± 0,085
3	Активность протромбина по Квику (%)	93,6 ± 0,91	98,54 ± 1,16**	101,75 ± 2,65
4	АПТВ (секунды)	50,09 ± 1,17	51,09 ± 0,95	52,50 ± 0,59
5	АПТВ (%)	100	101,29 ± 3,59	103,45 ± 5,39
6	ТВ (секунды)	25,68 ± 1,17	26,63 ± 1,39	27,82 ± 1,12
7	ТВ (%)	100	105,22 ± 5,45	107,35 ± 6,69
8	РФМК ($\times 10^{-2}$ г/л)	3,1 ± 0,03	4,61 ± 0,29**	6,12 ± 0,31*
9	Фибриноген (г/л)	2,39 ± 0,04	3,50 ± 0,21**	5,32 ± 0,17*
10	Д-димер (>500 нг/мл)	0	60%	85%**
11	Спонтанный фибринолиз	12,3 ± 0,34	7,52 ± 0,86**	7,0 ± 2,58
12	Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ /л)	257,8 ± 6,54	263,88 ± 11,01	330,6 ± 13,88
13	Гистамин мкг/мл	0,023 ± 0,003	0,060 ± 0,017	0,058 ± 0,018
14	Серотонин мкг/мл	0,074 ± 0,003	0,093 ± 0,007	0,061 ± 0,016
15	Адреналин мкг/мл	0,095 ± 0,004	0,146 ± 0,028	0,101 ± 0,036
16	Норадрепалин мкг/мл	0,413 ± 0,016	0,421 ± 0,041	0,515 ± 0,002
17	Дофамин мкг/мл	0,207 ± 0,008	0,318 ± 0,43	0,035 ± 0,140
18	ГКС мкг/мл	1,024 ± 0,058	0,795 ± 0,08	0,984 ± 0,081

** - результат достоверен между 3 и 4 ($p < 0,01$)

• - результат достоверен между 4 и 5 ($p < 0,05$)

•• - результат достоверен между 4 и 5 ($p < 0,01$)

У больных ССД в ответ на цитостатическую терапию также последовал достоверный рост показателей РФМК, фибриногена и ПДФ. Взаимосвязь роста этих трех показателей отражалась в выраженных корреляционных связях между ними. Концентрации РФМК и фибриногена (0,7868, $p < 0,05$), РФМК и ПДФ (0,9707, $p < 0,01$). Концентрации фибриногена и ПДФ (0,3026, $p < 0,01$). Содержания ПДФ и РФМК (0,9707, $p < 0,01$), ПДФ и фибриногена (0,9333, $p < 0,01$). Активность антитромбина III у больных ССД в процессе лечения возросла, но в отличие от больных СКВ недостоверно. Активность протеина С имела тенденцию к снижению.

В ответ на проведение терапии ЦФ у больных СКВ наблюдалось достоверное снижение концентрации в плазме серотонина и рост содержания ГКС. Снижение плазменного серотонина имело выраженную корреляцию с повышением концентрации ГКС в плазме (0,7999, $p < 0,01$) и снижением СОЭ (0,3042, $p < 0,05$).

У больных ССД достоверного снижения вазоактивных аминов и роста ГКС в плазме не получено, но тенденция к снижению серотонина и повышению ГКС наблюдалась. Взаимосвязь между терапией ЦФ и клинико-гемостазиологическими показателями у пациентов прослеживается в корреляционных зависимостях, отраженных в рисунке 2.

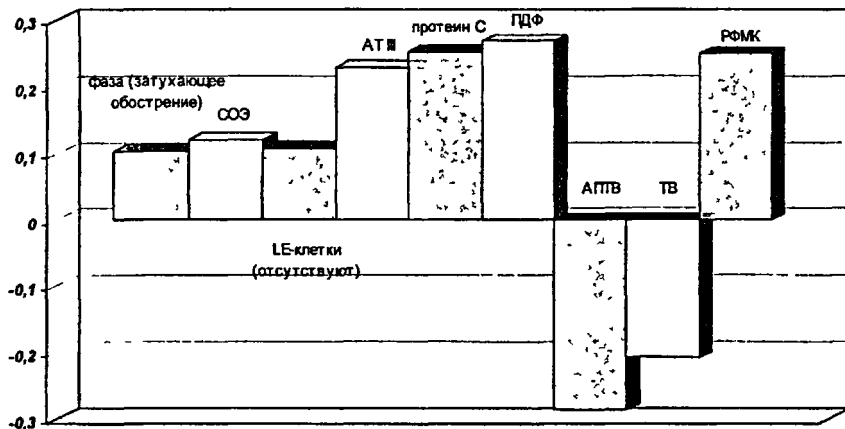


Рис. 2 Достоверные корреляционные зависимости между терапией ЦФ и клинико-гемостазиологическими показателями у больных СКВ

Для проведения курса пульс-терапии было набрано 18 больных, 16 - СКВ, 2 - ССД. Больные с СКВ и ССД были объединены в одну группу ввиду того, что исходно изменения со стороны коагуляционного гемостаза у них были идентичны. Критериями отбора для проведения пульс-терапии у больных СКВ была высокая активность ревматического процесса по шкалам SLAM, SLEDAI и ECLAM, поражение почек и центральной нервной системы. У больных ССД - высокий уровень СОЭ (среднее значение 42 мм/час), наличие нефропатии, дигитальных язв, артрита, выраженность синдрома Рейно.

Для проведения пульс-терапии использовали введение 1000 мг метилпреднизолона в/в капельно 1 раз в день на протяжении 3-х дней с введением 1000 мг циклофосфана в/в капельно во 2-ой день терапии. Исследование плазменного гемостаза и содержания вазоактивных аминов проводили в 1-ый и 14-ый день после окончания пульс-терапии. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

Средние гемостазиологические показатели у больных СКВ и ССД после пульс-терапии, 1-й день и 14-й день ($M \pm t$)

1	2	3	4	5	6
№	Показатель	Контроль (n=40)	Больные СКВ и ССД до пульс-терапии (n=90)	Больные СКВ и ССД после пульс-терапии 1 день (n=18)	Больные СКВ и ССД после пульс-терапии 14 день (n=18)
1	СОЭ(мм/час)	8,93 ± 2,06	25,65 ± 0,79*	23,20 ± 2,8	21,48 ± 1,93
2	АТ III (%)	112,3 ± 9,4	96,15 ± 4,03*	88,03 ± 13,06	102,22 ± 8,39
3	Протеин С	1,22 ± 0,4	1,157 ± 0,06	0,99 ± 0,06	0,87 ± 0,03*
4	Активность протромбина по Квику (%)	93,6 ± 0,91	98,17 ± 1,99**	99,16 ± 4,3	104,54 ± 1,61*
5	АПТВ (секунды)	50,09 ± 1,17	53,56 ± 1,16	101,0 ± 3,68**	52,19 ± 2,16
6	АПТВ (%)	100	107,19 ± 5,27	142,7 ± 8,15**	105,7 ± 9,15
7	ТВ (секунды)	25,68 ± 1,17	26,89 ± 0,56	32,24 ± 1,91**	28,12 ± 3,01
8	ТВ (%)	100	105,11 ± 2,18	128,63 ± 5,14**	109,65 ± 5,04
9	РФМК ($\times 10^{-2}$ г/л)	3,1 ± 0,03	5,97 ± 0,25**	9,18 ± 0,21**	4,31 ± 0,23*
10	Фибриноген (г/л)	2,39 ± 0,04	3,37 ± 0,43**	6,11 ± 0,43**	3,90 ± 0,23
11	Д-димер (>500 нг/мл)	0	60,7%	100%	100%
12	Спонтанный фибринолиз (%)	12,3 ± 0,34	8,60 ± 0,75**	4,28 ± 1,56*	7,42 ± 1,81
13	Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ /л)	257,8 ± 6,54	255,02 ± 5,75	269,0 ± 13,44	258,16 ± 8,24
14	Серотонин мкг/мл	0,074 ± 0,003	0,101 ± ,003**	0,117 ± 0,008	0,066 ± 0,007**
15	ГКС мкг/мл	1,024 ± 0,058	0,758 ± ,039**	2,12 ± 0,126	1,773 ± 0,314**

* - результат достоверен между 3 и 4 ($p < 0,05$)

** - результат достоверен между 3 и 4 ($p < 0,01$)

• - результат достоверен между 4 и 5 ($p < 0,05$)

•• - результат достоверен между 4 и 5 ($p < 0,01$)

- - результат достоверен между 3 и 6 ($p < 0,05$)
- - Результат достоверен между 3 и 6 ($p < 0,01$)

Несомненно, пульс-терапии является для организма агрессивным методом, влияет не только на патогенез ревматических заболеваний, воздействуя на клеточный иммунитет, подавляя продукцию цитокинов, но и оказывает действие на все органы и системы (Е.Л. Насонов, 1999; С.К. Соловьев, 2001), включая сосудистую стенку и систему гемостаза, поскольку эндотелий является мишенью для циркулирующих иммунных комплексов.

В первый день после пульс-терапии был получен значительный рост маркеров тромбемии - РФМК и фибриногена, практически в два раза. Показатель спонтанного фибринолиза уменьшился вдвое. Способность ГКС активировать свертывающую систему крови путем усиления синтеза протромбина, снижения выделения гепарина тучными клетками, активации тромбоцитов, вызывать депрессию фибринолиза отмечалась ранее (Н.Ф. Сорока, 2000; СТ. Kisker, 1993). Снижение спонтанного фибринолиза может быть связано и с уменьшением стимулирующего действия на фибринолитическую активность протеина С. По данным выполненного исследования, активность антитромбина III и протеина С на первые сутки снизилась. Вероятно, это связано с усиленным потреблением естественных антикоагулянтов в ответ на резкое повышение процессов свертывания. Значения АПТВ и ТВ в 1-й день после пульс-терапии возросли. Данные изменения свидетельствуют о выраженном дисбалансе в системе коагуляционного гемостаза в 1-й день после лечения мега-дозами ГКС и ЦТ, со значительным преобладанием гиперкоагуляции и потреблением факторов свертывания.

К 14-у дню после проведения пульс-терапии произошло возвращение ряда гемостазиологических показателей к исходному уровню, в частности фибриногена, спонтанного фибринолиза. Однако, данные показатели по-прежнему оставались выше контрольных. Достоверно увеличился показатель активности протромбина по Квику. Но в то же время концентрация РФМК уменьшилась и стала ниже, чем до пульс-терапии, что является положительным моментом и свидетельствует об уменьшении тромбемии.

Данные изменения происходили на фоне роста активности антитромбина III и дальнейшего, теперь уже достоверного, снижения активности системы протеина С. Содержание Д-димера оставалось выше 500 нг/мл у всех пациентов, как на 1-й, так и на 14-й день после пульс-терапии. Наряду с изменениями в плазменном звене гемостаза наблюдались и изменения в содержании вазоактивных аминов и ГКС в плазме больных СКВ и ССД. Достоверно снизилась концентрация серотонина по сравнению с исходной. Содержание ГКС значительно возросло и превысило контрольные значения. Возвращение части важных гемостазиологических показателей к исходным через две недели после пульс-терапии, снижение концентрации РФМК, рост активности важнейшего естественного антикоагулянта антитромбина III, обеспечивающего почти 90% всей антитромбиновой активности крови,

происходили на фоне уменьшения выраженности клинических проявлений СКВ и ССД и снижения активности СКВ по шкалам SLAM, SLEDAI и ECLAM.

Влияние пульс-терапии на клинико-гемостазиологические показатели отражено на рисунке 3.

Активация коагуляционного гемостаза, происходящая на фоне цитостатической терапии, повышает риск развития тромботических осложнений, которые могут возникать отсрочено, либо происходить на уровне микроциркуляторного русла, усиливая ишемию и повреждение тканей и органов-мишеней.

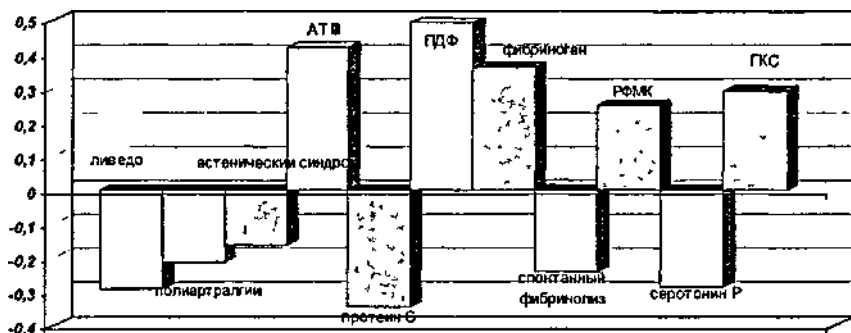


Рис. 3 Достоверные корреляционные зависимости между пульс-терапией и клинико-гемостазиологическими показателями у больных СКВ и ССД

Исходя из полученных результатов, была набрана группа больных, которой проводилась корригирующая терапия пщеркоагуляционного синдрома непрямым антикоагулянтом варфарином, механизм действия которого основан на блокаде синтеза в печени витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X). В настоящее время терапия оральными антикоагулянтами является основным методом длительной антитромботической профилактики (И.Н. Бокарев, 2000; SC. Cannegieter, 1995).

Данная группа представлена 16 больными (12 - СКВ, 4 - ССД) в возрасте от 28 до 42 лет. Все больные имели те или иные клинические проявления микротромбирования - сетчатое и древовидное ливедо, трофические расстройства, дигитальные язвы, у троих пациенток в анамнезе отмечался перенесенный ишемический инсульт.

Больные, наряду с терапией циклофосфаном по 200 мг в/м через день (суммарная доза 1400 мг) и поддерживающей дозой ГКС - 10 мг/сут, получали варфарин. Доза последнего подбиралась согласно рекомендациям Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагии и патологии сосудов им. А.А. Шмидта - Б.А. Кудряшова, и соответствовала среднему уровню гипокоагуляции (МНО 2,0 - 2,5). В течение первой недели контроль за терапией варфарином проводили ежедневно. В течение второй недели МНО определяли дважды. Развернутое коагулологическое исследование проводилось на 14-й день терапии. Результаты представлены в таблице 6. До настоящего

времени данная группа находится под наблюдением с контролем МНО 1 раз в месяц.

Таблица 6

Средние гемостазиологические показатели у больных СКВ и ССД на фоне применения циклофосфана и варфарина ($M \pm m$)

1	2	3	4	5
№	Показатель	Контроль (n=40)	Больные СКВ и ССД до терапии ЦФ и варфарином(n=90)	Больные СКВ и ССД после терапии ЦФ и варфарином(n=16)
1	СОЭ (мм/час)	8,93 ± 2,06	27,38 ± 0,9*	13,60 ± 1,67**
2	АТ III (%)	112,3 ± 9,4	96,15 ± 4,03*	117,92 ± 3,30**
3	Протеин С	1,22 ± 0,4	1,157 ± 0,06	1,219 ± 0,06
4	Активность протромбина по Квику (%)	93,6 ± 0,91	98,17 ± 1,99**	70,85 ± 4,16**
5	АПТВ (секунды)	50,09±1,17	50,09 ± 1,17	82,25 ± 10,34**
6	АПТВ (%)	100	107,19 ± 5,27	171,59 ± 20,95**
7	ТВ (секунды)	25,68± ,17	25,68 ± 1,17	30,25 ± 1,46*
8	ТВ (%)	100	105,11 ± 2,18	119,70 ± 8,18*
9	РФМК ($\times 10^{-2}$ г/л)	3,1 ± 0,03	5,97 ± 0,25**	3,5 ± 0,12*
10	Фибриноген (г/л)	2,39 ± 0,04	3,37 ± 0,43**	3,26 ± 0,33
11	Д-димер (> 500 нг/мл)	0	60,7%**	0**
12	Спонтанный фибринолиз (%)	12,3 ± 0,34	8,60 ± 0,75**	8,14 ± 1,54
13	Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ /л)	257,8±6,54	255,02 ± 5,75	245,7 ± 18,7

* - результат достоверен между 3 и 4 ($p < 0,05$)

** - результат достоверен между 3 и 4 ($p < 0,01$)

* - результат достоверен между 4 и 5 ($p < 0,05$)

** - результат достоверен между 4 и 5 ($p < 0,01$)

Через две недели терапии варфарином в сочетании с ЦФ получено достоверное снижение активности СКВ по шкалам SLAM, SLEDAI и ECLAM (Таблица 7). Одновременно наблюдалось достоверное снижение СОЭ, в отличие от группы больных, получающих циклофосфан без варфарина (до лечения $27,38 \pm 0,9$ мм/час, после $13,60 \pm 1,67$ мм/час, $p < 0,01$).

Параллельно снижению активности СКВ наблюдалось и снижение показателей тромбинемии. Уменьшилась концентрация РФМК. Снижение данного показателя коррелировало с уменьшением выраженности трофических расстройств ($0,3099$, $p < 0,01$) и капилляритов ($0,3419$, $p < 0,01$). Концентрация Д-димера у всех пациентов стала ниже 500 нг/мл.

Таблица 7

Показатели активности СКВ на фоне применения циклофосфана и варфарина
($M \pm m$)

1	2	3	4	5
№	Показатель	Контроль	Больные СКВ до терапии ЦФ и варфарином (n=68)	Больные СКВ после терапии ЦФ и варфарином (n=12)
1	SLEDAI	0	15,3 ± 0,45	8,84 ± 0,34*
2	SLAM	0	10,6 ± 0,31	6,20 ± 0,02*
3	ECLAM	0	37,643 ± 1,908	19,320 ± 7,142*

- результат достоверен между 4 и 5 ($p < 0,05$)

Концентрация фибриногена не изменилась по сравнению с группой больных, не получавших варфарин. Естественно, что в ответ на антикоагулянтную терапию было получено значительное удлинение в стандартных коагулологических тестах. Применение варфарина позволило снизить коагуляционную активность крови у больных СКВ и ССД. Возможно, немаловажную роль в этом сыграл достоверный рост активности антитромбина III, значения которого имели обратные корреляции с РФМК ($-0,5092$, $p < 0,01$) и фибриногеном ($-0,3563$, $p < 0,01$). Рост концентрации АТ III, вероятно, связан с уменьшением синтеза тромбина, блокируемого применением ОАК. Увеличение данного показателя было более выражено при сочетании ЦФ с варфарином, в отличие от такового у больных, получающих только ЦФ.

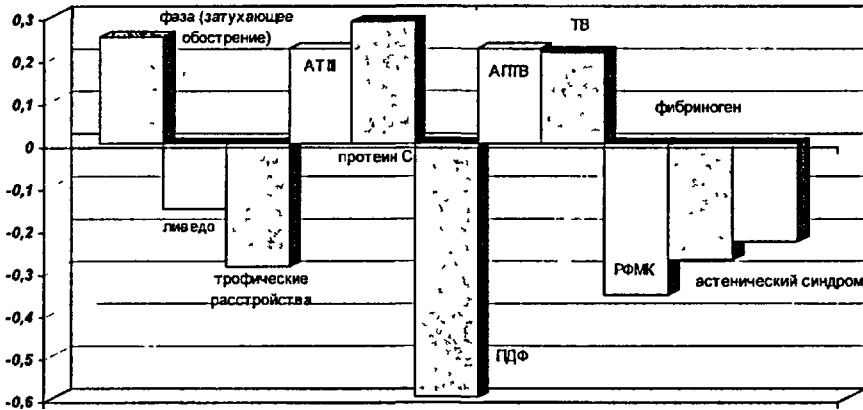


Рис. 4 Достоверная корреляционная зависимость между сочетанной терапией ЦФ и ОАК на клиничко-гемостазиологические показатели у больных СКВ и ССД

Положительное влияние роста активности антитромбина III на нормализацию гемостаза и, следовательно, на клинические симптомы находило свое отражение в обратных корреляциях между активностью антитромбина III и наличием LE-клеток ($-0,4185$, $p < 0,01$), ливево ($-0,3563$, $p < 0,01$), головных болей ($-0,3562$, $p < 0,01$), трофических расстройств ($-0,4185$, $p < 0,01$).

Параллельно росту активности антитромбина **III** происходил рост спонтанного фибринолиза и активности системы протеина С, хотя данные показатели и не были достоверными. Взаимосвязь этих трех показателей прослеживалась в выраженных корреляциях между антитромбином **III** и протеином С (0,6614, $p < 0,01$), спонтанным фибринолизом (0,5092, $p < 0,01$); между показателем спонтанного фибринолиза и активностью системы протеина С (0,3953, $p < 0,01$). Положительное влияние сочетания ЦФ и ОАК на клинические проявления у больных СКВ и ССД отражено на рисунке 4.

ВЫВОДЫ

1. У больных СКВ и ССД наблюдалась активация коагуляционного гемостаза на фоне снижения активности естественных антикоагулянтов и процессов фибринолиза. Данные гемостазиологические нарушения сопровождались повышением концентрации вазоактивных аминов (серотонина, гистамина, адреналина, норадреналина, дофамина) и снижением концентрации ГКС в плазме.

2. Повышение концентрации РФМК, фибриногена, Д-димера, снижение активности антитромбина **III** коррелировало с активностью СКВ по шкалам SLAM, SLEDAI, клиническими проявлениями микротромбирования, иммунологическими лабораторными показателями, что позволяет использовать эти показатели для оценки активности процессов гемостаза и воспаления.

3. На фоне терапии ЦФ у больных СКВ и ССД наблюдалось усугубление тромбофилии, что находило отражение в росте концентрации РФМК, фибриногена, Д-димера, при отсутствии адекватной активации системы естественных антикоагулянтов.

4. Применение терапии ЦФ и пульс-терапии ЦФ и ГКС у больных СКВ и ССД приводило к снижению концентрации гистамина, серотонина и повышению концентрации ГКС в плазме.

5. У больных СКВ и ССД, получивших пульс-терапию ЦФ и ГКС, на 1е сутки после лечения наблюдался значительный рост тромбинемии, к 14-у дню происходило возвращение большинства показателей плазменного гемостаза к исходным на фоне сниженной активности системы протеина С и роста активности антитромбина **III**.

6. Применение комбинации ЦТ с ОАК позволяет успешно предупреждать развитие гиперкоагуляционных состояний у больных СКВ и ССД.

7. Исследование коагуляционного гемостаза показано больным СКВ и ССД вне зависимости от клинических проявлений, в особенности больным, получающим терапию цитостатиками и мега-дозами ГКС и цитостатиков.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В клинической практике больным с СКВ и ССД необходимо проводить развернутое коагулологическое исследование с обязательным определением таких показателей как концентрация РФМК, фибриногена, Д-димера, активность антитромбина **III**, в качестве ведущих показателей активации коагуляционного гемостаза, для выявления «предтромботического» состояния.

Необходимо учитывать, что при терапии цитостатиками и пульс-терапии происходит дальнейшая активация коагуляционного гемостаза. Таким образом, данное лечение должно осуществляться под еженедельным контролем за гемостазиологическими показателями, а при пульс-терапии исследование гемостаза рекомендуется выполнять и в ходе ее проведения.

Целесообразно для коррекции пшеркоагуляции в сочетании с цитостатиками использовать непрямой антикоагулянт варфарин с подбором дозы для поддержания МНО во время лечения в пределах 2,0 - 2,5.

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: Левшин Н.Ю.).
2. Влияние пульс-терапии мега-дозами метилпреднизолона и циклофосфана на показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая конференция ревматологов «Новое в диагностике и лечении ревматических болезней». Тез. докл. Москва; 2002: 103 (Соавторы: Аршинов А.В., Левшин Н.Ю.).
3. Цитостатики, оральные антикоагулянты и плазменный гемостаз у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией. Научно-практическая конференция ревматологов «Новое в диагностике и лечении ревматических болезней». Тез. докл. Москва; 2002: 107 (Соавторы: Аршинов А.В., Левшин Н.Ю.).
4. Оценка функции тромбоцитов у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией на фоне пульс-терапии. Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы ревматологии». Тез. докл. Петрозаводск; 2002: 73 (соавторы: Аршинов А.В., Левшин Н.Ю.).
5. 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: 96 - 97 (Соавторы: Аршинов А.В., Левшин Н.Ю.).
6. 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.
7. Оценка изменений коагуляционного гемостаза у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией на фоне применения цитостатиков и оральных антикоагулянтов. Тромбоз, гемостаз и реология 2002; **1:81-83**.
8. Опыт применения варфарина у больных системной красной волчанкой с синдромом гиперкоагуляции крови. Сборник научных работ

- «Актуальные вопросы ревматологам», Волгоград; 2002: 83 (Соавторы: Аршинов А.В., Левшин Н.Ю.).
9. Показатели гемостаза у больных системной красной волчанкой. Тромбозы, кровоточивость, болезни сосудов. Приложение №1. Москва; 2002: 24 (Соавторы: Аршинов А.В., Шилкина Н.П., Баранов А.А., Левшин Н.Ю.).
 10. Связь между воспалением и процессами гемостаза у больных системной красной волчанкой. Сборник научных работ «Актуальные вопросы ревматологии», Волгоград; 2002: 19 (Соавторы: Аршинов А.В., Левшин Н.Ю., Емануйлов В.И.).
 11. Опыт применения варфарина у больных системной красной волчанкой. VII национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. Москва; 2003: 415-416 (Соавторы: Шилкина Н.П.).
 12. Применение варфарина у больных системной красной волчанкой с синдромом гиперкоагуляции крови. Тромбозы, кровоточивость, болезни сосудов. Приложение №2. Москва; 2003: 65 (Соавторы: Аршинов А.В., Левшин Н.Ю.).
 13. Эффективность низких доз варфарина у больных системной красной волчанкой с синдромом гиперкоагуляции крови. Международная конференция «Гемореология и микроциркуляция»: Тез. докл. Ярославль; 2003: 88 (Соавторы: Аршинов А.В., Левшин Н.Ю.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- аКЛ IgM - антитела к кардиолипину IgM - класса
аКЛ IgG - антитела к кардиолипину IgG - класса
а-нДНК - антитела к нативной ДНК
АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время
АРА — Американская ревматологическая ассоциация
АФС - антифосфолипидный синдром
ГКС - глюкокортикостероиды
МИЧ - международный индекс чувствительности
МНО - международное нормализованное отношение
НПВС - нестероидные противовоспалительные средства
ОАК - оральные антикоагулянты
ПДФ - продукты деградации фибриногена
РФМК - растворимые фибрин - мономерные комплексы
СКВ — системная красная волчанка
ССД - системная склеродермия
ТВ - тромбиновое время
ЦТ - цитотоксики
ЦФ - циклофосфан
ЭМПРН - энцефаломиелополирадикулоневрит

Издательство:

Международный университет бизнеса и новых технологий /Институт/.
Лицензия № 000336 от 31.01.03, свидетельство о госаккредитации
А №000913 Минобразования РФ от 01.04.03.

Формат А5. Уч.-изд.л. - 1. Тираж 100 экз.
Отпечатано в Центре малой полиграфии МУБиНТ 04.03.04.
г. Ярославль, ул. Советская, 80.

№ - 5 1 2 6