

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**ИСЛАМОВА З.С., БАБАДЖАНОВА Ш.А., КУРБОНОВА З.Ч.,
МУСАЕВА Н.Б., Юсупходжаева Х.С.**

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА
ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ**

МОНОГРАФИЯ



Ташкент 2023

Авторы:

Исламова З.С. - ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела Ташкентской медицинской академии, PhD.

Бабаджанова Ш.А. - профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела Ташкентской медицинской академии, д.м.н.

Курбонова З.Ч. - доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела Ташкентской медицинской академии, PhD

Мусаева Н.Б. – старший преподаватель кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела Ташкентской медицинской академии

Юсуходжаева Х.С. - старший преподаватель кафедры медицинской и биологической химии Ташкентской медицинской академии

Рецензенты:

Саидов А.Б.- директор Республиканского центра переливания крови, д.м.н.

Набиева Д.А. - заведующая кафедрой с 1 курсом факультетской и госпитальной терапии профзаболеваний, д.м.н.

Монография обсуждена и одобрена Ученым советом Ташкентской медицинской академии (2023 г., копия протокола №_)

В монографии представлены результаты изучения молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции при геморрагическом васкулите и коррекции выявленных изменений, что в последние годы стало одной из актуальных научных проблем. Монография является результатом многолетних наблюдений и исследований авторов, в ходе которых были сформированы новые принципы коррекции изменений эндотелиальной дисфункции при геморрагических васкулитах. Также дается подробная интерпретация и анализ научных работ других авторов по данному вопросу.

Монография подготовлена в соответствии с планом научных исследований Ташкентской медицинской академии. Монография предназначена для ревматологов, терапевтов, врачей общей практики и магистров, обучающихся по всем медицинским специальностям.

Введение

Геморрагический васкулит (геморрагический васкулит, болезнь Шенлейна-Геноха) с каждым днем увеличивается среди всех заболеваний, встречающихся у населения земного шара. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность этих заболеваний составляет 140 случаев на 1 млн населения, по частоте встречаемости занимает 1-е место среди системных васкулитов, 24 на 100 000 населения в год среди детей в Европейском регионе, 21,1 в Северной Америке. и странах Азии., на Тайване — 12,9, в Великобритании — 20,4 и в России — 19 случаев. Геморрагический васкулит (ГВ) характеризуется широким распространением в различных популяциях, разнообразием, высокой степенью развития и полиморфизмом тяжелых геморрагических и тромбгеморрагических осложнений, приводящих к летальному исходу. Среди патологий ВГ особое место занимает геморрагический васкулит (ГВ) - приобретенное нарушение первичного гемостаза. ГВ встречается в 13-20 случаях на 10 000 человек. По современной классификации ГВ входит в состав приобретенных иммунокомплексных васопатий, развивается на почве асептического поражения ряда иммунных комплексов, циркулирующих в эндотелии мелких сосудов, характеризуется развитием микротромбов. Несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенетических механизмов ВГ, информации предоставлено недостаточно. Важно выяснить механизмы, вызывающие обширное повреждение эндотелия при развитии и прогрессировании заболевания, улучшить их диагностику и лечение.

В мире проводится ряд целевых научных исследований по изучению молекулярных механизмов ВГ и совершенствованию лечебных процедур на их основе. В связи с этим уровни эндотелина 1 (ЭТ-1), тромбомодулина, фактора Виллебранда и растворимого фактора межклеточной адгезии (р1СAM-1) в сыворотке крови связаны с показателями гемостаза в зависимости от формы ВГ, тяжести, длительности заболевания. лечение индуктором оксида азота и ангиотензином. Особое внимание уделяется повышению эффективности лечебных мероприятий с применением ингибитора ферментов.

Одной из важных задач является адаптация медицинской сферы нашей страны к требованиям мировых стандартов, снижение их распространения за счет эффективной диагностики различных генетических заболеваний и заболеваний системы крови неизвестной этиологии. «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы

медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей патронажно-диспансерной службы, поддерживая здоровый образ жизни и профилактику заболеваний, такие важные задачи, как профилактика... Исходя из этих задач, снижение осложнений заболеваний и смертности за счет совершенствования методов снижения экономических затрат при ранней диагностике и лечении заболеваний ВГ среди населения имеет важное научное и практическое значение.

Постановление Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № ПФ-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» о мерах» Постановление ПК-3071 от 4 апреля 2017 года «О мерах по улучшению оказания медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах и мерах для дальнейшего развития медицинских услуг» решение РQ-2866 и другие нормативные акты, касающиеся данной деятельности. Настоящее диссертационное исследование служит в определенной степени выполнению задач, указанных в документах.

Глава I. СОВРЕМЕННАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ

Распространение, классификация, этиология геморрагического васкулита

Геморрагический васкулит (геморрагический васкулит, болезнь Шенлейна-Геноха, капилляротоксикоз) является одним из наиболее распространенных системных васкулитов [8; б. 26]. Геморрагический васкулит (ГВ) в основном проявляется поражением кожи, синовиальных оболочек, кишечника и почек. Соответственно ГВ подразделяют на кожную или нормальную форму, кожно-суставную, абдоминальную и почечную формы. Обычно наиболее распространены кожная и кожно-суставная формы ГВ [20; б. 25-32. 29; б. 209-213].

ГВ встречается в 23 случаях на 100 000 населения. Заболевание занимает первое место среди системных васкулитов по частоте встречаемости. Это заболевание обычно развивается у лиц молодого возраста, особенно у детей в возрасте 2-6 лет [78; б. 1-15]. Однако в последние годы ВГ увеличилась у пожилых людей [42; б. 70]. Женщины с ГВ болеют в два раза чаще, чем мужчины: 67,3% и 32,7%. Большинство пациентов в возрасте от 18 до 49 лет (87,3%). [41; б. 42-44].

В отличие от других васкулитов в воспалительный процесс при ГВ вовлекаются сосуды мелкого калибра (артериолы, капилляры, вены). В настоящее время доказано, что ключевую роль в патогенезе заболевания играет аутоиммунный процесс, при котором возможно развитие асептического воспаления (васкулита) за счет адгезии патологических иммунных комплексов к стенкам мелких сосудов, образования наблюдаются микротромбы в мелких сосудах и разрывы сосудов [55; б. 464].

Геморрагический микротромбоваскулит (ГВ) — наиболее часто встречающееся заболевание из группы системных васкулитов иммунокомплексной природы. Высокая распространенность и неуклонный рост числа больных ВГ, тяжесть клинических проявлений, частое поражение суставов, желудочно-кишечного тракта и почек (30-50%) определяют значительную социально-экономическую значимость и актуальность этой проблемы. [24; б. 24-26. 28; 20 стр.].

Заболевание, впервые наблюдавшееся с артритом, петехиальными высыпаниями, болями в животе, метеоризмом, красным стулом, тошнотой и

рвотой, было описано немецким врачом Иоганном Шенлейном в 1937 г., а спустя несколько десятилетий Эдуард Генох подробно описал болезнь в своей научной работе [77; б. 100-105].

До сих пор не существует общепринятой классификации или даже согласованной терминологии васкулита. В настоящее время описано около 50 нозологических форм, и изучить их непросто. Клинические проявления васкулита разнообразны, патогенетические механизмы изучены недостаточно, остается возможным выявление только кожных поражений при разных диагнозах, а ведь под этим диагнозом могут скрываться и другие виды васкулита.

Международная консенсусная конференция в Чапел-Хилле (КЧХ, 1994) предложила названия и определения наиболее распространенных форм номенклатуры васкулитов. Хотя эта номенклатура широко используется, с годами в номенклатуре произошли значительные изменения. Кроме того, КЧХ (1994) сосредоточился на ограниченной подгруппе васкулитов и, таким образом, не предложил номенклатуру для некоторых относительно распространенных форм васкулита, таких как вторичный васкулит. Для решения этих вопросов в 2012 году была проведена вторая Международная консенсусная конференция в Чапел-Хилл. Цель конференции состояла в том, чтобы добавить важные категории васкулита, которые не были включены в 1994 г. на Международной консенсусной конференции в Чапел-Хилл. В этом обзоре обобщены предложения Международной консенсусной конференции в Чапел-Хилл [74; б. 18-27].

Клинические признаки системного васкулита зависят от типа, калибра и локализации пораженных сосудов, а также активности системного воспаления. Повреждение артериальных сосудов или сосудов разного калибра нередко вызывает закупорку сосудов, нарушение микроциркуляции с последующим инфарктом и некрозом, ишемией органов и тканей. Заболеваемость системными васкулитами в среднем составляет 4,2 на 100 000 населения [81; б. 1515-1524 гг. 110; б. 1358-1366].

Системный васкулит — относительно редкое заболевание, однако в последние годы отмечается тенденция к увеличению его распространенности. Заболевание чаще наблюдается у мужчин и может развиваться преимущественно в возрасте 40-50 лет. Дебют заболевания чаще приходится на зиму и весну [60; б. 10-16].

Международная консенсусная конференция в Чапел-Хилле определяет васкулит крупных сосудов как васкулит, поражающий аорту и ее основные ветви чаще, чем другие васкулиты, хотя известно, что васкулит может возникать в артериях любого размера. Это определение не означает, что

васкулит в основном поражает крупные сосуды, поскольку у многих больных количество пораженных средних и мелких кровеносных сосудов больше, чем количество пораженных крупных сосудов. Например, только несколько ветвей сонных артерий могут быть поражены, когда поражены многие мелкие ветви, идущие к голове и шее, такие как мелкие глазные и окологлазные артерии [97; б. 327-338].

При двух основных вариантах васкулита, артериите Такаясу (ТА) и гигантоклеточном артериите, воспаление часто носит гранулематозный характер и имеет тенденцию поражать в основном аорту и ее основные ветви, сонные и позвоночные артерии. Заболевание обычно возникает у пациентов в возрасте до 50 лет. Гигантоклеточный артериит чаще поражает височную артерию, его начало обычно наблюдается у больных старше 50 лет, нередко оно связано с клиникой полимиалгии. Таким образом, основным дифференцирующим фактором между артериитом Такаясу и гигантоклеточным артериитом является возраст пациента. Это было сделано после продолжительных дебатов и тщательного анализа имеющихся исследований и клинических данных для выявления других отличительных признаков [96; б. 139-160].

Васкулит средних сосудов — это васкулит, поражающий преимущественно артерии внутренних органов и их ветви, причем могут поражаться сосуды любого размера. Васкулиты средних сосудов подразделяют на две основные категории: узелковый полиартериит и болезнь Кавасаки. Узелковый полиартериит характеризуется поражением артериол, капилляров или венул и не связан с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), без гломерулонефрита или васкулита средних или мелких артерий. Отсутствие АНЦА является важным диагностическим критерием, отличающим узелковый полиартериит от микроскопического полиангиита. Болезнь Кавасаки представляет собой артериит, связанный с поражением лимфатических узлов, в основном с поражением средних и мелких артерий. Также часто повреждаются сосуды сердца. Болезнь Кавасаки обычно возникает у младенцев и детей раннего возраста [95; б. 1-11].

Васкулиты мелких сосудов подразделяют на иммуннокомплексные и АНЦА-ассоциированные васкулиты [104; б. 3452-3462]. Васкулиты мелких сосудов приводят к некротическим васкулитам с аутоиммунным генезом и без него с преимущественным поражением мелких сосудов. Определение активности АНЦА очень важно для их сравнительной диагностики, поскольку появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что повышение активности АНЦА определяет разные категории заболеваний. Васкулиты мелких сосудов без аутоиммунного генеза подразделяют на

микроскопический полиангиит, гранулематозный полиангиит Вегенера и эозинофильный гранулематозный полиангиит (Чурга-Стросса) [89; б. 587-588]. Микроскопический полиангиит обычно считается неаутоиммунным некротическим васкулитом и широко распространен среди населения. В то же время встречается и некротический артериит, поражающий мелкие и средние артерии [96; б. 139-160].

Гранулематозный полиангиит Вегенера — некротический васкулит с некротизирующим гранулематозным воспалением, обычно поражающий верхние и нижние дыхательные пути, преимущественно мелкие и средние кровеносные сосуды. Эозинофильный гранулематозный полиангиит представляет собой эозинофильное некротическое гранулематозное воспаление, часто поражающее мелкие и средние сосуды дыхательных путей, и представляет собой некротический васкулит, сопровождающийся астмой и эозинофилией [95; б. 3-11].

Аутоиммунный васкулит мелких сосудов — васкулит, обусловленный действием иммуноглобулина (Ig) и компонентов комплемента преимущественно на стенку мелких сосудов [97; б. 327-338]. Клинически часто встречается гломерулонефрит. Васкулиты мелких сосудов аутоиммунного происхождения, включенные в Международную консенсусную конференцию в Чепел-Хилле, включают антигломерулярное заболевание базальной мембраны, криоглобулинемический васкулит, IgA-васкулит (ГВ) и гипокомплементарный уртикарный васкулит [11; б. 4-26].

Антигломерулярная болезнь базальной мембраны представляет собой васкулит, поражающий гломерулярные капилляры, легочные капилляры или и то, и другое, и характеризуется отложением антител против базальной мембраны на базальной мембране. Его относят к иммунокомплексным васкулитам, поскольку в его патогенезе происходит образование иммунных комплексов между антителами к базальной мембране и антигенами базальной мембраны с последующей активацией медиаторов воспаления и асептическим воспалением. Криоглобулинемический васкулит — это васкулит, поражающий мелкие сосуды и вызываемый иммунными соединениями криоглобулина сыворотки [95; б. 3-11].

Геморрагический васкулит, также называемый васкулитом IgA, представляет собой васкулит, вызванный IgA, который поражает мелкие кровеносные сосуды. При этой категории васкулитов патологический IgA повреждает стенки мелких сосудов и приводит к развитию геморрагического васкулита [114; б. 1795-1803].

Гипокомплементарный уртикарный васкулит является наименее распространенным иммунным комплексным васкулитом.

Гипокомплементарный уртикарный васкулит представляет собой васкулит, характеризующийся уртикарной сыпью и гипокомплементемией, поражающий мелкие сосуды и развивающийся под действием антител к C1q. Этот тип васкулита сопровождается гломерулонефритом, артритом, обструктивной болезнью легких, воспалением глаз [96; б. 139-160].

Также, помимо первичных васкулитов, основанных на асептическом воспалении сосудов кожи, существуют и вторичные васкулиты, развившиеся на фоне определенного инфекционного заболевания (раневого, туберкулезного и др.), токсического, паранеопластического фона. Вторичный васкулит, связанный с системным заболеванием, включает такие системные заболевания, как ревматоидный васкулит, волчаночный васкулит, дерматомиозит и другие. Однако вторичный васкулит включает васкулит, связанный с гидралазином, хронический васкулит, связанный с вирусом гепатита V, хронический васкулит, связанный с вирусом гепатита С, и васкулит, развившийся в результате других заболеваний. Поэтому у пациентов с васкулитами всегда следует искать первопричину [95; б. 3-11].

Ограниченный васкулит, поражающий один орган, является несистемным васкулитом. В диагнозе необходимо указать вид пораженного органа и сосуда, например, васкулит мелких сосудов кожи, артериит яичка, васкулит центральной нервной системы. У некоторых пациентов, у которых изначально диагностирован ограниченный васкулит, поражающий один орган, со временем развиваются дополнительные проявления заболевания, которые в дальнейшем перерастают в системный васкулит. Например, кожный артериит в дальнейшем может перейти в узелковый системный полиартериит и т. д. [97; б. 327-338].

ГВ — полиэтиологическое заболевание, этиология которого часто остается неизвестной [72; б. 39-43]. Как правило, возбудителями очаговой инфекции являются стрептококки, стафилококки, микобактерии туберкулеза, дрожжевые грибы и вирусы [5; б. 3-29]. Также определенное значение в этиологии ГВ имеет повышенная чувствительность к лекарственным средствам, компонентам табака, повышенная чувствительность к ряду лекарственных веществ, в частности, к антибиотикам и сульфаниламидным препаратам [8; б. 26-29. 26; б. 40-47. 49; б. 50-52]. В то же время аллергия или тяжелый аллергический анамнез также играют важную роль в патогенезе заболевания [75; б. 74-78]. Следует сказать, что заболевание может быть вызвано инсоляцией, переохлаждением, вакцинацией, которые являются неспецифическими факторами. Поскольку специфических лабораторных тестов на ГВ не существует, обычно наблюдается повышение показателей неспецифического воспаления и активация аутоиммунных реакций [50; 761 стр. 47; б. 21-25].

Несмотря на тщательный сбор анамнеза и обследование, обычно этиологический фактор установить не удастся. Среди факторов риска развития васкулита важными считаются возраст (часто встречается у детей и лиц молодого возраста), переохлаждение, чрезмерная инсоляция, тяжелые физические и умственные нагрузки, травмы, оперативные вмешательства, заболевания печени, сахарный диабет, артериальная гипертензия. ГВ характеризуется развитием поражений кожи, внутренних органов, иногда жизнеугрожающих осложнений [53; б. 36-39].

Значение дисфункции эндотелия сосудов в развитии геморрагического васкулита, клиника

В любой врачебной практике он встречает больных, которые жалуются на геморрагические высыпания на голенях, кровотечения из слизистых оболочек, поражение суставов и боли в животе после перенесенных заболеваний верхних дыхательных путей, тонзиллита или гриппа. Патогенетический механизм развития геморрагического васкулита включает образование циркулирующих иммунных комплексов, их последующую фиксацию в эндотелии, асептическое воспаление эндотелиального слоя и развитие ВГ [20; 25-32. 9; стр.3-25].

Выявление и изучение неизвестных звеньев патогенеза ВГ, разработка новых подходов к лечению является актуальной задачей. На сегодняшний день доказан иммунокомплексный характер заболевания, при котором развивается асептическое воспаление за счет активации циркулирующих иммунных комплексов и системы комплемента, повреждения сосудистых стенок, тромбозов и пурпуры в микрососудах различной локализации. Механизмы развития ГВ до конца не раскрыты. Однако на сегодняшний день известно, что важную роль в развитии ГВ играют изменения иммунного комплекса, гиперчувствительность замедленного типа, аутоиммунные и аллергические процессы. Однако происхождение ВГ у многих больных остается неясным, что делает актуальной проблему своевременной диагностики, лечения и профилактики этого заболевания. В целом механизм развития ГВ многообразен, неясен, противоречив в ряде клинических случаев и еще не до конца изучен [62; 70-74].

Установлено, что в прикреплении иммунных комплексов к стенке кровеносных сосудов при ГВ участвуют IgA, затем IgG и C3 компоненты комплемента, затем C4 и C1q. Кроме того, установлена разная степень повреждения стенок разных капилляров. У 63,5% пациентов компоненты C3 комплемента были вовлечены в иммунный процесс ВГ, однако соединение C3 не коррелировало с дисфункцией мочевыделительной системы [99; б. 15-26].

Анализ результатов лабораторных исследований показал достоверно более низкие уровни сывороточного альбумина и IgG в группе с нефропатией [86; б. 518-521]. Причиной этого является, во-первых, электростатический барьер мембраны клубочковой фильтрации и целостность стенки капилляра, вследствие чего из мочи выделяется большое количество IgG [106; б. 437-440]. Во-вторых, по мнению авторов, это может быть связано с нормальным функционированием Т- и В-лимфоцитов. Кроме того, тубулоинтерстициальное поражение почек связано с тяжестью заболевания. 53,7% случаев нефропатии наблюдались в тяжелой стадии заболевания, 27,78% — в средней стадии заболевания [85; б. 148]. Хронический нефрит диагностируют по протеинурии, альбуминурии в анализе мочи, эритроцитопении, лейкоцитозу и повышению ЭГТ в анализе крови, которые имеют большое диагностическое значение для своевременного выявления заболевания [103; б. 31-32].

Прогноз больных с ГВ тесно связан с его клинической картиной. При наличии гематурии или протеинурии в моче в 5% случаев развилась ХПН, а нефритический синдром привел к ХПН в 40% случаев [56; 136 стр. 14; б. 3-25]. По данным авторов, хроническая почечная недостаточность развилась более чем у 50% больных с нефротическим синдромом и нефритическим синдромом. Кроме того, даже небольшие нарушения мочеиспускания могут перейти в хроническую почечную недостаточность в течение 10 лет. У 46,15% больных с нефротическим синдромом, умерших от гематурии и белка в моче, и у всех больных нефритом была патология в моче [90; б. 1400-1403]. Анализ течения заболевания показал, что возраст старше 7 лет, персистирующая пурпура, длительность заболевания более 14 дней и снижение С3-комплемента повышают риск поражения почек при ГВ [122; б. 1357-1363]. В то же время ожирение может повышать риск поражения почек у больных ВГ [19; б. 25-38].

К основным патогенетическим факторам системного васкулита относят образование циркулирующих иммунных комплексов, закрепляющихся на стенке кровеносных сосудов, комплементарных в реакции антиген-антитело, влияющих на лейкоциты с помощью хемотаксиса, они секретируют лизосомальные ферменты, повреждающие стенку кровеносных сосудов, тем самым повышая проницаемость сосудов. 36; б. 5-48]. Иммунное воспаление вен часто приводит к их тромбозу. В результате взаимодействия с антителами сенсibilизированные Т-лимфоциты выделяют лимфокины, подавляющие миграцию макрофагов и собирающие их в месте скопления антигенов [25; б. 145-169]. Когда макрофаги активируются, они выделяют лизосомальные ферменты, которые повреждают стенку сосуда, что, в свою очередь, приводит к развитию гранулем. Этот механизм имеет большое значение в развитии гранулематоза Вегенера. Образование АНЦА реагирует

с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь протеиназой-3, миелопероксидазой, реже - лактоферрином, катепсином G и другими антигенами. По мнению авторов, такие изменения приводят к активации нейтрофилов, образованию активных кислородных радикалов и лизосомальных ферментов. Все это повреждает сосудистую стенку, вызывает лизис эндотелиальных клеток [76; б. 1-15].

Исследования подтвердили дисфункцию эндотелия сосудов у больных ГВ. Если при кожной форме заболевания эти изменения выражены слабо, то при генерализованной форме они резко нарастают. У больных с тяжелой формой ВГ эндотелиальная дисфункция вызывает гиперкоагуляционный синдром за счет повреждения эндотелиальных клеток микрососудов. Поэтому важно изучение агрегации тромбоцитов, показателей функциональной активности эндотелия сосудов у больных ВГ [102; б. 213-224].

Основным патогенетическим механизмом нарушений свертывающей системы крови при ГВ является повреждение эндотелиальных клеток сосудов под влиянием иммунной агрессии, активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, в результате чего повышаются агрегационные и адгезивные свойства тромбоцитов [10; б. 166]. При этом в плазме крови наблюдается увеличение факторов свертывания крови и продуктов деградации фибрина [33: с. 108-111].

Среди патогенетических изменений гемостаза тромбоцитарная ангиотрофическая, адгезионная, агрегационная активности, патологии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, связанные с микроциркуляторными нарушениями, приводят к возникновению тяжелых осложнений [43: с. 169-175].

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ГВ показали, что у больных повышена адгезия и агрегация тромбоцитов, что приводит к развитию микротромбов внутри сосуда (59; с. 392-395).

В результате активации адгезионных, агрегационных свойств и ретракции тромбоцитов при ГВ наблюдается изменение сосудистого тромбоцитарного гемостаза в сторону гиперкоагуляции. В то же время при иммунном микротромбоваскулите изменение в сторону гиперкоагуляции наблюдалось даже на 3 стадии коагуляционного гемостаза. Сочетанное применение L-аргинина и клопидогрела с общепринятой терапией приводило к восстановлению активности тромбоцитов, параметров плазменного гемостаза у больных с ИМТВ, что приводило к значительному улучшению клинической симптоматики, тем самым предотвращая рецидив заболевания. Исследования показали, что применение комбинированной терапии L-

аргинином и клопидогрелом показало эффективное устранение гиперкоагуляции в плазменном гемостазе у больных с ИМТВ по сравнению с традиционной терапией [32; б. 7-8].

Так, у больных ГВ гиперкоагуляция проявляется повышением концентрации фибриногена, снижением ПТИ, АКТВ и времени свертывания крови, повышением ПТИ, появлением продуктов деградации фибрина, то есть повышением уровня Д-димеры, положительная этаноловая проба [112; б. 7438-7442].

Кроме того, АНЦА напрямую взаимодействует с эндотелиальными клетками, содержащими протеиназу 3, такими как нейтрофилы. При активации эндотелия цитокинами (интерлейкином (ИЛ) ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6) в его мембране высвобождается протеиназа 3 и с ней связывается АНЦА. В результате наблюдается повреждение эндотелия, к его поверхности прилипают нейтрофилы и лимфоциты, появляются Е-селектин, молекула адгезии-1, представляющие собой молекулы адгезии, способствующие проникновению в ткани [68; б. 3-28]. АНЦА имеет большое патогенетическое значение при гранулематозе Вегенера (протеиназный антиген-3), микроскопическом полиартериите (миелопероксидазный антиген), аллергическом (эозинофил), гранулематозном ангиите (миелопероксидазный антиген). Цитокины, такие как продукция антиэндотелиальных антител, которые повреждают эндотелиальные клетки, повышают экспрессию протеиназы 3 в эндотелиальных клетках. Антиэндотелиальные антитела повреждают эндотелиальные клетки посредством цитотоксических эффектов. Этот механизм особенно важен при развитии болезни Kawasaki, гранулематоза Вегенера [17; б. 183].

Антифосфолипидные антитела часто обнаруживаются при системных васкулитах. Они взаимодействуют с эндотелиальными белками тромбомодулином, протеинами С и S, что повышает коагуляционные свойства крови [48; б. 9-21]. Эндотелиальные клетки продуцируют ИЛ-8, активируют нейтрофилы, секретируют лизосомальные ферменты, а эндотелин (ЭТ-1) вызывает вазоконстрикцию, повышает агрегацию тромбоцитов, усиливает тромбообразование, ИЛ-1 вызывает иммунное воспаление сосудистой стенки. По мнению авторов, тромбоциты синтезируют различные медиаторы воспаления, обладающие вазоспастическими, тромбогенными и протеолитическими свойствами [34; б. 611-617].

Определение фракций иммуноглобулинов при ГВ не имеет большого практического значения. У большинства больных выявляется неспецифическое повышение IgM и/или IgG; Около половины пациентов с ГВ имеют повышенный уровень сывороточного IgA [31; б. 34-38].

Ревматоидный фактор играет более важную роль в дифференциальной диагностике васкулита. Ревматоидный фактор всегда выявляют (в 100% случаев) при криоглобулинемических и ревматоидных васкулитах, часто (более 70%) при синдроме Шегрена [16; б. 638-648].

Обязательным этапом современной иммунодиагностики системных васкулитов является определение антинуклеарных антител (АНА) методом иммунофлуоресценции. По мнению авторов, при положительном результате необходимо определить тип аутоантител с помощью иммуноферментного анализа: антитела против двухцепочечной ДНК, анти-Смита, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, анти-Scl-70, анти-Jo-1 и анти-U1-RNP. Этот алгоритм, с одной стороны, исключает вторичные васкулиты в рамках различных аутоиммунных заболеваний, с другой стороны, наличие этих аутоантител при первичных системных васкулитах, как правило, свидетельствует о более тяжелом течении васкулита [18; 139 с.].

Выявление АНЦА имеет большое значение в диагностике первичных системных васкулитов. Их обнаружение в сыворотке крови не только помогает выявить васкулит, но и четырехкратное и более увеличение титра АНЦА позволяет прогнозировать рецидив заболевания. Антитела к АНЦА, криоглобулинам, базальной мембране клубочков и фактору комплемента C1q широко используются в клинической практике для скрининга системных васкулитов. Однако в связи с большим количеством случаев серонегативных вариантов этот метод широко используется.

По данным разных исследователей, 20% больных тромбофилией имеют повышенный уровень гомоцистеина в плазме. Эндотелиальная дисфункция является ведущим патогенетическим механизмом гипергомоцистеинемии [40; б. 456-457]. Вследствие увеличения образования коллагена в стенке сосудов они теряют свою эластичность и снижается способность к расширению, что проявляется ингибированием действия антикоагулянта и усилением прокоагулянтных свойств. Под влиянием гомоцистеина снижается экспрессия ряда антиоксидантных ферментов [45; б. 52-61].

По мнению большинства авторов, гомоцистеин в плазме подвергается окислению, при котором образуются свободные радикалы, токсичные для эндотелиальных клеток. Это вызывает повреждение эндотелиальной выстилки сосудов, пролиферацию гладкомышечных клеток и активацию тромбоцитов и лейкоцитов, что приводит к дополнительной продукции цито- и хемокинов (MCP-1, ИЛ-8) и появлению экспрессии молекул адгезии VCAM-1 [15; б. 78-82]. Кроме того, доказано, что гипергомоцистеинемия снижает содержание гепаринсульфата в эндотелиальных клетках с рецепторами антитромбина III (АТ-III). По мнению авторов, снижается связывание АТ-III с эндотелиальными клетками, что ухудшает

тромбогенность внутреннего слоя эндотелия. В то же время при гипергомоцистеинемии снижается активность протеина S (РС) и S (PS), снижается сродство тромбомодулина к тромбину. Все это приводит к резкому снижению активности природных антикоагулянтов [39; 828 с.].

Гипергомоцистеинемия увеличивает продукцию цитокинов и факторов роста, в результате чего высвобождается тканевой тромбопластин и развивается гиперкоагуляция. Кроме того, под влиянием цитокинов снижается синтез природных антикоагулянтов, таких как АТ-III, FX, ФС и др. Все это приводит к развитию гиперкоагуляции, угнетению фибринолиза [22; 26 с.].

По данным литературы, существует корреляция между повышенным уровнем гомоцистеина, концентрацией фибриногена, фактора фон Виллебранда и D-димера, что свидетельствует об активации процессов свертывания крови в сосудах [38; б. 66-67. 52; 26 с.]. Известно, что тканевый активатор плазминогена и рецептор плазминогена взаимодействуют друг с другом на поверхности эндотелиальных клеток [62; б. 70-74].

Так, у больных ГВ повышается концентрация цитокинов и гомоцистеина, что свидетельствует об активации агрегации тромбоцитов и развитии высокоуровневого аутоиммунного воспаления.

Современные этиопатогенетические подходы к клинической картине и лечению геморрагических васкулитов

ГВ является наиболее частым васкулитом. Наиболее частым сезоном болезни является весна, 31,7% приходится на весну. В клиническом течении ГВ чередуются периоды обострения и ремиссии. Частота артритов, желудочно-кишечного тракта и почек составляет 54, соответственно; составляет 51,3 и 29,1% [61; б. 98-102]. Желудочно-кишечные кровотечения чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Показано, что пациенты с инвагинацией, рецидивом и тяжелым поражением желудочно-кишечного тракта или нуждающиеся в госпитализации и лечении стероидами предрасположены к тяжелой почечной недостаточности [113; б. 1707-1714].

Начало заболевания часто сопровождается появлением ряда симптомов. У всех больных имеется геморрагическая пурпура на коже. В классических случаях сыпь геморрагическая, макулопапулезная, иногда имеет некротический или экссудативный компонент. Основным симптомом кожной

формы ГВ является петехиально-геморрагическая сыпь диаметром 2-5 мм, которая не зудит и не возвышается над поверхностью кожи. Геморрагические высыпания текут снизу вверх [101; б. 27-29].

Геморрагическая пурпура чаще располагается на голенях, симметрично, преимущественно на наружной поверхности. Элементы геморрагической сыпи характеризуются периодическим развитием: появлением синяков, пигментных пятен и постепенным их исчезновением. При этой патологии наблюдается ортостатическая пурпура, то есть высыпания увеличиваются в положении стоя [23; б. 24-26. 64; б. 24].

У большинства больных ГВ поражение суставов протекает в виде артрита или артралгии (59-100%). Часто суставной синдром возникает одновременно с поражением кожи. Чаще повреждаются суставы стопы, реже повреждаются лучезапястный и локтевой суставы. У некоторых больных отмечается абдоминальный синдром: боль в животе, тошнота и рвота. Эти симптомы обусловлены некротическим васкулитом, кровотечением из кишечника, геморрагическим поражением толстой кишки и кишечной непроходимостью. В процесс обычно вовлекается тонкий кишечник, в меньшей степени толстый кишечник, пищевод и желудок. Гломерулонефрит встречается у 25-30% больных ГВ. Различают 3 основных клинических варианта нефропатии: мочевого синдром с умеренной протеинурией и микрогематурией; острая почечная недостаточность с преобладанием острого нефритического синдрома; хронический нефрит нефротического или гипертонического, смешанного или латентного типа нефрита. Хроническая почечная недостаточность развивается у 20-30% больных нефропатией. Повреждения легких, сердца и ЦНС встречаются редко [72; б. 39-43].

Особенностью ГВ у детей, в отличие от взрослых, является наличие четкой связи между заболеванием и инфекцией верхних дыхательных путей. Абдоминальный синдром и лихорадка у взрослых встречаются реже, часто наблюдается поражение кожи и суставов. Поражение почек выявляют у 30-60% больных ГВ [67; б. 24-30]. Нефропатия ВГ встречается у каждого 4-го больного и с такой же частотой наблюдается при первом рецидиве заболевания [80; б. 13-17. 83; б. 106-113].

ГВ осложняется нефритом примерно у 30% детей. Длительное течение ГВ в основном приводит к развитию хронической болезни почек, и, как правило, риск ее развития не может быть оценен по начальным клиническим симптомам. Хроническая болезнь почек может возникнуть спустя долгое время после полного выздоровления от ВГ [12; 30 р. 55; 25 с.]. ВГ-нефрит развивается вследствие аутоиммунного повреждения и асептического воспаления клубочков и без своевременного лечения приводит к хронической болезни почек (ХБП) [88; б. 82-84].

По данным авторов, у 20% отобранных больных в возрасте до 20 лет поражение почек в конечном итоге приводит к СБК, но этот показатель снижается до 5%, если лечебные мероприятия проводятся после своевременной диагностики. Нефрит ГВ в основном характеризуется острыми эпизодами эндокапиллярной и мезангиальной пролиферации, гломерулярным асептическим воспалением, приводящим к спонтанному выздоровлению или СБК [94; б. 563-573].

При поражении почек при ГВ обычно развивается вторичный хронический гломерулонефрит или острый гломерулонефрит с нефротическим синдромом. При этом белок в моче является не только признаком поражения почек, но и решающим показателем поражения почек и критическим прогностическим фактором [87; б. 765-771]. Некоторые исследования показывают, что риск повреждения почек увеличивается с возрастом; в частности, у детей старше 10 лет чаще развивается поражение почек [115; б. 269-274. 93; б. 933-939]. У больных с серьезной сопутствующей патологией ГВ своевременно не диагностируется, что приводит к развитию многих осложнений [27; б. 26-29. 46; б. 1067-1072. 65; б. 23-26. 70; б. 27-31].

Лечение геморрагического васкулита до сих пор остается проблемой, так как исследований на сегодняшний день недостаточно [108; б. 530-534]. В начале или рецидиве ГВ рекомендуются лечебные мероприятия в зависимости от патогенеза заболевания, тяжести клинической формы и состояния, гистологического типа заболевания.

По данным литературы, у таких больных наблюдается поражение эндотелия, причиной которого может быть увеличение количества островоспалительных белков, гомоцистеина, адгезия иммунных комплексов к эндотелию. Такие изменения концентрации фибриногена, фактора фон Виллебранда и Д-димера взаимосвязаны, что приводит к активации свертывания крови в сосудах. Тканевой активатор плазминогена и рецептор плазминогена взаимодействуют друг с другом на поверхности эндотелиальных клеток, что может приводить к развитию микротромбов. У больных ГВ повышается концентрация цитокинов и гомоцистеина, что свидетельствует об активации агрегации тромбоцитов и развитии высокоуровневого аутоиммунного воспаления.

Лечение ГВ является одной из проблем медицины. В ее лечении имеют значение не только этиологический фактор, возраст больного и клиническое течение заболевания, но наряду с патогенетическим лечением необходимо назначать препараты, восстанавливающие функцию эндотелия. Поэтому нашей основной целью было повышение эффективности лечения ВГ по степени эндотелиальной дисфункции.

Глава II. ОБЪЕКТ И МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общее описание клинического материала

Клинические исследования проводились на кафедре эндогематологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в течение 2018-2021 гг. В исследовании приняли участие 165 пациентов, 64 мужчины и 101 женщина с геморрагическим васкулитом в возрасте от 18 до 74 лет (основная группа). В качестве контрольной группы были взяты 20 здоровых добровольцев того же возраста (контрольная группа). Все пациенты участвовали в исследовании добровольно.

Анализ распределения больных по возрасту и полу показал, что среди больных преобладали женщины, а мужчины встречались почти вдвое реже. 79 (47,9%) женщин и 48 (29,1%) мужчин в основной группе в возрасте 18-44 лет, 14 (8,5%) женщин и 10 (6,1%) мужчин в возрастной группе 45-59 лет и 60 среди пациентов в возрасте 74 лет было выявлено 8 (4,8%) женщин и 6 (3,6%) мужчин (табл. 2.1).

Таблица 2.1

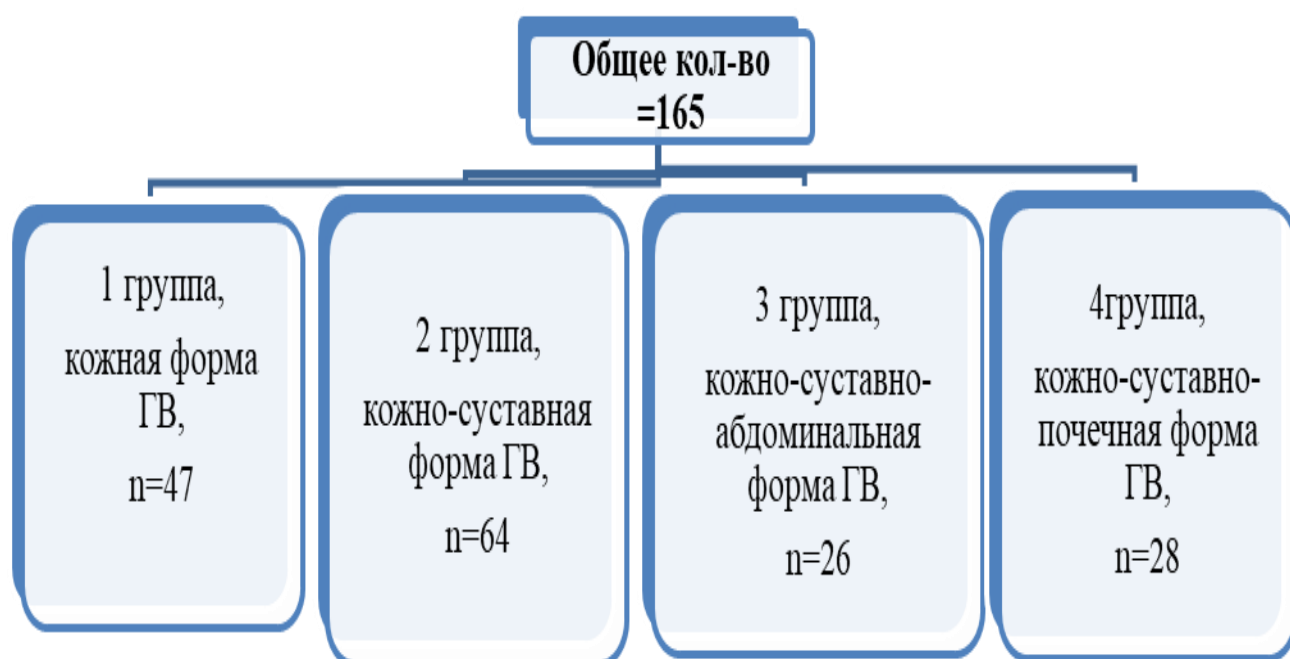
Распределение больных ВГ по возрасту и полу

Группа	пол	Возраст						Всего	
		18-44		45-59		60-74			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контрольная группа, n=20	М	3	15,0	1	5,0	1	5,0	8	40
	Ж	3	15,0	1	5,0	1	5,0	12	60
Всего:		6	30	2	10	2	10	20	100
Основная группа, n=165	М	48	29,1	10	6,1	6	3,6	64	38,8
	Ж	79	47,9	14	8,5	8	4,8	101	61,2
Всего:		127	77	24	14,6	14	8,4	165	100

Как видно из таблицы 2.1, большинство больных были репродуктивного возраста, 77% были в возрасте от 18 до 44 лет. Соотношение между женщинами и мужчинами сохранилось.

ГВ поражает кожу, суставы, желудочно-кишечный тракт и капилляры почек. Поэтому мы разделили больных ГВ на указанные выше формы согласно классификации, предложенной на второй международной консенсусной конференции Чапел-Хилл [95; б. 1-11]. Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза жизни и болезни, клинических признаков

заболевания и лабораторных данных. Особое внимание обращали на объективные данные и анамнез заболевания: время от времени появление на коже мелких точечных кровоизлияний, оставшуюся после высыпаний гиперпигментацию, боли в суставах, отеки, покраснение мочи, боли в животе и др. . Они были разделены на следующие формы: кожная у 47 (28,5%) больных (1-я группа), кожно-суставная у 64 (38,8%) больных (2-я группа), кожно-суставная у 26 (15,8%) больных и абдоминальная форма (3-я группа) и кожно-суставно-почечная форма (4-я группа) наблюдались у 28 (16,9%) больных (рис. 2.1).



Контрольная группа- 20 здоровых людей

Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

Анализируя распределение больных по возрасту и полу, мы заметили, что в первой и второй группах было больше женщин, а в четвертой группе несколько увеличилось количество мужчин (рис. 2.2). Как видно из приведенных данных, среди обследованных больных преобладала 101 женщина (61,2%), а 44,9% больных были в возрасте 30-49 лет.

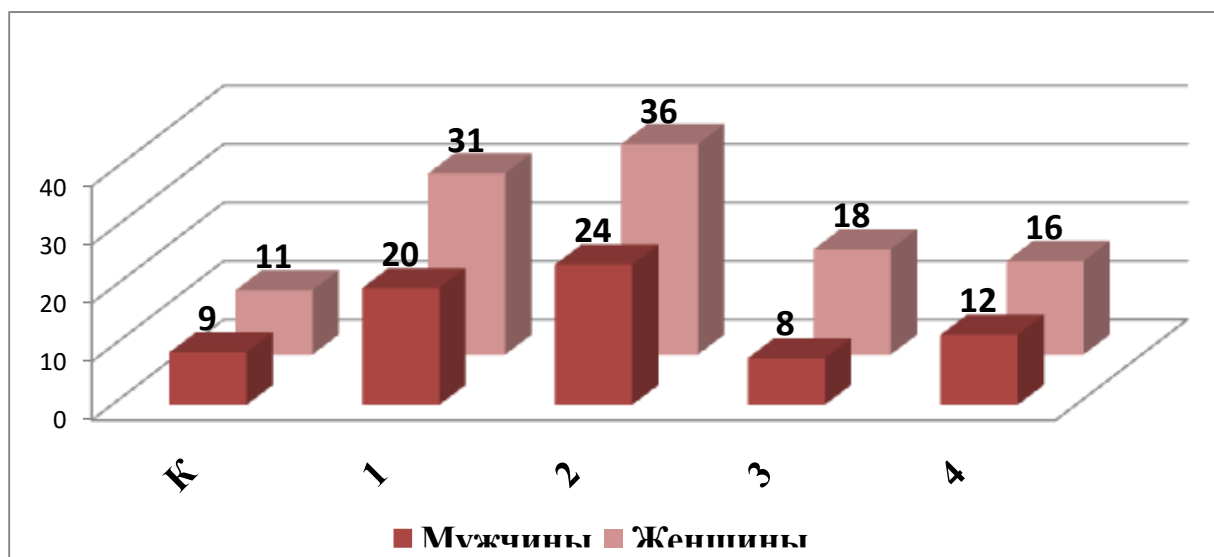


Рисунок 2.2. Распределение больных ГВ по группам в зависимости от пола.

У 93 (56,4%) больных развитие ГВ произошло на фоне инфекций верхних дыхательных путей (тонзиллит, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и др.), у 37 (22,4%) больных ГВ возникла после приема лекарственных препаратов, у 35 (21,2%) причину развития ВГ у больного установить не удалось. При этом установлено, что 75 (45,4%) больных имели в анамнезе аллергические заболевания. При анализе анамнеза жизни установлено, что у 27 (16,4%) больных имелись нарушения свертывающей системы крови.

Кроме проведения физикального осмотра больных и сбора жалоб, определяют продолжительность появления крови под кожей, продолжительность суставных и абдоминальных болей, время появления крови в моче и кале, болей в животе и других симптомов. особое значение при изучении анамнеза при смешанном типе ГВ. Длительность заболевания у больных ГВ, включенных в исследование, в среднем составила $1,25 \pm 0,24$ года (табл. 2.2).

Так, 41 (24,8%) больной с ВГ до 1 месяца, 66 (40,1%) больных до 1 года, 38 (23,0%) больных в течение 2-4 лет и 21 больной более 5 лет (12,7%) были люди. Если длительность заболевания в 1-й и 2-й группах была в основном до 1 года (76,6 и 65,6%), то течение болезни при тяжелых формах составляло 5 лет и более (в 1-й группе - 4,3%, во 2-й группе - 7 лет). ,8%, в 3-й группе - 30,8% и в 4-й группе - 32,1% больных).

Распределение больных ВГ по длительности заболевания

Группы	Продолжительность болезни							
	До месяца		До года		2-4 года		Больше 5 лет	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
первая, n=47	15	31,9	21	44,7	9	19,1	2	4,3
вторая, n=64	19	29,7	23	35,9	17	26,6	5	7,8
третья, n=26	3	15,4	8	26,9	7	26,9	8	30,8
четвертая, n=28	4	14,3	7	25,0	8	28,6	9	32,1
Всего, n=165	41	24,8	59	35,8	41	24,8	24	14,6

Методы исследования

Общие клинические исследования

Анализ результатов анализов крови является неотъемлемой частью лабораторной диагностики и постоянного контроля терапии. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов выполняли на гематологическом анализаторе MINDRAY 5000 (Китай). Использование современных автоматизированных анализаторов крови позволяет получить достаточную клиническую информацию о состоянии кроветворной системы и ее влиянии на различные внешние и внутренние факторы. Высокотехнологичный гематологический анализатор MINDRAY 5000 способен измерять 23 параметра, 3 гистограммы. В данном анализаторе используются следующие методы измерения: метод импеданса для определения количества эритроцитов (RBC) и тромбоцитов (PLT); колориметрический метод определения гемоглобина (Hb); проточная лазерная цитометрия для определения количества лейкоцитов (WVS) и лейкоформулы. Результаты для остальных параметров были рассчитаны.

Для клинического анализа кровь брали натошак из пальца или вены больного, в пробирку с антикоагулянтom К-ЭДТА. Образцы крови можно тестировать от 5 минут до 1 часа. При проведении анализа через 6-8 часов после забора крови достоверность результатов снижается. Для анализа

цельной крови анализатор брал 15 мкл (режим SVS+DIFF) или 11,7 мкл (CVC состояние) крови.

Аспирированный образец быстро и точно разбавляли растворителем М-52Д в камере для эритроцитов. Разбавление образцов крови необходимо для обеспечения стабильной среды для подсчета и определения размеров клеток крови. Затем пробу делят на две части: одну снова разбавляют и обрабатывают разными реагентами. В лейкоцитарном канале после лизиса эритроцитов и стабилизации лейкоцитов происходит цитохимическая реакция, затем лейкоциты дифференцировались по двум признакам: размеру клеток, лазерному светорассеянию и светопоглощению. Дифференцировку базофилов от других гранулоцитов проводили в базоканале. Цитоплазму всех лейкоцитов, кроме базофилов, лизировали после обработки образца специфическим лизатом. Затем измерялось рассеяние лазерных лучей в канале под углом 2 градуса, -3 градуса и 5 градусов, -15 градусов, что позволило различать клетки по форме ядра. Таким образом, использование приборов с полным дифференциальным подсчетом элементов крови позволило повысить точность анализа, проверить норму и патологию, осуществлять динамическое наблюдение за изменениями крови.

Гемостазиологические исследования

Гемостаз - представляет собой биологическую систему, которая, с одной стороны, обеспечивает текучесть крови, а с другой стороны, предотвращает кровотечение и останавливает кровотечение.

Гемостаз условно делят на 2:

1. первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.
2. Вторичный коагуляционный гемостаз.

Система гемостаза состоит из следующих компонентов:

1. Сосудистый компонент
2. Факторы клеток свертывания крови
3. Плазменные факторы свертывания крови

1. Сосудистый компонент

Повреждение стенки кровеносного сосуда приводит к высвобождению активного тромбопластина, что считается триггером для инициации коагуляционного гемостаза. В то же время фактор Виллебранда,

высвобождаемый из стенки кровеносного сосуда, приводит к активации тромбоцитарного гемостаза.

В процессе свертывания крови, первоначально под влиянием серотонина, поврежденный кровеносный сосуд суживается и уменьшает площадь кровоизлияния. Гепарин является антикоагулянтом прямого действия и обладает антикоагулянтным эффектом. Гепарин на поверхности эндотелия удерживает кровь в жидком состоянии и препятствует прилипанию факторов свертывания крови к поверхности сосудов. Также антитромбиновые факторы I, II и III в эндотелиальных клетках сосудов предотвращают повышение тромбина и его активности в сыворотке крови.

2. Факторы клеток свертывания крови

Тромбоциты участвуют во всех фазах гемостатического процесса. Тромбоцит – клетка крови, содержащая более 60 биологически активных веществ. 12 из них являются факторами, непосредственно влияющими на процесс свертывания крови.

Тромбоциты участвуют в следующих процессах:

1. Обеспечивает целостность, устойчивость и проницаемость микрососудов.
2. Участвует в формировании первичной тромбоцитарной пробки за счет адгезионной и агрегационной активности.
3. Доставляет плазменные факторы свертывания к месту кровотечения.
4. Обеспечивает ретракцию тромба.

Адгезионная, агрегационная и ретракционная активности тромбоцитов известны. Адгезия – это прилипание тромбоцитов к поврежденному участку кровеносного сосуда. Фактор Виллебранда, высвобождаемый из поврежденной стенки сосуда, вызывает активацию и адгезию тромбоцитов к стенке сосуда. Адгезивные тромбоциты также выделяют фактор Виллебранда, который вызывает агрегацию тромбоцитов. Агрегация – это слипание тромбоцитов. Уменьшение образовавшегося тромба обеспечивается ретракцией тромбоцитов. Ретракция начинается через 15-30 минут после образования сгустка и продолжается от 30 минут до 3 часов. К образовавшемуся белому кровяному сгустку прилипают также лейкоциты и эритроциты, формируется красный кровяной сгусток. Но этот тромб жидкий и текучий и может остановить кровотечение только из сосудов мелкого калибра. Тромбопластин тромбоцитов и тромбопластин плазмы объединяются с образованием активного тромбопластина, который активизирует коагуляционный гемостаз.

Свертывание крови представляет собой сложный процесс, который состоит из следующих стадий:

I стадия - образование активного тромбопластина;

II стадия - превращение протромбина в тромбин;

III стадия - превращение фибриногена в фибрин;

IV стадия - ретракция тромба;

V стадия - фибринолиз.

3. Плазменные факторы свертывания крови

В плазме крови содержится 13 факторов свертывания крови:

Факторы	Состав факторов
Фактор I	Фибриноген
Фактор II	Протромбин
Фактор III	Сывороточный тромбопластин
Фактор IV	Ионы кальция
Фактор V	Проакцелерин
Фактор VI	Акцелерин
Фактор VII	Проконвертин и конвертин
Фактор VIII	Антигемофильный глобулин А
Фактор IX	Антигемофильный глобулин В
Фактор X	Фактор Стюарта-Правера
Фактор XI	Антигемофильный глобулин С
Фактор XII	Фактор Хагмена
Фактор XIII	является фибринконсолидирующим фактором.

В крови здорового человека сывороточные факторы находятся в неактивной форме, и становятся активными только при возникновении опасности для организма человека, то есть при повреждении кровеносного сосуда, и обеспечивают образование тромба .

Ретрактозим представляет собой редукцию тромба, т.е. ретракцию, которая образуется для остановки кровотечения в поврежденном кровеносном сосуде.

Фибринолизин относится к группе антикоагулянтов и растворяет тромб после остановки крови.

Под действием активного тромбопластина протромбин превращается в тромбин, а тромбин, в свою очередь, превращает фибриноген в фибрин. Нити фибрина укрепляют тромб.

После остановки кровотечения происходит восстановление сосудистой стенки и растворение сгустка под действием фибринолизина или пламина.

Гемостаз условно делят на 2 типа:

- 1- первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.
- 2- Вторичный коагуляционный гемостаз.

Исследование системы гемостаза

Подготовка к осмотру.

Кровь берут утром, натощак. При взятии крови длительное сдавливание вены или чрезмерное движение руки приводит к повышению плазменных факторов.

Материал для осмотра.

Венозную кровь берут в 3,2% растворе цитрата натрия.

Обогащенную тромбоцитами плазму крови берут в 3,2% растворе цитрата натрия для агрегации.

Требования:

1. Основным материалом для проверки гемостаза является венозная кровь. Капиллярную кровь можно использовать в следующих случаях:
 - определение количества тромбоцитов;
 - определение времени кровотечения;
 - проверка времени свертывания крови;
 - для экспресс-диагностики у младенцев.
2. Продолжительность венозного застоя при заборе крови не должна превышать 1 мин.
3. Кровь берут из вены запястья с помощью иглы с широкой прорезью.
4. Кровь собирают в пластиковую пробирку с 3,2% раствором цитрата натрия. Стекланную пробирку брать нельзя.
5. Соотношение крови к 3,2% цитрату натрия должно быть 9:1.
6. Собранную кровь необходимо доставить в лабораторию в течение 45 минут.

Методы проверки сосудистого тромбоцитарного гемостаза.

1. Определение количества тромбоцитов.

Нормальные тромбоциты $180-320 \times 10^9/\text{л}$. На практике используются два различных метода:

- подсчет непосредственно в крови (с помощью камеры Горяева или анализатора).
- Подсчет по 1000 эритроцитов в мазке крови по методу Фонио и умножение на эритроциты в 1 л крови.

2. Определение времени кровотечения (по Дьюку).

По Дьюку время кровотечения определяют после нарушения целостности поверхностных кровеносных сосудов. Обычно 2-4 минуты. Пролонгировано при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях.

3. Адгезия тромбоцитов.

Адгезия тромбоцитов определяется количеством тромбоцитов, попавших в волокна после пропускания определенного объема крови через стекловолокна со стандартной скоростью. В норме адгезия тромбоцитов составляет 20-40%. Снижение адгезии тромбоцитов характерно для тромбоцитопатий.

4. Агрегация тромбоцитов.

Агрегацию тромбоцитов определяют фотометрически с помощью агрегометра. В этом случае к богатой тромбоцитами плазме добавляют агрегатообразующее вещество (АДФ, коллаген, адреналин, ристомидин) и в агрегометре формируют кривую. Агрегация тромбоцитов составляет 55-145% от нормы, ее снижение характерно для тромбоцитопатий.

5. Ретракция тромба.

Кровь без стабилизаторов берут в пробирку и выливают на водяную баню при 37°C и проверяют наличие ретракции кровяного сгустка. В норме кровяной сгусток втягивается через 30-60 минут. Ретракции не наблюдается при выраженной тромбоцитопении и тромбоцитопатиях.

Методы исследования коагуляционного гемостаза.

1. Время свертывания крови (по Моравицу).

Время свертывания крови в норме начинается через 2-3 минуты и заканчивается через 4-5 минут. Удлинение времени свертывания крови наблюдается при коагулопатиях.

2. Время рекальцификации плазмы (по Бергерхофу и Рока).

К тромбоцитарной плазме добавляют оптимальное количество хлорида кальция и измеряют время свертывания. Норма 60-120 секунд. Удлинение времени рекальцификации связано с дефицитом факторов плазмы, избытком гепарина в плазме.

3. Толерантность плазмы к гепарину.

Влияние гепарина на время рекальцификации цитратной или оксалатной плазмы. Обычно 6-9 минут. Его укорочение свидетельствует о дефиците антитромбина III, а удлинение — о повышенной чувствительности к гепарину. Не применяется у пациентов с гипокоагуляцией.

4. Протромбиновое время (ПВ).

Активность фактора VII PV важна при определении контроля лечения прямыми антикоагулянтами. Обычно 9-12 секунд. Укорочение ПВ характерно для гиперкоагуляции, а удлинение ПВ характерно для гипокоагуляции.

5. Активное частичное тромбопластиновое время.

AQTV имеет важное значение в контроле гепаринотерапии, в определении внутренних факторов свертывания крови. AQTV обычно составляет 21-35 секунд. Снижение AQTV характерно для тромбозов и тромбоемболий. Удлинение AQTV характерно для дефицита факторов плазмы (VIII - гемофилия А, IX - гемофилия V, XI, XII).

6. VIII, IX и XIомилляр - антигемофильный глобулин А, В и С.

Дефицит антигемофильных глобулинов А, В и Стугма является причиной гемофилии. Фактор VIII составляет 70-150% от нормы, фактор IX - 60-140% от нормы.

7. Фактор V

Норма 70 - 140%. Врожденный дефицит фактора V является причиной парагемофилии.

8. Тромбиновое время (ТВ).

ТВ оценивает конечную стадию свертывания крови - превращение фибриногена в фибрин под влиянием тромбина. Обычно ТВ составляет 15-18 секунд. Удлинение ТВ характерно для гепаринотерапии, гипофибриногенемии (фибриноген менее 1,0 г/л). Снижение ТВ характерно для гиперфибриногенемии (фибриноген более 6,0 г/л) и гиперкоагуляционной стадии ДВС-синдрома.

9. Фибриноген.

Фибриноген превращается в фибрин под влиянием тромбина и фактора XIIIa. В норме фибриноген составляет 2,0-4,0 г/л.

Поскольку фибриноген является белком острой фазы, его количество может превышать 10 г/л при тяжелых бактериальных инфекциях, травмах и тромбозах. В то же время количество фибриногена повышено при заболеваниях почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром), коллагенозах (ревматоидный артрит, узелковый периартериит), ночной пароксизмальной гемоглобинурии, опухолях и др. увеличивается. Снижение количества фибриногена наблюдается при врожденном дефиците фибриногена, печеночной недостаточности, ДВС-синдроме фазы гипокоагуляции, острых фибринолитических нарушениях, инфекционном мононуклеозе. Лекарственная гипофибриногенемия может возникать при приеме вальпроата натрия, фибратов, фенобарбитала, стрептокиназы, урокиназы, L-акнапагиназы.

10. Тесты на этанол и протамина сульфат.

К плазме добавляют 50% раствор этанола или 1% раствор протамина сульфата. Когда растворимые комплексы мономеров фибрина образуют гель, результат считается положительным. Положительный результат наблюдается при ДВС-синдроме в стадии гиперкоагуляции, массивных тромбозов и тромбоемболий.

Тромбоцитопоз. Методы

подсчета тромбоцитов. Тромбоцитоз. Тромбоцитопении. Цитологическая диагностика крови и костного мозга при патологии тромбоцитов.

Процесс образования тромбоцитов в организме называется тромбоцитопозом. Материнской клеткой тромбоцитов является мегакариоцитарная клетка.

Мегакариоцитарные клеточные элементы возникают, дифференцируются и формируются из миелоидных клеток-предшественников в костном мозге. Основные стимуляторы мегакарицитопоза: ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-11, **колониестимулирующие факторы, эритропоэтин, тромбопоэтин.**

Тромбоцитопоз основан на принципе обратного сада: увеличение тромбоцитов в крови останавливает тромбоцитопоз, а тромбоцитопения стимулирует образование тромбоцитов. В костном мозге мегакариоцитарная клетка претерпевает несколько морфологических стадий дифференцировки:

мегакариобласты, промегакариоциты и мегакариоциты. Мегакариоциты составляют 75-85% клеток мегакариоцитарной линии, мегакариобласты - 10%, промегакариоциты - 15%.

Мегакариоцит представляет собой гигантскую полиплоидную клетку диаметром 60-120 мкм. Мегакариоцит представляет собой большую клетку с полиморфным ядром, большой розовой цитоплазмой и хранилищем тромбоцитов.

Основная функция мегакариоцитов заключается в формировании тромбоцитов и поддержании их количества на постоянном уровне. Из одного мегакариоцита выделяется до 5000 тромбоцитов. В норме 60-70% мегакариоцитов активны, то есть образуют тромбоциты. Примерно 80 % тромбоцитов находится в крови, а 20 % — в селезенке. Тромбоциты живут 7-8 дней.

Тромбоцит представляет собой клетку без ядра, диаметром 2-4 мкм, участвует в процессах гемостаза и свертывания крови. Количество тромбоцитов у здорового человека $180-320 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоциты округлой и овальной формы, цитоплазма состоит из гиаломерной и центральной розово-фиолетовой грануломерной частей.

Функции тромбоцитов:

1. Ангиотрофический: питает и укрепляет стенки кровеносных сосудов.
2. Адгезия: тромбоциты, образующиеся при первичном гемостазе, прилипают к стенке поврежденного сосуда.
3. Агрегация тромбоцитов слипаются.
4. Ретракция сгустка: тромбоциты слипаются, что приводит к сжатию сгустка крови и образованию тромба.
5. Вырабатывает сосудосуживающие средства для уменьшения кровотечения.

Тромбоцитоз – это увеличение количества тромбоцитов в крови, а **тромбоцитопения** – это уменьшение количества тромбоцитов.

Виды тромбоцитоза и тромбоцитопении:

1. При первичном (абсолютном) тромбоцитозе число тромбоцитов превышает $400 \times 10^9/\text{л}$, повышается активность мегакариоцитарных клеток в костном мозге. Первичный (абсолютный) тромбоцитоз возникает в следующих случаях:

- а. При мегакариоцитарном лейкозе (эссенциальная тромбоцитемия)
- б. При эритремии

в. При хроническом миелоидном лейкозе

д. При миелофиброзе

2. Вторичный (абсолютный) тромбоцитоз может возникнуть:

- Во время приема пищи
- при утомляемости
- После кровотечения
- При асфиксии
- При гемолизе
- При ожогах
- При саркоидозе
- После операции
- После спленэктомии
- После лечения кортикостероидами
- При хронических воспалительных заболеваниях (ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, туберкулез, остеомиелит)
- Злокачественные опухоли

3. Причины относительного тромбоцитоза:

а. обезвоживание

б. Переливание эритроцитарной массы

Опасные клинические признаки тромбоцитоза формируются при уровне концентрации тромбоцитов $700-900 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоз может возникнуть при тромбоцитозе, может возникнуть тромбоэмболия.

Абсолютная тромбоцитопения – количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения наблюдается при клиническом проявлении менее $70 \times 10^9/\text{л}$. Абсолютная тромбоцитопения возникает в следующих случаях:

1. Наследственная патология тромбоцитопоэза
2. Иммунная тромбоцитопения (аутоиммунная)
3. Заболевания крови (апластическая, мегалобластная анемии, лейкозы, пароксизмальная ночная гемоглобинурия)
4. Сильное кровотечение
5. Поражение костного мозга (при метастазах, туберкулезе, облучении)
6. гемолитико-уремический синдром
7. почечная недостаточность

8. заболевания печени
9. кровеносные сосуды, селезенка, опухоли
10. эклампсия
11. гипертиреоз, гипотиреоз
12. Инфекционные заболевания (вирусы, бактерии, риккетсиозы, малярия, токсоплазмоз, синдром иммунодефицита человека)
13. Эклампсия при беременности
14. Менструация
15. Действие лекарств (цитостатиков, анальгетиков, антигистаминных средств, антибиотиков и др.)
16. Алкоголь, отравление тяжелыми металлами
17. Гиперспленизм, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, после гемодиализа.

Морфология тромбоцитов

В крови здорового человека при окраске по методу Романовского-Гимца различают в основном 4 типа тромбоцитов:

1. Зрелые тромбоциты на 90-95%, округлой или овальной формы, диаметром 3-4 мкм, четко различаются гиаломеры и грануломеры.
2. Незрелые тромбоциты составляют 0-1% и имеют размер 4-6 мкм.
3. Старые тромбоциты 2-6%, размером 2-3 мкм, круглые, овальные, зубчатые, с тонкой цитоплазмой.
4. Поврежденные, дегенеративные тромбоциты 0-1%, большие, удлинённые, цитоплазма голубая или розовая, азурофильные гранулы, вакуолизированные клетки.

Методы подсчета тромбоцитов

1. Метод Фонио
2. Счет в ячейке Горяева
3. Подсчет в электронном автоматическом гематологическом анализаторе

Определение количества тромбоцитов по методу Фонио

1. 14 % раствор сульфата магния или 6 % этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) набирают в капилляр Панченкова «до линии 25» и переливают в пробирку.

2. Кровь, взятую из пальца, отводят до линии К капилляра Панченкова и помещают в пробирку.
3. Пробирку тщательно перемешивают и из нее готовят мазок, фиксируют и окрашивают по Романовскому-Гимце.
4. Количество тромбоцитов в области при увеличении в 1000 раз пересчитывают на 1000 эритроцитов (‰).
5. Зная количество эритроцитов в 1 мкл крови и количество эритроцитов на тысячу, на основании формулы вычисляют количество тромбоцитов в 1 мкл крови.

Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) = эритроциты \times тромбоциты (‰)

В норме по методу Фонио количество тромбоцитов составляет 45-70‰ на тысячу эритроцитов.

Определение числа тромбоцитов в камере Горяева

1. 1% - 4 мл раствора оксалата аммония помещают в пробирку
2. В пробирку налить 20 мкл крови, хорошо перемешать и оставить на 25-30 минут для гемолиза эритроцитов.
3. После повторного перемешивания раствор сливают в камеру Горяева
4. Подсчитайте количество тромбоцитов в 25 больших квадратах.
5. Количество тромбоцитов рассчитывают по формуле

количество тромбоцитов $\times 2000$

Подсчет количества тромбоцитов в автоматическом анализаторе

В современных гематологических анализаторах видны тромбоциты размером от 2 до 30 фл. Автоматические анализаторы оценивают размер, структуру, цитохимические и другие характеристики клеток, анализируя примерно 10 000 клеток в одном образце.

Исследование системы гемостаза включало:

1. Тесты, характеризующие сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, включали определение числа тромбоцитов в венозной крови, исследование адгезии и агрегации тромбоцитов, определение ретракции тромба.
2. Тесты, характеризующие плазмокоагуляционную стадию гемостаза: время свертывания крови, тромбиновое время, протромбиновый индекс, МНО, фибриноген, АQTV, гепарин-толерантность плазмы, тромботест, гематокрит.

Исследование свертывающей системы плазмы крови проводили по нескольким параметрам, характеризующим состояние плазмы и сосудисто-тромбоцитарную связь гемостаза. Исследование свертывающей системы крови проводили на коагулометре Humaclot Junior (Германия).

Humaclot Junior — полуавтоматический коагулометр для диагностики *in vitro*. Устройство предназначено для всех анализов коагуляции. Полуавтоматический коагулометр Humaclot Junior предназначен для определения протромбинового времени, активного парциального тромбопластинового времени, концентрации фибриногена. Прибор может выполнять качественные и количественные измерения. Добавление пробы и реагентов производилось вручную, а результат анализа регистрировался автоматически. Протромбиновый коэффициент и кольцевой-умеренный коэффициент автоматически рассчитывались при измерении протромбинового времени при вводе необходимых параметров. В памяти прибора хранилась трехточечная калибровка для определения концентрации фибриногена и D-димера.

Анализатор Humaclot Junior использует оптический детектор и выполняется в специальных пластиковых кюветах. Образец добавляли в кювету. После инкубации кювету помещали в измерительную камеру. Световые лучи с длиной волны 400 нм проходили через измерительную камеру. Таймер опускался при добавлении реагента. В ходе анализа в реакционной смеси образовались нити фибрина, что вызвало изменение ее оптической плотности. Скорость изменения оптической плотности регистрировалась детектором, и таймер останавливался.

Для проведения коагулограммы на коагулометре кровь брали из вены запястья утром натощак и заливали в полиэтиленовую (пластиковую) пробирку, содержащую 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1, сразу кровь осторожно смешивали с антикоагулянтом. Образцы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Плазму отделяли пипеткой с пластиковым наконечником.

Состояние коагуляционного этапа гемостаза оценивали по следующим параметрам: активное парциальное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), плазменный гепаринорезистентность (ПГЧ), фибриноген, гематокрит, этаноловый тест и тромботест.

1. Тест AQT_V позволил получить информацию об изменении активности факторов внутреннего пути гемостаза (факторы VIII, IX, XI, XII, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген). Тест основан на

определении пересчитанного времени свертывания плазмы в условиях контактной (каолин) и фосфолипидной (кефалин) активации. В норме AQTV составляет 25-36 секунд.

Для определения AQTV отбирали 50 мкл реагента 1 и нагревали в отсеке для реагентов на передней панели анализатора. Кюветы помещали в инкубационные ячейки. В кюветы заливали 50 мл плазмы и инкубировали 3 минуты. Для проведения измерений в измерительную камеру устанавливалась кювета с нагретой плазмой. Была нажата кнопка «Начать измерение», и на дисплее появилось WAIT, а через несколько секунд оно изменилось на ACTIVE. Измерение начиналось автоматически при добавлении 50 мкл исходного реагента в измерительную кювету. При появлении сгустка измерение AQTV отображалось в первой строке дисплея. После подключения принтера результат был распечатан.

2. Тромбиновое время. Тест описывает конечную стадию процесса свертывания крови — превращение фибриногена в фибрин под влиянием тромбина. В норме тромбиновое время составляет до 30 секунд.

Для определения тромбинового времени брали 50 мкл плазмы и нагревали в реагентном отсеке на передней панели коагулометра. В измерительной камере для измерений установлена кювета с нагретой плазмой. Нажимается кнопка «Начать измерение», и на дисплее отображается ОЖИДАНИЕ, которое через несколько секунд меняется на АКТИВНО. В измерительную кювету добавляли 50 мкл исходного реагента, измерение начиналось автоматически. Во время образования сгустка измерение тромбинового времени отображалось в первой строке дисплея. После подключения принтера результат был распечатан.

1. Протромбиновое время, протромбиновый индекс, СММ.

ПВ отражал активность протромбинового комплекса (плазменные факторы VII, V, X и фактор протромбина-II), описывая этапы первого протромбинового образования и второго этапа тромбинообразования свертывания крови. Обычно ПВ составляет 10-14 секунд. Протромбиновый индекс 75-110% от нормы.

Для достижения наилучшего терапевтического эффекта ВОЗ обычно рекомендует, чтобы MRL составлял 0,8–1,25.

Для измерения PV, PTI и ХММ в измерительную кювету добавляли 50 мкл плазмы и нагревали в течение 1 мин в отсеке для реагентов на передней панели анализатора. Кюветы помещали в инкубационные ячейки. Для проведения измерений кювету помещали в измерительную камеру с нагретой плазмой и нажимали кнопку «Начать измерения». На дисплее появилось

сообщение WAIT, которое через несколько секунд сменилось на ACTIVE. В кювету добавляли 50 мкл нагретого реактивного тромбопластина. При образовании сгустка результаты измерения PV, PTI и ХММ отображались в первой строке дисплея. После подключения принтера результат был распечатан.

4. Фибриноген. Фибриноген растворяется в крови. Под влиянием тромбина и фактора XIIIa превращается в фибрин. Количество фибриногена в нормальной плазме составляет 2,0-4,0 г/л.

Для определения фибриногена 95 мл реагента заливали в кюветы для плазмы объемом 5 мкл на 1 мл и нагревали в реагентном отделении на передней панели анализатора. Поместите кюветы в инкубационные ячейки и инкубируйте в течение 3 минут. Для проведения измерений в измерительной камере устанавливалась кювета с нагретой плазмой. При нажатии кнопки «Начать измерение» на дисплее появлялось сообщение WAIT, которое через несколько секунд менялось на ACTIVE. Измерение начиналось автоматически при добавлении 50 мкл исходного реагента в измерительную кювету. При появлении сгустка в первой строке дисплея отображалось измерение фибриногена. После подключения принтера результат был распечатан.

2. Резистентность плазмы к гепарину.

Принцип метода заключается в определении времени пересчета в плазму при добавлении малых доз гепарина. Венозную кровь смешивали со стабилизатором в соотношении 9:1; Центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 минут и отделяли богатую тромбоцитами плазму. Пробирки с 0,2 мл плазмы и рабочим раствором гепарин-кальциевой смеси помещали на водяную баню (37°C). Через 2 минуты к исследуемой плазме добавляли 0,2 мл CaCl₂ и включали секундомер. Пробирку оставили на водяной бане. Через 2 мин проверяли коагуляцию путем наклона пробирки каждые 30 с при 50-60°C, при образовании сгустка секундомер останавливали и фиксировали время. В нормальных условиях время свертывания гепаринизированной плазмы человека составляло от 6 до 9 минут при использовании сухого гепарина и от 6 до 13 минут при использовании инъекционного гепарина.

5. Гематокрит. Для расчета некоторых других эритроцитарных показателей необходимо определить общий объем эритроцитов в крови (гематокрит). Показатель гематокрита показывал объемное соотношение плазмы и клеток крови (прежде всего эритроцитов). Величину гематокрита определяли с помощью специального центрифужного капилляра. Обычно объем эритроцитарной массы меньше объема плазмы. Гематокрит 36-42% у женщин, 40-48% у мужчин.

Гематокрит определяли микроцентрифугированием или автоматически на современных гематологических анализаторах. Гематокрит в нашем исследовании определяли с помощью гематологического анализатора MINDRAY BC 5000.

Определение маркеров свертывания крови в сосудах

1. Этаноловый тест. Этаноловый тест позволяет обнаружить растворимые комплексы фибрин-мономер. Это растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), образующиеся в результате распада фибрина. Увеличение количества ЭМФК в плазме свидетельствует о повышении уровня тромбина в крови и свертываемости крови в сосудах.

2. Тромботест. 0,1 мл оксалатной плазмы помещали в 5 мл 0,5% раствора хлорида кальция. В зависимости от свертываемости крови фибрин выпадал в осадок через 30 минут инкубации при 37°C. Различают 7 уровней тромботеста, из которых I, II, III соответствуют гипокоагуляции, IV, V - нормокоагуляции, VI, VII - гиперкоагуляции.

Адгезию и агрегацию тромбоцитов изучали для характеристики сосудисто-тромбоцитарной фазы гемостаза.

1. Адгезия тромбоцитов.

Основная функция тромбоцитов заключается в формировании первичной тромбоцитарной пробки в зоне повреждения сосудов в результате адгезии и последующего слияния. Адгезия тромбоцитов – это прилипание тромбоцитов к поврежденному участку стенки кровеносного сосуда. У здорового человека скорость адгезии тромбоцитов составляет 20-40%.

Для определения адгезии тромбоцитов в 2 пробирки наливали по 4 мл оксалата аммония. В пробирку с цитратом аммония наливали 10 мкл крови и маркировали ее как пробирку T1. 350 мкг цитратной крови пропускали через стекловолокно в течение 18-20 секунд и капали на предметное стекло. Со предметного стекла было взято 10 мкл крови и перелито во вторую пробирку с цитратом аммония под названием T2. Образцы тщательно перемешивали и просматривали в отдельных камерах камеры Горяева. Вычисляют разницу количества тромбоцитов в 125 больших квадратах, которая обычно составляет 20-40%. Если количество тромбоцитов в обеих пробирках одинаковое, результат считается отрицательным.

2. Агрегация тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов – это свойство тромбоцитов слипаться и образовывать агрегаты. Определение агрегации тромбоцитов имеет важное значение в дифференциальной диагностике тромбоцитопатий. Агрегация

тромбоцитов З.С.Баркаган, Б.Ф. Его определяли с помощью гемолизатно-агрегационного теста по Архипову и В. М. Кучерскому (1980).

В пробирке смешивали 9 мл крови человека с гемоглобином 120 г/л и 1 мл 3,8% натрия цитрата. Кровь промывали 3 раза физиологическим раствором: добавляли равные количества 5,0 мл крови и 5,0 мл физиологического раствора, хорошо перемешивали и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 15 минут. Верхний слой удаляли, оставляя эритроцитарную массу. Этот процесс повторялся 3 раза. Отмытую эритроцитарную массу хранили в пробирке в холодильнике до 1 мес.

В 6 чистых пробирок налили 1000 мкл дистиллированной воды. В первую пробирку добавляли 100 мкл отмытой эритроцитарной массы и перемешивали, что приводило к гемолизу всех эритроцитов и выделению внутриклеточного АДФ. В остальные пробирки титровали по 100 мл крови из предыдущей пробирки. Концентрации гемолизата составляли 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5 и 10-6 в 6 пробирках. Пробирки 2 и 6, содержащие 10-2 и 10-6 гемолизатов, оставили.

4,5 мл крови больного смешивали с 0,5 мл 3,8% раствора цитрата натрия в пробирке и готовили богатую тромбоцитами плазму: ее центрифугировали при 1000 об/мин в течение 7 мин, включали секундомер и перемешивали в светлое поле. Обычно через 15-17 секунд происходила агрегация тромбоцитов и появлялись видимые агрегаты тромбоцитов в виде белых сгустков в виде «снежного осадка».

На предметное стекло 10-6 наносили 100 мкл плазмы, богатой тромбоцитами, и 100 мкл гемолизата, сразу включали секундомер и ставили на световое поле. Через 32–35 секунд произошла агрегация тромбоцитов, и видимые агрегаты тромбоцитов были видны в виде белых зерен в виде «снежного дождя».

При удлинении времени агрегации дисфункцию агрегации тромбоцитов расценивали как гипокоагуляцию. Сокращение времени агрегации характеризовалось повышением агрегационной функции тромбоцитов и гиперкоагуляцией.

Биохимические исследования

Эндотелий образует внутренний слой кровеносных сосудов и состоит примерно из $1-6 \times 10^{13}$ клеток. Эндотелиальный слой интимы сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в воспалительных процессах и процессах ремоделирования сосудистой стенки. Нарушение основных функций эндотелия приводит к эндотелиальной дисфункции. Основными

показателями эндотелиальной дисфункции являются определение количества продуцируемых в ней веществ: гомоцистеина (ГЦ), эндотелина 1 (ЭТ1), фактора Ван Виллебранда (vWF), тромбомодулина и молекул адгезии (sICAM-1)). В нашем исследовании мы определяли индекс вышеперечисленных веществ в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием специальных тест-систем на анализаторе ИФА. Мы использовали протокол, рекомендованный производителями. Чувствительность тест-систем составляла пг/мл. Все иммуноферментные тесты определялись в научной лаборатории «Генотехнологии» Республиканского перинатального центра на основании договора.

В способе использовали реактивы фирмы ООО «Цитокин» Санкт-Петербургского НИИ сверхчистых биопрепаратов. В сборе использовали «сэндвич» вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использовали два моноклональных антитела с разными специфическими эпитопами к указанным выше веществам. Один из них иммобилизован в твердой фазе (внутренняя поверхность лунки), а другой конъюгирован с биотином. На первом этапе анализа вещества в калиброванных и тестируемых образцах связываются с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунки. На втором этапе анализа иммобилизованные вещества сшивали с мечеными биотином вторичными антителами. Количество связанных конъюгатов было прямо пропорционально количеству веществ в тестируемых образцах. На последнем этапе в лунки вливали конъюгат стрептовидин-пероксидаза. В период инкубации наблюдали окрашивание раствора субстратной смеси в лунках. Степень окрашивания была прямо пропорциональна количеству целевых антител. После определения оптической плотности раствора в лунке по калибровочной кривой рассчитывают концентрацию исследуемого вещества.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку материала проводили путем вычисления среднего арифметического (M), среднего отклонения (с), относительных величин (частоты) (мк) с помощью набора программ статистического анализа на персональном компьютере. Статистическую значимость измерений, полученных при сравнении средних значений, определяли по критерию достоверности Стьюдента. Уровень значимости $R < 0,5$ принимался за

статистически значимое изменение. Учитывались рекомендации по статистической обработке данных клинических и лабораторных анализов.

В данной главе представлена информация, включающая общее описание клинического материала, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также данные статистической обработки полученных результатов.

Клинические исследования проводились в отделении гематологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в течение 2018-2021 гг. Анализ распределения больных по возрасту и полу показал, что среди больных преобладали женщины, а мужчины встречались почти вдвое реже.

Анализ результатов анализов крови является неотъемлемой частью лабораторной диагностики и постоянного контроля терапии. Общий анализ крови с определением числа тромбоцитов выполняли на гематологическом анализаторе MINDRAY 5000 (Китай). Использование современных автоматизированных анализаторов крови позволяет получить достаточную клиническую информацию о состоянии кроветворной системы и ее влиянии на различные внешние и внутренние факторы. Высокотехнологичный гематологический анализатор Mindray 5000 может измерять 23 параметра, 3 гистограммы. В данном анализаторе используются следующие методы измерения: метод импеданса для определения количества эритроцитов (RBC) и тромбоцитов (PLT); колориметрический метод определения гемоглобина (Hb); проточная лазерная цитометрия для определения количества лейкоцитов (WVS) и лейкоформулы.

Состояние коагуляционной стадии гемостаза оценивают по следующим параметрам: активное парциальное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное умеренное отношение (МСМО), плазменная толерантность к гепарину (ПГТ), фибриноген, гематокрит, этаноловый тест и тромботест.

Гематокрит определяют микроцентрифугированием или автоматически с помощью современных гематологических анализаторов. В нашем исследовании гематокрит определяли с помощью гематологического анализатора MINDRAY BC5000.

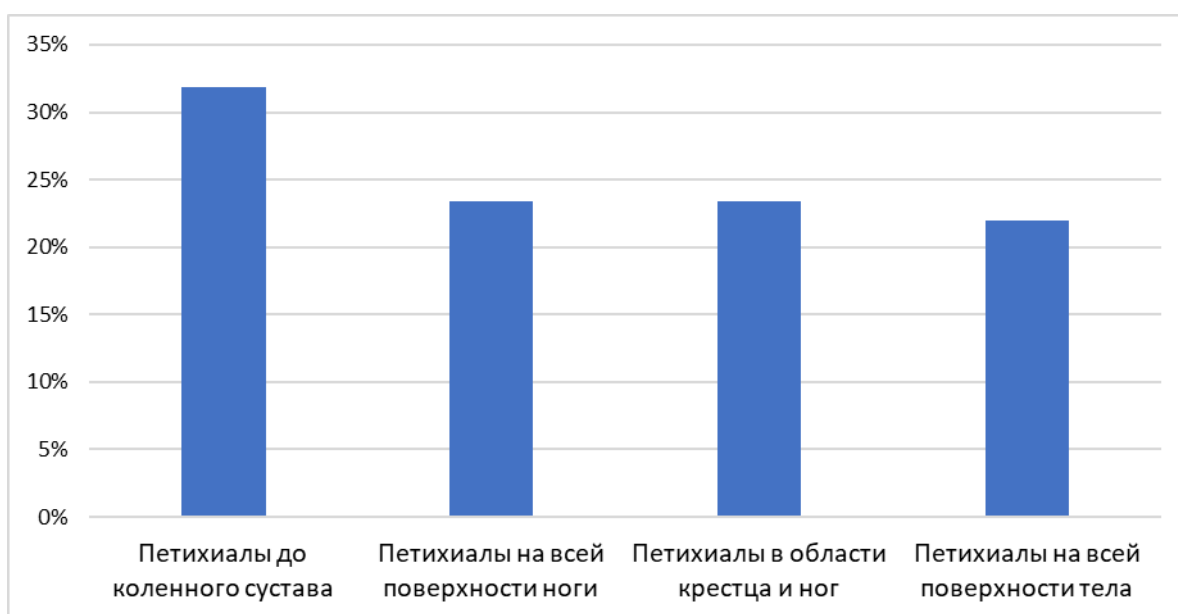
Все иммуноферментные тесты определялись в научной лаборатории «Генотехнологии» Республиканского перинатального центра на основании договора.

Статистическую обработку материала проводили путем вычисления среднего арифметического (M), среднего отклонения (σ), относительных величин (частоты) (m_k) с помощью набора программ статистического анализа на персональном компьютере. Статистическую значимость измерений, полученных при сравнении средних значений, определяли по критерию достоверности Стьюдента. Уровень значимости $R < 0,5$ принимался за статистически значимое изменение.

Глава III . ОПИСАНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ

Клинические проявления у пациентов

В зависимости от локализации поражения сосудов ГВ подразделяют на кожную, кожно-суставную, кожно-суставно-абдоминальную и кожно-суставно-почечную формы. В 1-й группе у 15 (31,9%) больных с ГВ кожи имелись симметричные петехиально-геморрагические высыпания на голених до колена, у 11 (23,4%) — петехии на голених от низа до бедер, у 11 (23,4%) пациентов имелась сыпь на всей поверхности голени и крестца, а у 10 (21,3%) пациентов — петехиальная сыпь по всему телу (см. рис. 3.1).



3.1-рис. Локализация кожных петехиальных высыпаний

Госпитализировали только больных с тяжелой транзиторной формой ВГ с кожной формой. В тяжелых случаях у 5 (16,1%) больных имелись пятнисто-папулезные высыпания с некротическими изменениями и мелкими язвами в центре геморрагических высыпаний на коже.

Наиболее характерным признаком кожной формы ГВ являются петехиально-геморрагические высыпания размером 2-5 мм, которые не исчезают после надавливания на кожу, не возвышаются над поверхностью кожи, а область высыпаний часто зудит и имеет тенденцию сливаться. После исчезновения петехиальных высыпаний на их месте остаются гиперпигментированные пятна, поэтому у больных наблюдаются как новые геморрагические высыпания, так и пятна, остающиеся на месте утраченных петехий. Геморрагическая сыпь имеет периодичность: сначала сыпь распространяется на ноги, затем вверх. Частота петехиально-

геморрагических высыпаний была связана с тяжестью ГВ. У больных с кожной формой ГВ длительность заболевания была наименьшей и составила в среднем $20 \pm 2,3$ дня.

У больных 2-й группы наряду с симметричными геморрагическими высыпаниями на коже также наблюдалось поражение суставов: суставной синдром, боль и периартикулярная припухлость, гиперемия, дисфункция суставов, причем эти изменения в основном проявлялись в крупных суставах. У 32 (50,0%) больных были поражены стопно-лапные и голеностопные суставы, у 19 (29,7%) — стопно-лапные, голеностопные и коленные суставы, а у 13 (20,3%) — другие суставы. У больных кожно-суставной формой длительность заболевания составляет в среднем $8,7 \pm 1,8$ мес. Повреждения коленного, голеностопного, локтевого и лучезапястного суставов были симметричными. В суставах с нарушением функции деформационных изменений не наблюдалось.

В 3-й группе больных со смешанной кожно-суставной и абдоминальной формой заболевания, кроме поражения кожи и суставов, наблюдалось поражение желудочно-кишечного тракта, при котором геморрагические высыпания появлялись преимущественно на стенке кишки и брыжейке. Кроме поражения кожи и суставов у больных наблюдались следующие симптомы: рвота, резкая боль в животе вокруг пупка, напряжение живота при пальпации, кровь в кале у некоторых больных. Важно отметить, что больной не мог четко указать локализацию болей. У 7 (26,9%) больных рвота, боли в животе предшествовали кожно-суставным симптомам, что затрудняло диагностику. У этой категории больных при эзофагодуоденоскопии наблюдались петехиальные высыпания на слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки. У 5 (19,2%) больных кожно-суставно-абдоминальная форма спровоцировала острые хирургические заболевания органов брюшной полости и осложнилась кишечным кровотечением. Давность заболевания при кожно-суставной и абдоминальной форме ВГ превышала 2 года. В то же время при данном типе ГВ при нарушении диеты у больных наблюдались быстрые рецидивы заболевания.

Больные 4-й группы со смешанной кожно-суставной и почечной формой ГВ имели разную степень поражения почек: у 13 (46,4%) больных отмечалась кратковременная нестабильная гематурия в течение 2-3 дней, у 10 (35,7%) больных - стабильная, но длительная гематурия. до 5-7 дней у 5 (17,8%) больных макрогематурия сохранялась более $10 \pm 0,7$ дня. Поражение почек в основном возникало при длительном и рецидивирующем течении заболевания, приведшем к развитию хронической почечной недостаточности, опасного осложнения заболевания, у 4 (14,3%) больных. Длительность кожно-суставной и почечной формы ГВ составила около 2,5 лет.

Наблюдения показали, что у 46 (27,9%) больных имело место острое начало заболевания, повышение температуры до субфебрильных или фебрильных значений, у 39 (23,6%) заболевание протекало подостро, у 80 (48,5%) - заболевание носило хронический характер, проходило и проявлялось длительным рецидивирующим течением болезни. При хроническом течении ГВ рецидивы заболевания резко не проявляются, но отмечаются симптомы слабости, петехиально-геморрагические высыпания на коже, боли в суставах и иногда субфебрильная лихорадка (см. рис. 3.2).

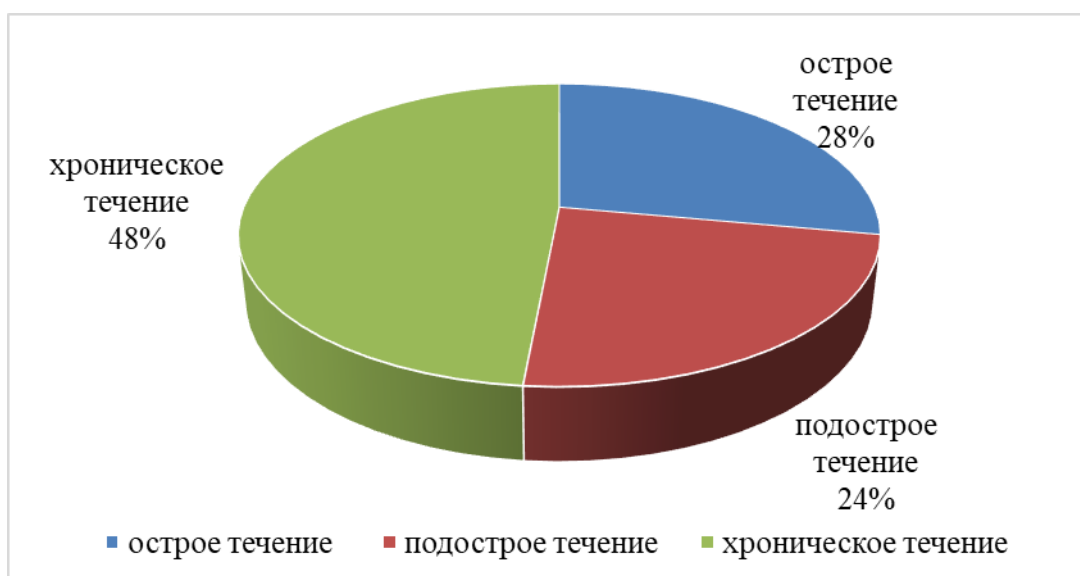


Рис 3.2 . Клиническое течение ГВ

Таким образом, кожная и кожно-суставная формы наблюдались у большинства из 165 больных ВГ, принявших участие в исследовании, а клинические проявления зависели от формы, тяжести и рецидива заболевания

Эндотелиальная дисфункция при геморрагическом васкулите

В настоящее время доказан иммунокомплексный характер ВГ, при котором циркулирующие иммунные комплексы и компоненты активированной системы комплемента инфицируют стенки сосудов малого калибра, в результате чего возникает асептическое воспаление. Эти процессы активируют процесс свертывания крови, вызывая тромбоз и разрыв стенок сосудов в различных местах, в результате чего на коже появляются мелкие геморрагические высыпания. В результате при прогрессировании заболевания эндотелиальные клетки в стенках поврежденных кровеносных сосудов продуцируют противовоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), и усиливают синтез роста сосудов. фактор (VEGF) [99; б. 2269–2273.]. В связи с этим нами были изучены показатели функциональной активности эндотелия и развития его дисфункции (табл. 3.1).

Показатели эндотелиальной дисфункции при ГВ, М±m

Группы	Фактор Виллебранда, %	Эндотелин-1, пг/мл	Тромбомодулин, пг/мл	sICAM-1, пг/мл
Контрольная группа, n=20	89,89±2,56	4,10 ± 0,24	3,54±0,28	55,69±4,44
ГВ				
1 группа, n=6	133,75±7,46***	4,75±0,54	5,44±0,42**	69,95±4,94*
2 группа, n=18	145,17±5,60***	5,27±0,36*	5,88±0,12***	86,00±7,04**
3 группа, n=5	188,00±3,29***	5,34±0,53*	6,30±0,77**	110,80±11,66***
4 группа, n=4	191,41±5,52***	6,85±0,52***	8,56±0,32***	146,83±12,86***

Примечание: * - достоверное различие по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; *** - P<0,001).

Таким образом, нарушение регуляции сосудистого тонуса при индукции ГВ связано с повышением продукции эндотелиальных пептидов, в частности ЭТ-1, причем ЭТ-1 в сыворотке крови больных увеличивается на статистически достоверном уровне, соответствующем форме болезни. Если количество ЭТ-1 при каждой форме ВГ увеличилось на 15,8% от нормального уровня (P>0,05), то при кожно-суставной, абдоминальной и почечной формах этот показатель составил 28,5 (P<0,05), 30,2, соответственно (P<0,05) и увеличение до 67,1% (P<0,01) свидетельствует о развитии у больных вазоконстрикции. воздействуя на рецепторы, он приводит к высвобождению факторов релаксации. В то же время в высоких концентрациях он активирует рецепторы гладкомышечных клеток и вызывает стойкую вазоконстрикцию. В то же время при изучении фактора Виллебранда фактор Виллебранда при каждой форме заболевания повышался на 48,8% (P<0,01), при кожно-суставной форме на 61,5% (P<0,01), при кожно-суставной форме. суставно-абдоминальная форма: 109,1% (p<0,001) и 112,9% (p<0,001) при кожно-суставно-абдоминальной форме.

Является носителем-стабилизатором прокоагулянтного белка FVIII:C, циркулирующего в сыворотке крови в виде нековалентно связанного комплекса, и служит белком адгезии в процессах свертывания крови. Поэтому повышение уровня фактора Виллебранда служит индикатором повреждения эндотелия.

Ввиду вышеизложенного мы исследовали уровни sICAM-1 в сыворотке крови. Исследования показали, что количество sICAM-1 при кожно-суставных формах ВГ увеличилось на 26,0 ($p < 0,05$) и 54,4% ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми лицами. ВГ увеличилась на 99,89% ($P < 0,01$) при абдоминальной форме и на 163,7% ($P < 0,001$) при кожно-суставно-почечной форме.

Также мы изучали содержание тромбомодулина в плазме крови больных ВГ. Исследования показали, что тромбомодулин увеличился на 53,7% в 1-й группе ($P < 0,01$), на 66,1% во 2-й группе ($P < 0,001$); Он увеличился на 78% ($p < 0,001$) в 3-й группе и на 141,8% ($p < 0,001$) в 4-й группе. Этот коэффициент изменяется более чем в 1000 раз в мелких сосудах по сравнению с крупными. Почти весь тромбин в микроциркуляторном русле связан с CD141, его коагуляционная активность слабая. Увеличение концентрации тромбомодулина в плазме свидетельствует о повреждении эндотелия сосудов.

Таким образом, исследования показали дисфункцию эндотелия сосудов у больных ГВ. Из приведенных данных видно, что у больных ГВ важно изучение специфических индукторов адгезии, воспалительных цитокинов и уровня гомоцистеина, усиливающих адгезию тромбоцитов.

Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза при геморрагическом васкулите

С целью изучения опухоле-тромбоцитарного этапа гемостаза подсчитывали количество тромбоцитов в общем анализе крови, изучали адгезионную и агрегационную активность тромбоцитов. Исследование показало, что среднее количество тромбоцитов у больных 1-й группы составило $308 \pm 32,3 \times 10^9/\text{л}$, у больных 2-й группы этот показатель составил $346 \pm 41,5 \times 10^9/\text{л}$, а у больных 3-й и 4-й групп количество тромбоцитов увеличилось. достоверно и составил $396 \pm$ соответственно, $47,7 \times 10^9/\text{л}$ и $453 \pm 56,1 \times 10^9/\text{л}$. В контрольной группе этот показатель составил $244 \pm 38,9 \times 10^9/\text{л}$.

Изучение количества тромбокрита в группе больных ГВ показало, что количество тромбокрита в 1-й группе составило $0,26 \pm 0,02\%$, у больных во 2-й группе этот показатель составил $0,34 \pm 0,03\%$, в 3-й и 4-й группах количество тромбокрита было $0,41$ соответственно, $\pm 0,03\%$ и $0,45 \pm 0,02\%$. Количество тромбокрита в контрольной группе составило $0,24 \pm 0,01\%$.

Изучение функции тромбоцитов показало, что при сравнении показателей больных основных групп ГВ с контрольной группой наблюдалось достоверное повышение адгезионных и агрегационных характеристик тромбоцитов. Изучение адгезионной способности тромбоцитов показало, что этот показатель достоверно повышен во всех четырех группах больных ГВ. По данным исследования показатели адгезии тромбоцитов у больных 1-й группы составили $47,9 \pm 5,1\%$, 2-й группы $52,3 \pm 4,3\%$, 3-й группы $64,7 \pm 5,4\%$, 4-й группы $62,3 \pm 5,3\%$ и в контрольной группе индекс адгезии тромбоцитов. составил $28,9 \pm 4,1\%$ (см. рис. 3.3).

Агрегацию тромбоцитов изучали в двух растворах гемолизатно-агрегационного теста: 10-2 (ГАТ10-2) и 10-6 (ГАТ 10-6). Изучение агрегационных характеристик двух растворов тромбоцитов показало, что агрегационная способность тромбоцитов значительно повысилась в

основных группах с ГВ, что свидетельствует о превосходстве гиперкоагуляции.

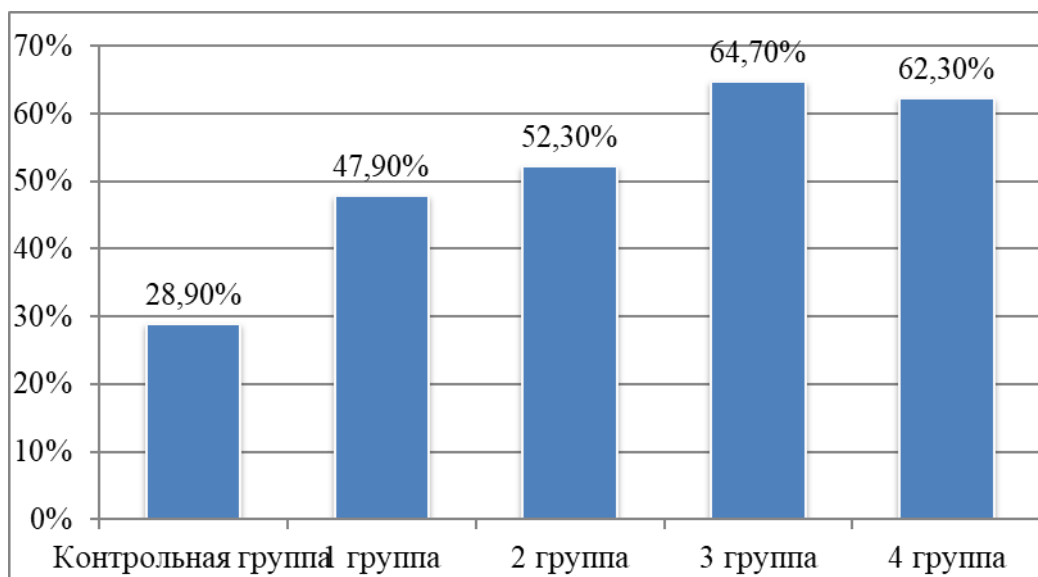


Рисунок 3.3. Адгезия тромбоцитов у больных ГВ.

В 1-й группе эти показатели составили $12,2 \pm 1,3$ с и $23,0 \pm 1,7$ с соответственно в первом и втором разведении, во 2-й группе агрегационные характеристики тромбоцитов составили $10,8 \pm 2,3$ с в ГАТ 10-2 разведении, в ГАТ10-6 и это было $16,3 \pm 2,6$ секунды. В 3-й группе произошли достоверные изменения в сторону гиперкоагуляции по данным показателям: ГАТ10-2 $8,9 \pm 1,3$ с, ГАТ10-6 $13,1 \pm 1,6$ с. В 4-й группе ГАТ10-2 составил $8,6 \pm 1,5$ с, ГАТ10-6 - $13,3 \pm 1,4$ с. В контрольной группе параметры теста агрегации гемолизата были следующими: ГАТ10-2 $15,5 \pm 0,8$ с и ГАТ10-6 $32,8 \pm 1,4$ с. (Таблица 3.2)

Таблица 3.2

Состояние тромбоцитарного гемостаза у больных ГВ

Показатели гемостаза	ГАТ10 ⁻² ,сек	ГАТ10 ⁻⁶ ,сек	Ретракция
Контрольная группа (n=20)	$15,5 \pm 0,8$	$32,8 \pm 1,4$	$0,32 \pm 0,02$
1 группа(n=47)	$12,2 \pm 1,3^*$	$23,0 \pm 1,7^{***}$	$0,28 \pm 0,01$
2 группа(n=64)	$10,8 \pm 2,3^*$	$16,3 \pm 2,6^{***}$	$0,26 \pm 0,02^*$
3 группа (n=26)	$8,9 \pm 1,3^{***}$	$13,1 \pm 1,6^{***}$	$0,24 \pm 0,02^*$
4 группа(n=28)	$8,6 \pm 1,2^{***}$	$13,3 \pm 1,4^{***}$	$0,24 \pm 0,02^*$

Примечание: * - достоверное различие по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; *** - P<0,001).

Как показано выше, результаты исследования показали, что адгезионная и агрегационная способность тромбоцитов в группе больных ГВ была значительно повышена по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о повышении функции тромбоцитов и склонности к гиперкоагуляции у этих больных.

Кроме того, определение ретракции тромба связано с показателями тромбоцитарного гемостаза. Изучение времени ретракции тромбоцитов показало, что исходные показатели ретракции были снижены у больных основных групп ГВ, что также характерно для гиперкоагуляционного состояния. Отмечено достоверное увеличение времени ретракции тромбоцитов с $0,24 \pm 0,02$ секунды до $0,28 \pm 0,02$ секунды в основных группах, тогда как в контрольной группе оно составило $0,32 \pm 0,02$ секунды. (таблица 3.2).

Таким образом, у больных ГВ при повышении активности тромбоцитов происходит нарушение функциональных свойств тромбоцитов, которое характеризовалось повышением адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов на 18,6-42,7% и снижением время ретракции кровяного сгустка на 12,5-25,0%.

Коагуляционный гемостаз состоит из каскада реакций с участием плазменных факторов. Коагуляционный гемостаз изучен на трех стадиях свертывания крови:

1. Время свертывания крови (QIV) и активное парциальное тромбопластиновое время (AQTV) по методу Моравица (1 стадия свертывания крови).

2. Протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное отношение (MCM) (2 стадии свертывания крови).

3. Фибриноген, тромбиновое время (ТВ), толерантность плазмы к гепарину, тромботест (3 стадии свертывания крови).

Для оценки первой стадии свертывания крови изучали время свертывания крови по Моравицу и АКТВ.

Отчетливое сокращение времени свертывания крови наблюдалось у больных основных групп ГВ. Так, в 1-й группе начало свертывания крови составило $96,3 \pm 24,9$ с, окончание свертывания — $160,3 \pm 30,7$ с, во 2-й группе начало свертывания крови — $73,5 \pm 16,3$ с, его окончание — $125,8 \pm 26$ с. 7с. В 3-й и 4-й группах наблюдалось значительное нарушение времени свертывания крови (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Группы	ВСК начало,сек	ВСК завершение,сек	АКТВ,сек
Контрольная группа (n=20)	125,3±14,2	248,0±16,6	29,1±3,39
1 группа, (n=47)	96,3±24,9	160,3±30,7*	20,4±1,2*
2 группа, (n=64)	73,5±16,3**	125,8±26,7**	18,0±2,1*
3 группа, (n=26)	66,7±12,2**	115,7±18,9***	16,8±1,6**
4 группа, (n=28)	56,5±9,7***	107,2±16,8***	15,9±1,5**

Примечание: * - достоверное различие по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; *** - P<0,001).

Как видно из таблицы, начало свертывания крови в 3-й группе 66,7±12,2с, окончание 115,7±18,9с, а в 4-й группе начало свертывания крови 56,5±9,7с, окончание 107,2с. ±16,8 с организовано. В контрольной группе эти показатели были следующими: начало свертывания крови составило 125,3 ± 14,2 с, окончание — 248,0 ± 16,6 с. Снижение времени свертывания крови у больных ВГ по сравнению с контрольной группой свидетельствовало о выраженной гиперкоагуляции в плазменном гемостазе.

AQTV в плазме была снижена у больных в основных группах ГВ: AQTV в 1-й группе составила 20,4±1,2 с, во 2-й группе 18,0±2,1 с, в 3-й группе 16,8±1,6 и в 4-й группе 15,9±1,5 с. В контрольной группе AQTV составил 29,1±3,39 с. Снижение времени свертывания крови у больных ВГ по сравнению с контрольной группой свидетельствовало о выраженном гиперкоагуляционном сдвиге плазменного гемостаза.

Серьезное нарушение времени свертывания крови и частичного тромбопластинового времени свидетельствовало о том, что у больных ГВ имело место изменение первого этапа коагуляционного гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

Изучали протромбиновое время, протромбиновый индекс и ХММ, характеризующие второй этап плазменного гемостаза.

Изучение протромбинового времени показало, что по сравнению с контрольной группой у больных основных групп ГВ выявлен значительный сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Так, в 1-й группе ПВ составил 10,0±0,9с, во 2-й группе 9,2±0,7с, в 3-й группе 8,7±1,9с, в 4-й группе 8,4±1,9с (см. табл. 3.4). ПВ контрольной группы составил 12,8±1,1 сек.

Протромбиновый индекс рассчитывали по специальной формуле и составили $130,0 \pm 5,5\%$ в 1-й группе, $141,3 \pm 6,2\%$ во 2-й группе, $149,0 \pm 7,3\%$ в 3-й группе и $154,8 \pm 10,3$ в 4-й группе. Это свидетельствовало о наличии выраженной гиперкоагуляции у больных ВГ (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Оценивание второй стадии свертывания крови при ГВ

Группы	ПВ,сек	ПТИ,%	ХММ
Контрольная группа(n=20)	$12,8 \pm 1,1$	$98,5 \pm 7,2$	$1,0 \pm 0,09$
1 группа, (n=47)	$10,0 \pm 0,9^*$	$130,0 \pm 5,5^{**}$	$0,77 \pm 0,09$
2 группа, (n=64)	$9,2 \pm 0,7^*$	$141,3 \pm 6,2^{***}$	$0,71 \pm 0,08^*$
3 группа, (n=26)	$8,7 \pm 1,9^*$	$149,0 \pm 7,3^{***}$	$0,67 \pm 0,07^*$
4 группа, (n=28)	$8,4 \pm 1,9^*$	$154,8 \pm 10,3^{***}$	$0,65 \pm 0,07^{**}$

Примечание: * - достоверное различие по сравнению с показателями контрольной группы (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$).

Как видно из таблицы, международное нормализованное отношение уменьшилось во всех группах ВГ. ХММ составил $0,77 \pm 0,09$ в 1-й группе, $0,71 \pm 0,08$ во 2-й группе, $0,67 \pm 0,07$ в 3-й группе и $0,65 \pm 0,07$ в 4-й группе. В контрольной группе этот показатель составил $1,0 \pm 0,09$.

Изучение показателей второй стадии свертывания крови показало значительный сдвиг крови в сторону гиперкоагуляции у больных основных групп ГВ.

Для характеристики третьей стадии свертывания крови определяли содержание фибриногена, толерантность к гепарину плазмы, тромботест и тромбиновое время. Показатели фибриногена, тромбинового времени, толерантности плазмы к гепарину, тромботеста представлены в таблице 3.5.

Исследование количества фибриногена показало значительное повышение концентрации фибриногена, что указывало на наличие выраженного гиперкоагуляционного сдвига (см. табл. 3.5). Количество фибриногена в 1-й группе составило $455,0 \pm 30,0$ мг%, во 2-й группе $538,0 \pm 31,3$ мг%, в 3-й группе $559,0 \pm 36,7$ мг% и в 4-й группе $530,6 \pm 36,7$ мг%. В контрольной группе этот показатель составил $290,4 \pm 60,5$ мг%.

Показатели третьего этапа плазменного гемостаза при ГВ

Показатели	Фибриноген (мг%)	ТВ(сек)	ПГТ (сек)	ГТ
Контрольная группа (n=20)	290,4±60,5	15,7±1,0	310,0±57,6	4,8±0,41
1 группа, (n=47)	455,0±30,0*	11,6±1,2*	218,5±38,7	6,0±0,47*
2 группа, (n=64)	538,0±31,3**	11,2±1,2*	202,0±29,3	6,5±0,43*
3 группа, (n=26)	559,0±36,7**	10,7±1,4*	199,6±34,8	6,9±0,56*
4 группа, (n=28)	530,6±36,7**	10,6±1,3**	190,1±32,1	6,8±0,54*

Примечание: * - разница по сравнению с показателями контрольной группы достоверна (*-R<0,05; **-R<0,01; *** - R<0,001).

При исследовании третьего этапа плазмокоагуляционной связи гемостаза у больных основных групп ГВ обнаружено резкое сокращение тромбинового времени по сравнению с контрольной группой (см. табл. 3.5). Так, TV 1-й группы составил 11,6±1,2 с, 2-й группы 11,2±1,2 с, 3-й группы 10,7±1,4 и 4-й группы 10,6±1,3 с. Тромбиновое время контрольной группы составило 15,7±1,0.

По сравнению с контрольной группой у больных ГВ 1, 2, 3 и 4 групп выявлено также повышение толерантности плазмы к гепарину. Индекс толерантности плазмы к гепарину составил 218,5±38,7 с в 1-й группе, 202,0±29,3 с во 2-й группе, 199,6±34,8 в 3-й группе и 190,1±32,1 в 4-й группе, а в контрольной группе этот показатель составил 310,0± 57,6 с (таблица 3.5).

Тромботест определяли по интенсивности образования фибринового сгустка. 3 степень отличалась образованием пустого сгустка, 4 степень - формирование сгустка, прилипшего к стенке пробирки, 5 степень - сгусток заполнил весь объем пробирки. Большинство показателей тромботеста составило 6,0-6,8 степени в основной группе больных ГВ.

D-димер является продуктом деградации тромба и, по наблюдениям, увеличивается при ВГ. Количество димера D у больных 1-й группы составило 265 ± 21 нг/мл***, во 2-й группе — 316 ± 29 нг/мл***, в 3-й группе — 455 ± 38 нг/мл***. , а в 4-й группе - 428 ± 35 нг/мл образовавшихся мл***. В контрольной группе этот показатель составил 162 ± 14 нг/мл.

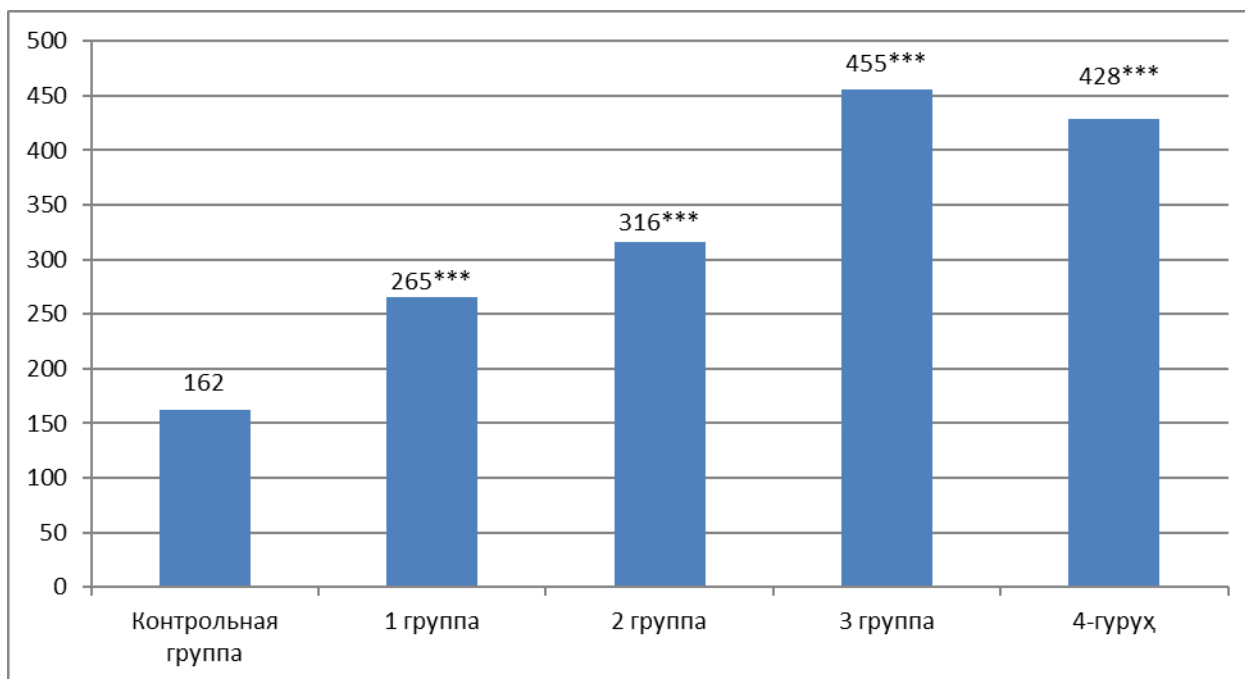


Рисунок 3.4. Количество димера D у больных ВГ, нг/мл.

Примечание: *-достоверная разница по сравнению с контрольной группой (***- $P < 0,001$)

Как видно из диаграммы, димер D в ВГ увеличивается по мере прогрессирования заболевания.

В заключение исследование третьей стадии свертывания крови показало, что во всех группах с ВГ по сравнению с контрольной группой имела место выраженная гиперкоагуляция.

Анализ клинического материала показал, что в зависимости от клинической картины встречались следующие формы ГВ: кожная у 22,8% больных, кожно-суставная у 60,0% больных, кожно-суставная и брюшно-полостная у 8,6%, кожная -суставной у 8,6% больных определялись суставная и почечная формы. Большинство больных были молодыми, женщин было в два раза больше, чем мужчин. Основными причинами ВГ являются инфекции верхних дыхательных путей, после приема лекарственных препаратов, но у 20,7% больных причина не обнаружена. При анализе анамнеза жизни установлено, что 16,4% больных имеют наследственные заболевания свертывающей системы крови.

У больных ГВ выявлены острые изменения эндотелиальной дисфункции, что объяснялось повышением уровня ЭТ-1, vWF, sICAM-1 и тромбомодулина в сыворотке крови. Выявленные изменения зависят от формы и длительности заболевания, при этом минимальные изменения наблюдались при кожной форме, резкие нарастания наблюдались при смешанных формах.

Исследование показало, что в основных группах с ГВ наблюдался умеренный тромбоцитоз и повышение тромбоцита, в то же время у таких больных нарушались функциональные свойства тромбоцитов с повышением активности тромбоцитов. У больных основных групп с ГВ наблюдали время свертывания крови, АQTV, протромбиновое время, тромбиновое время, снижение СММ, протромбинового индекса, содержания фибриногена, толерантности плазмы к гепарину, увеличение Д-димера. Гиперкоагуляция выявлена на всех трех этапах коагуляционного гемостаза.

Глава IV . ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ГЕМОРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ

Оценка клинической эффективности лечения геморрагического васкулита

Для лечения ГВ больных делят на следующие группы:

1-ю группу составили 40 больных ВГ, которым проводилась общепринятая терапия. Среди них у 14 больных диагностирована кожная форма ГВ, у 14 больных кожно-суставная форма, у 12 больных кожно-суставно-абдоминальная и кожно-суставно-почечная формы.

Традиционная терапия состояла из следующих компонентов:

1. Гепарин 5000В. Его вводили подкожно 4-6 раз в сутки (в зависимости от типа ВГ и массы тела больного). При схеме гепаринотерапии в виде накожных в среднем по 20 000 Б в сутки в течение 4 дней, по 15 000 Б в сутки в течение 3 дней, по 10 000 Б в сутки в течение 2 дней. продолжение. Снижение дозы гепарина проводили под контролем ПТИ.

2. Аллергон рекомендован в течение 10 дней по 1 таблетке per os после еды.

3. Рекомендована аскорбиновая кислота 5%-6,0 внутривенно в течение 10 дней.

4. Рекомендован реополиглюкин по 200,0 мл внутривенно капельно 5 раз в день.

5. Рекомендован трентал 5 мл в 200 мл физиологического раствора внутривенно 5 раз.

6. При поражении суставов назначали диклофенак 3,0 внутримышечно однократно в течение 5 дней.

В 2 группах 40 больных ГВ получали L-аргинин на фоне общепринятой терапии. Из них у 13 больных диагностирована кожная форма, у 15 – кожно-суставная форма, у 12 – кожно-суставно-абдоминальная и кожно-суставно-почечная формы. Суточная доза состоит из 100 мл раствора. Курс лечения – 1 раз в сутки в течение 10 дней.

В 3-ю группу вошли 42 пациента с ВГ, получавшие клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки после еды на фоне общепринятой терапии.

Группа 4 состоит из L-аргинина, клопидогрела и традиционной терапии. 14 больных 1-й группы с кожной формой ВГ получали общепринятую терапию, петехиально-геморрагические у 7 (50,0%) больных, геморрагическая сыпь у 3 (21,4%) больных уменьшилась и оставалась на ногах до колена, у 2 (14,3%) больных в у 1 больного петехии были выше

колена, а у 2 (14,3%) больных сыпь уменьшилась и осталась на голених и животе (рис. 4.1).

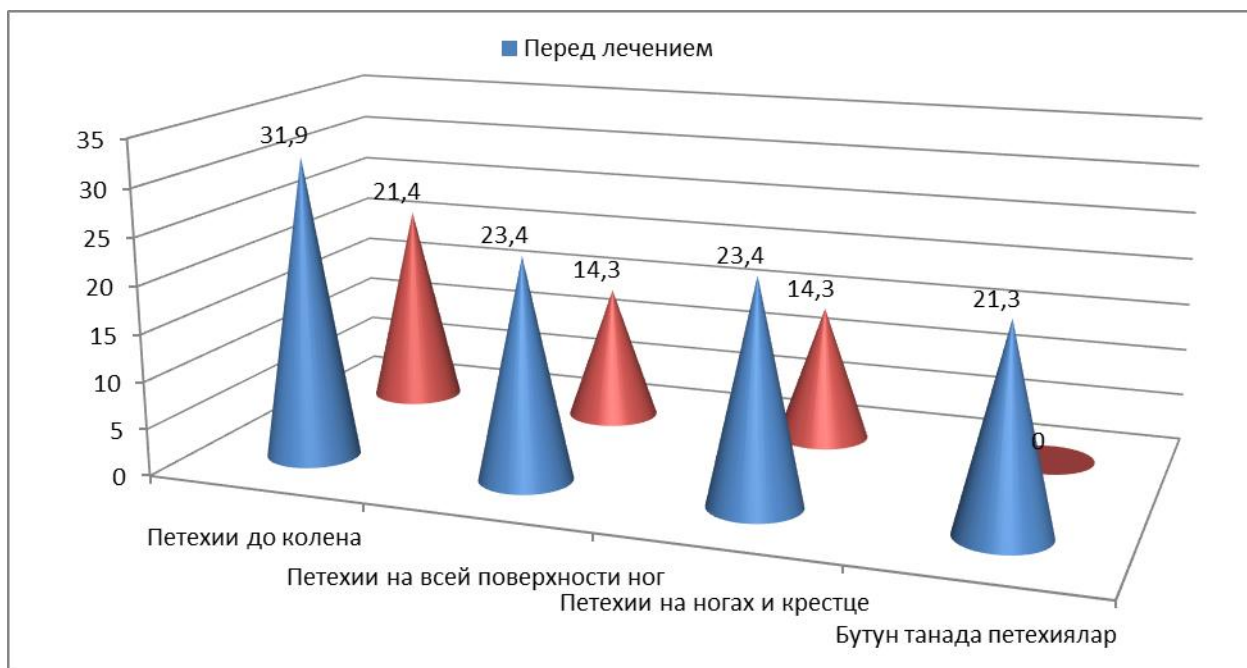


Рисунок 4.1. Динамика изменений кожи на фоне традиционной терапии.

Традиционную терапию получали также 14 больных кожно-суставной формой ВГ. В процессе лечения суставной синдром полностью исчез у 8 (57,2%) пациентов, поражение голеностопного сустава сохранилось у 3 (21,4%) больных, поражение голеностопного и коленного суставов сохранилось у 3 (21,4%) больных (рис. 4.2).

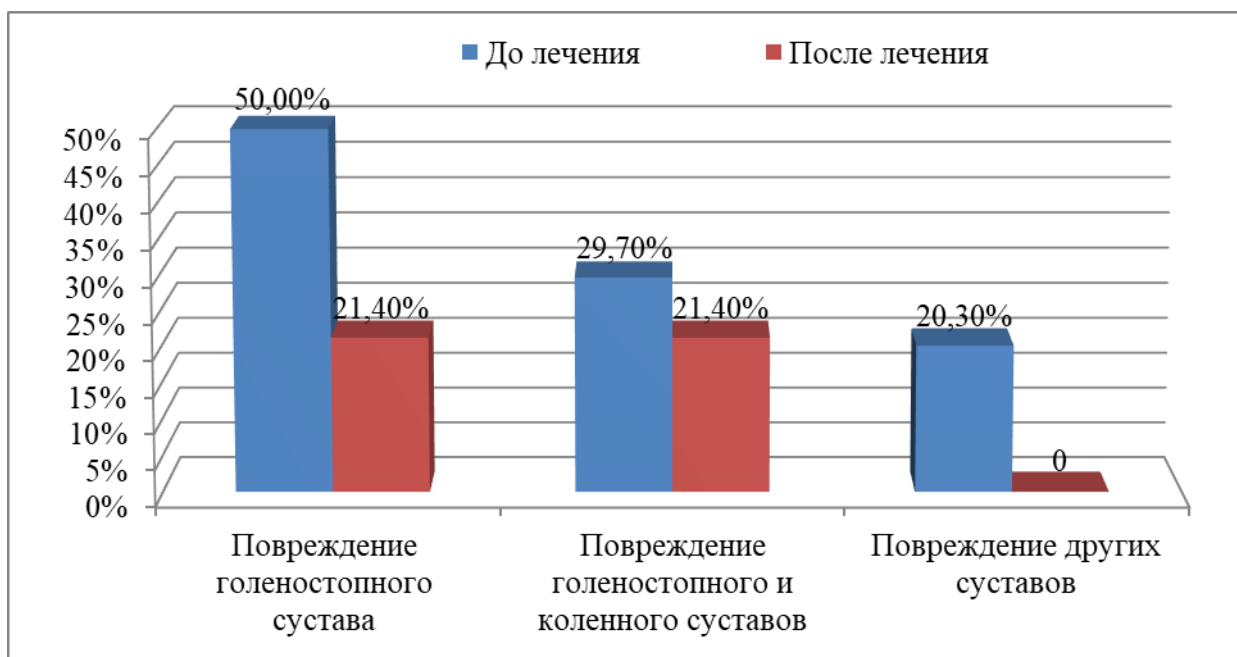


Рисунок 4.2. Клиническая динамика суставной формы ВГ на фоне традиционной терапии.

У 12 больных со смешанной кожно-суставно-абдоминальной и почечной формой заболевания применение традиционной терапии привело к улучшению состояния больного, но у 3 (25,0%) больных сохранялся кожно-суставно-абдоминальный синдром, у 2 (16,7%) больных кожно-суставной синдром и микрогематурия сохранялись.

13 больных с кожной формой ГВ дополнительно к традиционной терапии получали L-аргинин в дозе 100 мг. Анализ результатов лечения в этой группе по сравнению с традиционной терапией показал более эффективное улучшение клинической картины. Так, у 8 (61,5%) больных полностью исчезли характерные геморрагические высыпания, у 2 (15,4%) больных геморрагические высыпания остались на голенях до колен, у 2 (15,4%) больных на голенях выше колен, у 1 (7,7%) остались геморрагические высыпания на голенях и животе (см. рис. 4.3).

Лечение кожно-суставной формы ГВ показало высокую эффективность комбинированной терапии с L-аргинином, при этом у 11 (73,4%) из 15 больных полностью исчезли кожные высыпания, поражение голеностопных, коленных и других суставов, у 2 (13,3 %) больных были повреждения голеностопных суставов и у 2 (13,3 %) больных — голеностопных и коленных суставов (см. рис. 4.4).

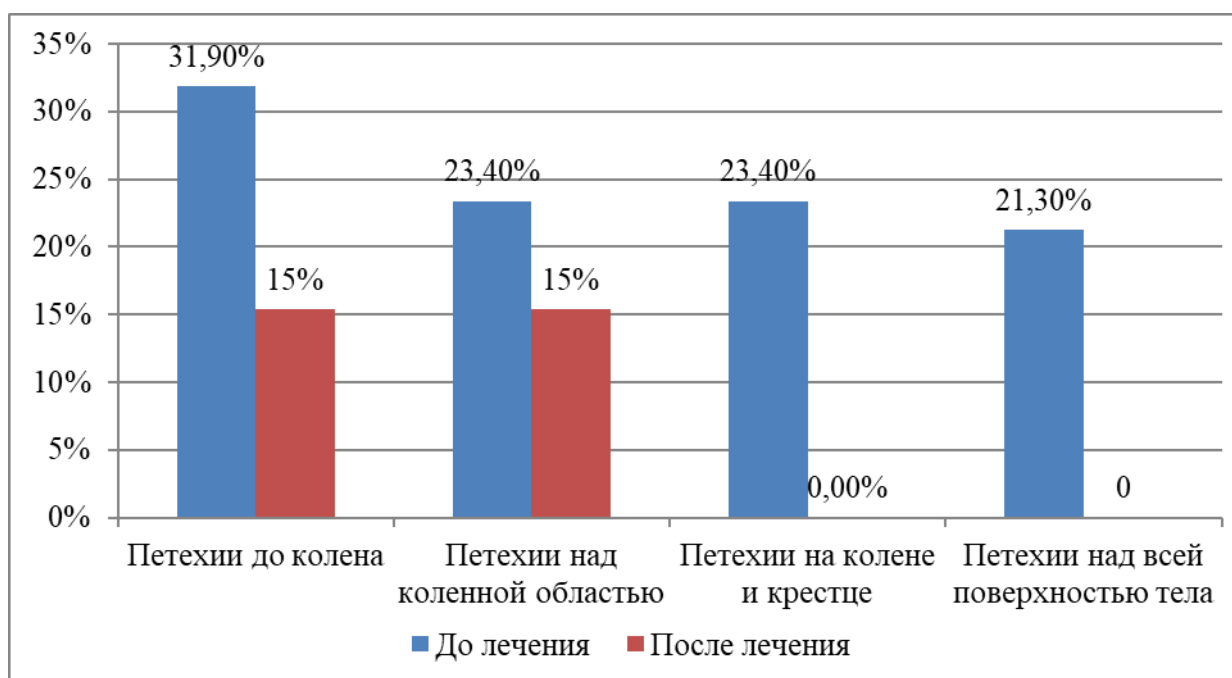


Рисунок 4.3. Динамика кожных проявлений ВГ при комбинированном лечении L-аргинином.

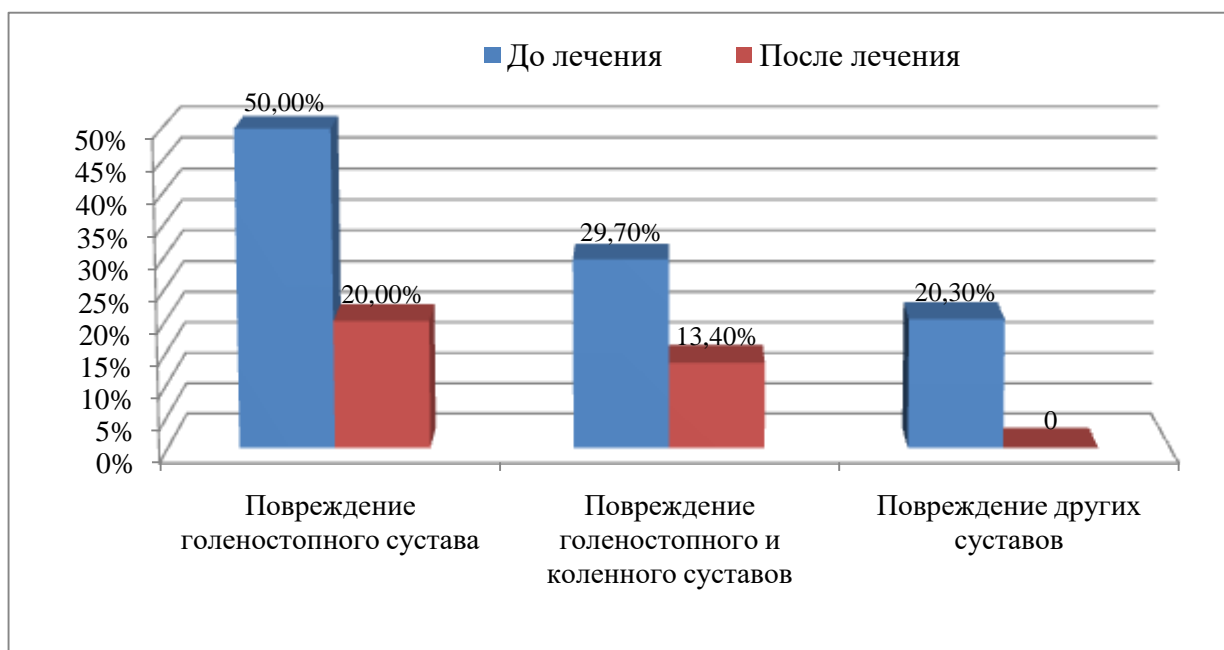
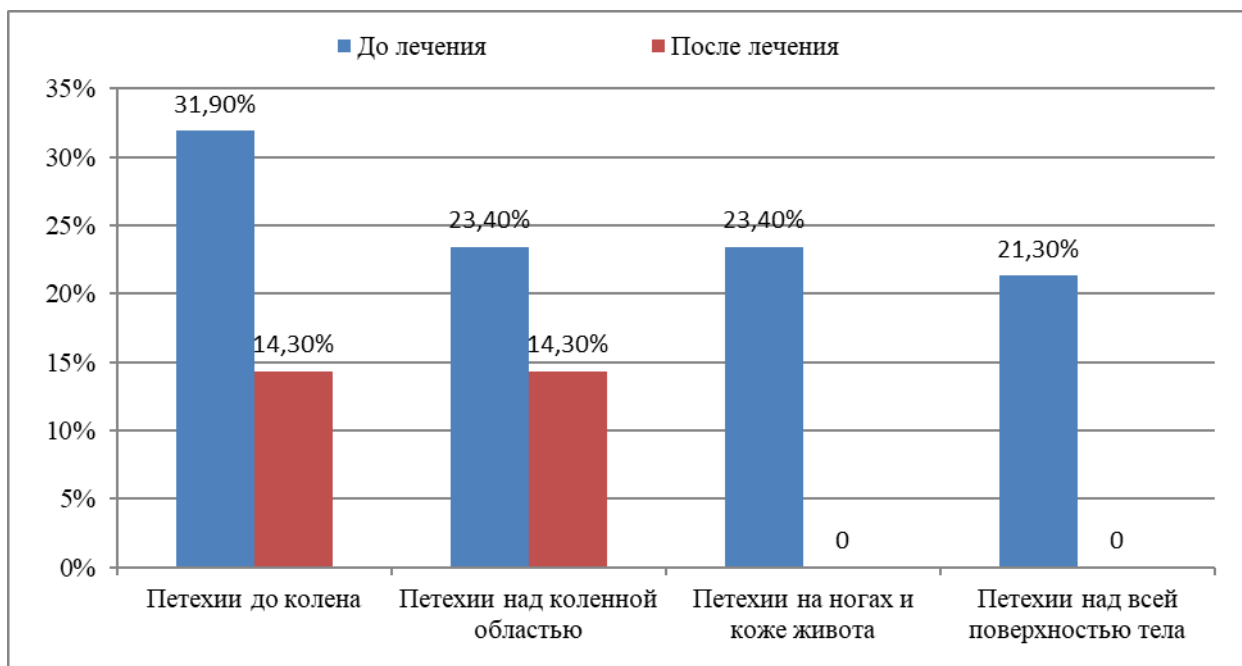


Рисунок 4.4. Динамика поражения суставов ВГ при комбинированном лечении L-аргинином.

Комбинированный метод лечения с использованием L-аргинина показал, что у 12 пациентов с кожно-суставно-абдоминальной и кожно-суставно-почечной формами заболевания полностью исчезли поражения кожи и суставов, но у 1 (8,3%) больного отмечались эпизодические боли в животе, сохранялась микрогематурия. у 2 (16,7%) больных.

В 3 сравнительных группах применяли 75 мг клопидогреля в сочетании с традиционной терапией. Полный регресс клинических проявлений наблюдался у 9 (64,3%) из 14 больных каждой формой ВГВ, у 2 (14,3%) больных сохранялись геморрагические высыпания на голенях до колен, у 2 (14,3%) больных геморрагическая высыпания на голенях выше колен, у 1 (7,1%) больного геморрагические высыпания остались на голенях и животе (см. рис. 4.5).

Комбинированная терапия с клопидогрелом привела к улучшению кожно-суставной симптоматики у 13 (72,2%) из 18 больных кожно-суставной формой ВГ. При этом у 3 (16,7%) больных поражение кожи полностью исчезло, но остались отек и боль в голеностопном суставе, а у 2 (11,1%) больных появились признаки воспаления голеностопного и коленного суставов (см. рисунок 4.6. см.).



**Рисунок 4.5. При комбинированном лечении с клопидогрелем
Динамика формы кожи ВГ.**

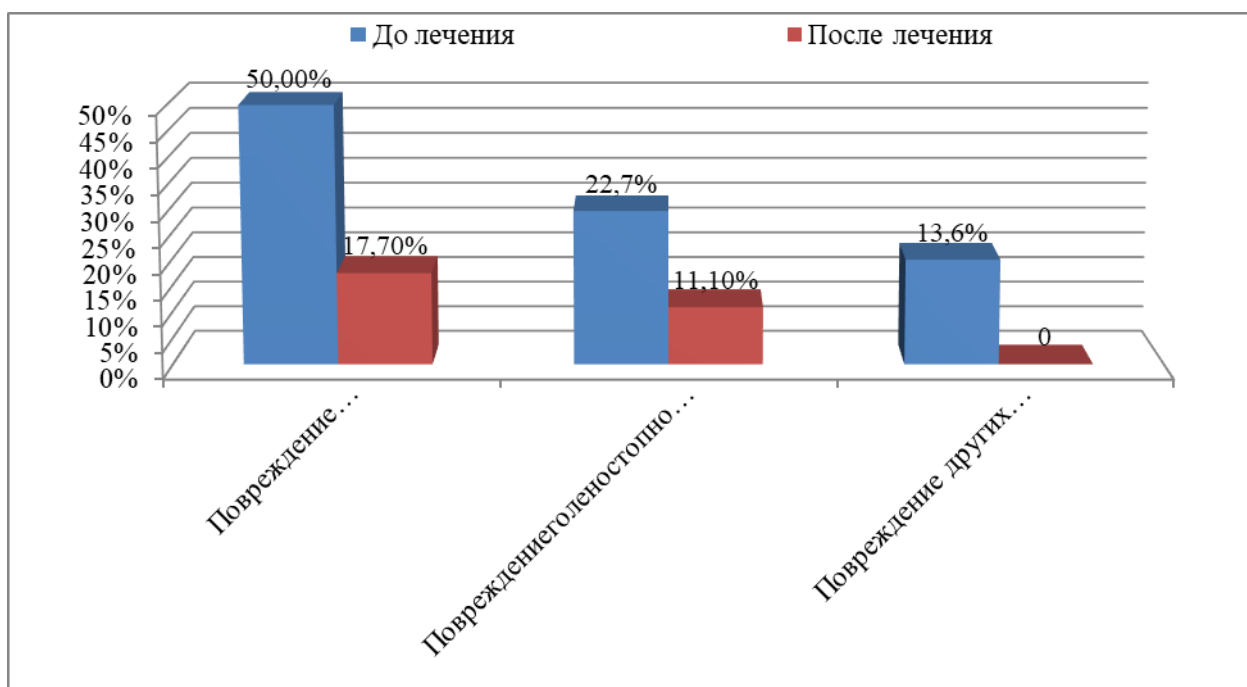


Рисунок 4.6. Динамика суставных симптомов ГВ при комбинированном лечении клопидогрелем.

У 12 больных со смешанной кожно-суставно-абдоминальной и кожно-суставно-почечной формами заболевания применение клопидогреля на фоне общепринятой терапии привело к полному исчезновению кожных и суставных поражений, но эпизодическая тошнота у 2 (14,3%) больных

наблюдались боли в животе, микрогематурия сохранялась у 2 (14,3%) больных.

В 4-й группе изучали эффективность комбинированной терапии, в которой наряду с общепринятой терапией применяли L-аргинин 100 мг и клопидогрель 75 мг. Данная схема лечения применялась у 12 больных кожным ВГ. У 10 (85,8%) больных кожной формой ВГ выявлено полное исчезновение кожных симптомов, у 1 (7,1%) больного геморрагические высыпания остались на голених до колена, у 1 (7,1%) больного выше колена (см. рис. 4.7).

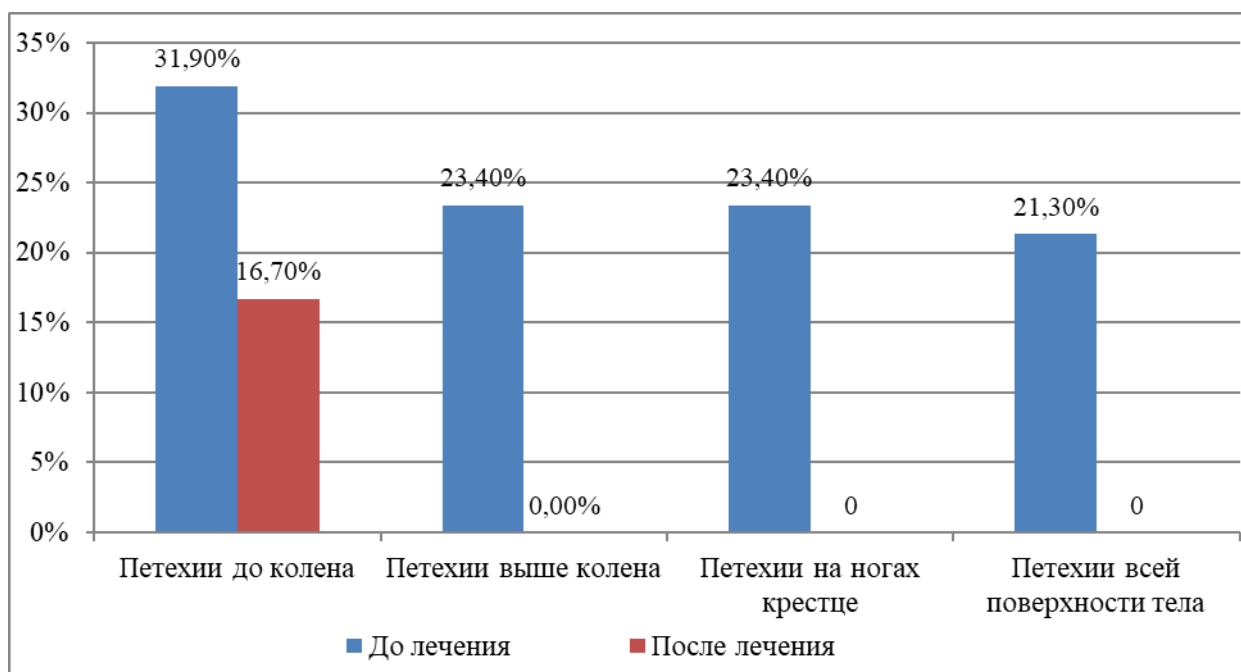
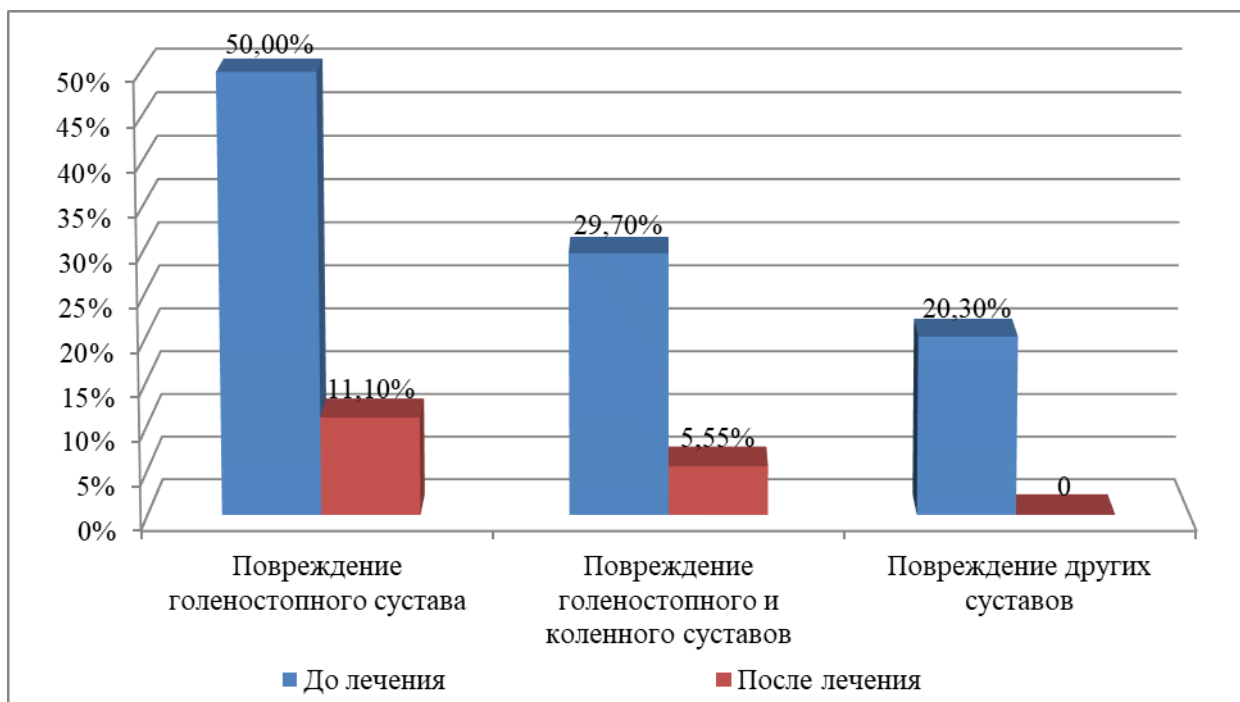


Рисунок 4.7. Динамика кожных симптомов ВГ при комбинированном лечении L-аргинином и клопидогрелем.

Комбинированное лечение L-аргинином и клопидогрелем привело к улучшению состояния кожи и суставов у 15 (88,8%) из 18 больных кожно-суставной формой ВГ. Однако у 1 (5,6%) больного полностью исчезли поражения кожи, но остались отек и боль в голеностопных суставах, а у 1 (5,6%) больного появились признаки воспаления как в голеностопных, так и в коленных суставах (см. 4.8).

У 13 больных со смешанной кожно-суставно-абдоминальной и кожно-суставно-почечной формами заболевания применение L-аргинина и клопидогреля привело к улучшению кожной симптоматики и полному исчезновению суставных синдромов у всех больных. Хотя применение комбинированного лечения L-аргинином и клопидогрелем привело к полному разрешению поражений кожи и суставов, у 1 (7,7%) пациента наблюдались эпизодические боли в животе и у 1 (7,7%) больного сохранялась микрогематурия.

Исследования показали, что анализ эффективности традиционной терапии показал, что наибольшую эффективность имела комбинация L-аргинина и клопидогреля для лечения ВГ (табл. 4.1).



4.8. картина Динамика суставных симптомов ВГ при комбинированном лечении L-аргинином и клопидогрелем.

Таблица 4.1

Оценка эффективности лечения каждой формы ВГ

Группы	Петехии до колена	Петехии выше колена	Петехии на ногах и животе	Петехии всей поверхности тела
1-группа, n=14	3 (21,4%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)	7 (50,0%)
2-группа, n=13	2 (15,4%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	8 (61,5%)
3-группа, n=14	2 (14,3%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	9 (64,3%)
4-группа, n=12	1 (7,1%)	1 (7,1%)	-	10 (85,8%)

Как видно из таблицы, эффективность лечения в 1-й группе составляет 50% при традиционной терапии, во 2-й группе 61,5% при влиянии традиционной терапии и L-аргинина, в 3-й группе 64,3% на фоне традиционной терапии и клопидогреля, а в 4-й группе эффективность

терапии на фоне комбинированной терапии составила 85,8%. Оценка эффективности лечения кожно-суставной формы ВГ показала аналогичные результаты (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Оценка эффективности лечения кожно-суставной формы ВГ

Группы	Повреждение голеностопного сустава	Поражение голеностопного и коленного суставов	Синдром потери сустава
1-группа, n=14	3 (21,4%)	3 (21,4%)	8 (57,2%)
2-группа, n=15	2 (13,3%)	2 (13,3%)	11 (73,4%)
3-группа, n=18	3 (16,7%)	2 (11,1%)	13 (72,2%)
4-группа, n=18	1 (5,6%)	1 (5,6%)	15 (88,8%)

Оценка эффективности лечения кожно-суставной формы ВГВ показала, что эффективность в 1-й группе составила 57,2%, во 2-й группе 73,4%, в 3-й группе 72,2% и в 4-й группе 88,8%.

Комбинированная терапия L-аргинином и клопидогрелом показала наибольшую эффективность при лечении смешанных форм заболевания (табл. 4. 3).

Исследования показали, что при традиционном лечении ВГ отмечалось некоторое снижение показателей эндотелиальной дисфункции (табл. 4.4). В частности, у больных ГВ при обращении в клинику количество vWF было статистически в 1,78 ($R<0,01$) раза выше, чем в контрольной группе, а после традиционных лечебных процедур его количество снижалось в 1,24 ($R<0,05$). Однако этот показатель оставался статистически значимым в 1,44 ($R<0,01$) раза выше нормальных значений, что, на наш взгляд, свидетельствует о сохранении гиперкоагуляционного синдрома у больных.

Таблица 4.3

Оценка эффективности лечения генерализованной формы ГВ

Группы	Абдоминальный синдром	Гематурия	Исчезновение признаков
1-группа, n=12	3 (25,0%)	2 (16,7%)	7 (58,3%)
2-группа, n=12	1 (8,3%)	2 (16,7%)	9 (75,0%)

3-группа, n=14	2 (14,3%)	2 (14,3%)	10 (71,4%)
4-группа, n=13	1 (7,7%)	1 (7,7%)	11 (84,6%)

Таблица 4.4

Динамика показателей эндотелиальной дисфункции в разных лечебных группах больных ГВ, М±m

№	Виллебранд омили, %	Эндотелин- 1, пг/мл	Тромбомодулин, пг/мл	sICAM-1, пг/мл
Контрольная группа, n=20	89,89±2,56	4,10±0,24	3,54±0,28	55,69±4,44
1-группа, n=10	<u>160,36±10,14</u> *** 128,98±11,25**, [^]	<u>5,34±0,45</u> * 4,91±0,40	<u>6,17±0,44</u> *** 4,58 ±0,39* [^]	<u>96,31±8,49</u> *** 75,56±6,78* [^]
2-группа, n=11	<u>161,74±11,56</u> *** 122,89±12,11* [^]	<u>5,47±0,63</u> * 4,41±0,34	<u>6,38±0,51</u> *** 4,22±0,32 ^{^^}	<u>99,66±8,70</u> *** 75,69±6,44* [^]
3-группа, n=12	<u>161,88±13,02</u> *** 98,98±7,25 ^{^^^}	<u>5,46±0,41</u> * 4,61±0,38	<u>6,36±0,47</u> *** 3,74±0,2 ^{^^^}	<u>99,68±8,11</u> *** 68,55±4,94* [^]
4-группа, n=12	<u>163,18±11,55</u> *** 93,22±7,52 ^{^^^}	<u>5,48±0,45</u> * 4,21±0,33 [^]	<u>6,40±0,53</u> *** 3,41±0,24 ^{^^^}	<u>127,60±10,28</u> *** 61,69±5,67 ^{^^^}

Примечание: *-достоверная разница по сравнению с контрольной группой (*-P<0,05; **-P<0,01; P<0,001), ^-достоверная разница по сравнению с показателями до лечения (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^^-P<0,001)

У этой группы больных отмечалась тенденция к снижению высокого уровня ЭТ-1 в сыворотке крови, который оставался в 1,2 раза (R<0,05) выше нормальных значений. Традиционное лечение ВГ приводило к снижению высокого уровня тромбомодулина в 1,35 раза (R<0,05). Однако, несмотря на такие положительные изменения, количество тромбомодулина в сыворотке крови оставалось в 1,29 (R<0,05) раза выше нормы. Аналогичные изменения были обнаружены в количестве секреторного sICAM-1 в сыворотке крови. В частности, при обращении больных ГВ в клинику этот показатель превышал норму в 1,73 (R<0,01) раза, а после традиционного лечения количество sICAM-1 уменьшалось в 1,27 (R<0,05) раза. Однако эти показатели оставались в 1,36 (R<0,05) раза выше нормы.

Добавление L-аргинина к традиционным схемам лечения показало более сильную тенденцию к смягчению параметров эндотелиальной дисфункции (табл. 4.4). В частности, у больных ГВ при обращении в клинику количество vWF было статистически в 1,8 (R<0,01) раза выше, чем в контрольной

группе, а после рекомендованного лечения его количество уменьшилось в 1,32 ($R < 0,05$).). Однако этот показатель оставался статистически значимым в 1,37 ($R < 0,05$) раза выше нормы, что свидетельствовало о сохранении гиперкоагуляционного синдрома у больных. Высокий уровень ЭТ-1 в сыворотке крови этой группы больных после предложенного лечения снизился в 1,24 раза и оставался статистически значимо выше нормальных значений. Добавление L-аргинина к традиционному лечению ВГ вызывало снижение высокого уровня тромбомодулина в 1,51 ($R < 0,05$) раза. Однако, несмотря на такие положительные изменения, количество тромбомодулина в сыворотке крови оставалось в 1,19 ($R < 0,05$) раза выше нормы. Уровни sICAM-1 в сыворотке крови больных ВГ были статистически значимо выше нормальных значений в 1,79 ($R < 0,01$) раза при поступлении в клинику, а уровни sICAM-1 были статистически значимо выше в 1,32 ($R < 0,05$).) раз после предложенного лечения уменьшилась. Однако эти показатели оставались в 1,36 ($R < 0,05$) раза выше нормы.

Введение клопидогрела вместо обычного антикоагулянта при традиционном лечении ВГ привело к статистически значимому снижению высокого уровня фактора Виллебранда в сыворотке крови в 1,63 ($R < 0,01$) раза (табл. 4.4). Этот показатель был несколько выше стандартных показателей. Высокий уровень ЭТ-1 в сыворотке крови у этой группы больных снизился в 1,18 раза после лечения при добавлении клопидогрела к общепринятому лечению и оставался статистически значимо выше нормальных значений. При этом высокий уровень тромбомодулина в этой группе больных снизился в 1,7 ($R < 0,05$) раза и несколько превышал нормальные значения. При лечении больных ВГ клопидогрелом количество sICAM-1 в сыворотке крови снижалось в 1,45 раза ($R < 0,01$) и оставалось в 1,23 раза ($R < 0,05$) выше нормы.

Результаты показали, что введение L-аргинина в традиционную терапию ГВ приводило к снижению уровня ЭТ-1 в сыворотке крови больных, а применение клопидогреля снижало уровни фактора Виллебранда, тромбомодулина и sICAM-1. Поэтому мы добавили L-аргинин и клопидогрел к обычному лечению другой группы пациентов. Полученные результаты показали, что данный комплекс оказывает положительное действие. В частности, высокий уровень vWF в сыворотке крови после такого лечения приводил к статистически значимому снижению в 1,76 ($R < 0,01$) раза. Этот показатель был несколько выше стандартных показателей. В сыворотке крови этой группы больных количество ЭТ-1 было выше в 1,3 ($R < 0,05$), количество тромбомодулина в 1,88 ($R < 0,01$), а количество sICAM-1 уменьшилось в 2,07 раза ($R < 0,001$), чем нормальные значения, практически не имеет значения.

Поэтому целесообразно совместное введение L-аргинина и клопидогреля для устранения эндотелиальной дисфункции при ГВ.

Описание показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза при традиционном и комбинированном лечении

Для определения эффективности лечения ГВ в общем анализе крови проверяли количество тромбоцитов, их адгезию, агрегацию и ретракцию. Клинические исследования показали, что среднее количество тромбоцитов у больных каждой формой ГВ 1 группы при применении традиционной терапии составило $272 \pm 31,2 \times 10^9/\text{л}$, у больных 2 группы $312 \pm 38,3 \times 10^9/\text{л}$, у больных 3 группы составил $328 \pm 41,2 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов после лечения в 4 группах $343 \pm 39,2 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 4.5). До лечения этот показатель составлял $308 \pm 32,3 \times 10^9/\text{л}$ у больных 1-й группы, $346 \pm 41,5 \times 10^9/\text{л}$ во 2-й группе и $396 \pm 47,7 \times 10^9/\text{л}^{**}$ и 453 ± 56 у больных 3-й и 4-й групп соответственно. , было $1 \times 10^9/\text{л}^{***}$.

Таблица 4.5

Изменения количества тромбоцитов при лечении ВГ, $M \pm m$

Группы	Даволашдан олдин	АТ	АТ +L-аргинин	АТ +Клопидогрел	АТ +L-аргинин + клопидогрел
1-группа, (n=47)	$308 \pm 32,3$	$272 \pm 31,2$	$264 \pm 36,5$	$258 \pm 40,1$	$213,1 \pm 25,4^*$
2-группа, (n=64)	$346 \pm 41,5$	$312 \pm 38,3$	$299,4 \pm 41,2$	$306 \pm 31,5$	$229,7 \pm 30,8^*$
3-группа, (n=26)	$396 \pm 47,7$	$328 \pm 41,2$	$303,1 \pm 32,1$	$312 \pm 42,8$	$278,3 \pm 22,7^*$
4-группа, (n=28)	$453 \pm 56,1$	$343 \pm 39,2$	$315,4 \pm 44,7$	$323 \pm 45,2$	$269,8 \pm 22,4^{**}$

Примечание: * - отличие от значений до лечения достоверно (*-R < 0,05; ** - R < 0,01)

Добавление L-аргинина к схеме лечения привело к незначительному изменению количества тромбоцитов. После лечения количество тромбоцитов в 1-й группе составило $264 \pm 36,5 \times 10^9/\text{л}$, во 2-й группе - $299,4 \pm 41,2 \times 10^9/\text{л}$, в 3-й и 4-й группах - $303,1 \pm 32,1 \times 10^9/\text{л}$ и $315,4$ соответственно. $44,7 \times 10^9/\text{л}$.

Достоверной разницы при использовании комбинированной терапии с клопидогрелом не выявлено. Так, среднее количество тромбоцитов после кожной обработки ГВ составило $258 \pm 40,1 \times 10^9/\text{л}$, во 2-й группе – $306 \pm 31,5 \times 10^9/\text{л}$, в 3-й и 4-й группах $312 \pm 42,8 \times 10^9/\text{л}$ и $323 \pm 45,2 \times 10^9/\text{л}$.

Включение L-аргинина и клопидогреля в традиционную схему лечения привело к повышению эффективности терапии. Так, после лечения среднее число тромбоцитов в 1-й группе составило $213 \pm 25,4 \times 10^9/\text{л}$, во 2-й группе – $229,7 \pm 30,8 \times 10^9/\text{л}$, в 3-й и 4-й группах соответственно $278,3 \pm 22,7 \times 10^9/\text{л}$ и составило $269,8 \pm 22,4 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 4.6).

Аналогичные изменения были выявлены и при исследовании уровня тромбокриты (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Изменения тромбокритного индекса на фоне терапии ГВ, $M \pm m$

Группы	До лечения	АТ	АТ +L-аргинин	АТ + Клопидогрел	АТ+L-аргинин + Клопидогрел
1 группа, (n=47)	$0,26 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,02^*$
2 группа, (n=64)	$0,34 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,03^*$	$0,27 \pm 0,03$	$0,23 \pm 0,03^*$
3 группа, (n=26)	$0,41 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,03^*$	$0,28 \pm 0,03^{**}$
4 группа, (n=28)	$0,45 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,04^*$	$0,32 \pm 0,03^*$	$0,30 \pm 0,03^{**}$

Примечание: * - отличие от значений до лечения достоверно (*-R < 0,05; ** - R < 0,01)

Тромбоцит больных при ГВ составил $0,24 \pm 0,02\%$ после общепринятого лечения в 1-й группе, $0,28 \pm 0,03\%$ во 2-й группе, $0,29 \pm 0,0$ в 3-й и 4-й группах соответственно, $0,2\%$ и $0,32 \pm 0,02\%$. Тромбокрит в контрольной группе составил $0,24 \pm 0,01\%$. При включении в схему лечения L-аргинина тромбокрит после лечения составил в 1-й группе $0,22 \pm 0,02\%$, во 2-й группе $0,26 \pm 0,03\%$, в 3-й и 4-й группах $0,27\%$, $\pm 0,02\%$ и $0,29 \pm 0,02\%$. Применение комбинированной терапии с клопидогрелом показало, что после лечения тромбокрит в 1-й группе – $0,34 \pm 0,03\%$, во 2-й группе – $0,32 \pm 0,04\%$, в 3-й и 4-й группах – $0,30 \pm 0,03\%$ и $0,28 \pm 0,03\%$.

Включение в схему лечения L-аргинина и клопидогреля наряду с традиционной терапией повышало эффективность лечения и приводило к снижению тромбокриты.

Изучение активности тромбоцитов на фоне традиционной терапии показало, что адгезионные и агрегационные характеристики тромбоцитов в основных группах ВГ изменились во всех четырех группах ВГ на фоне традиционного лечения. По данным исследований, после общепринятой терапии адгезия тромбоцитов в 1-й группе составила $39,2 \pm 4,9\%$, во 2-й группе $46,3 \pm 4,4\%$, в 3-й группе $60,2 \pm 4,9\%$, в 4-й группе $59,9 \pm 5,1\%$, что составляет 1%.

Применение комбинированной терапии с L-аргинином привело к значительному улучшению адгезионных свойств тромбоцитов: после терапии адгезионное свойство тромбоцитов в 1-й группе составило $35,3 \pm 3,1\%$, во 2-й группе $40,0 \pm 3,9\%$, в 3-й группе $50,2 \pm 3,6\%$, а в 4-й группе $49,2 \pm 3,2\%$.

Применение комбинированной терапии с клопидогрелом также показало достоверное улучшение адгезионных свойств тромбоцитов: после терапии адгезия тромбоцитов в 1-й группе составила $30,2 \pm 2,8\%$, во 2-й группе $35,7 \pm 3,1\%$, в 3-й группе $45,0 \pm 3,9\%$, а в 4-й группе $41,8 \pm 3,8\%$.

Наибольшая эффективность наблюдалась при комбинированном лечении L-аргинином и клопидогрелом: адгезионная способность тромбоцитов в 1-й группе составила $20,2 \pm 2,0\%$, во 2-й группе $25,6 \pm 2,3\%$, в 3-й группе $28,9 \pm 2,2\%$ и в 4-й группе $30,1 \pm 2,1\%$ % наблюдается в группе. Показатели спаек до лечения составили: $47,9 \pm 5,1\%$ в 1-й группе, $52,3 \pm 4,3\%$ во 2-й группе, $64,7 \pm 5,4\%$ в 3-й группе и $62,3 \pm 5,3\%$ в 4-й группе (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Особенности адгезии тромбоцитов при лечении ГВ

Группы	До лечения	АТ	АТ+L-аргинин	АТ +Клопидогрел	АТ +L-аргинин+ Клопидогрел
1-группа, (n=47)	$47,9 \pm 5,1\%$	$39,2 \pm 4,9\%$	$35,3 \pm 3,1\% *$	$30,2 \pm 2,8\% **$	$20,2 \pm 2,0\% ***$
2-группа, (n=64)	$52,3 \pm 4,3\%$	$46,3 \pm 4,4\%$	$40,0 \pm 3,9\% *$	$35,7 \pm 3,1\% **$	$25,6 \pm 2,3\% ***$
3-группа, (n=26)	$64,7 \pm 5,4\%$	$60,2 \pm 4,9\%$	$50,2 \pm 3,6\% *$	$45,0 \pm 3,9\% **$	$28,9 \pm 2,2\% ***$
4-группа, n=28	$62,3 \pm 5,3$	$59,9 \pm 5,1\%$	$49,2 \pm 3,2\% *$	$41,8 \pm 3,8\% **$	$30,1 \pm 2,1\% ***$

Примечание: * - отличие от значений до лечения достоверно (*-R < 0,05; ** - R < 0,01; *** - R < 0,001).

Аналогичные изменения наблюдались и в агрегации тромбоцитов (табл. 4.8). После общепринятой терапии в 1-й группе эти показатели составили $13,4 \pm 1,7с$ и $25,3 \pm 1,9с$ соответственно в первом и втором разведениях, во 2-й группе агрегационные свойства тромбоцитов $12,2 \pm 1,4с$ в 10-2 разведениях,

ГАТ При 10-6 разведения она составила $20,7 \pm 2,1$ с. Четкие изменения в сторону гиперкоагуляции сохранялись в 3 и 4 группах: в 3 группе ГАТ 10-2 разведение $11,3 \pm 1,4$ с, ГАТ 10-6 разведение $15,9 \pm 1,9$ с, в 4 группе ГАТ10-2 разведение $10,2 \pm 1,2$ с. с, $15,1 \pm 1,3$ с в разведении ГАТ10-6. В контрольной группе параметры теста агрегации гемолизата были следующими: $15,5 \pm 0,8$ с при разведении ГАТ 10-2 и $32,8 \pm 1,4$ с при разведении ГАТ 10-6.

Таблица 4.8

Агрегация тромбоцитов на фоне традиционной терапии ГВ

Группы	До лечения	АТ	АТ +L-аргинин	АТ +Клопидогрел	АТ+L-аргинин+ Клопидогрел
1-группа, (n=47)	$12,2 \pm 1,3$	$13,4 \pm 1,7$	$14,5 \pm 0,8$	$17,2 \pm 1,9^*$	$18,9 \pm 1,1^{**}$
2-группа, (n=64)	$10,8 \pm 2,3$	$12,2 \pm 1,4$	$13,9 \pm 1,5$	$15,9 \pm 1,2^*$	$17,5 \pm 1,1^*$
3-группа, (n=26)	$8,9 \pm 1,3$	$11,3 \pm 1,4$	$12,1 \pm 1,2$	$14,3 \pm 1,2^{**}$	$15,2 \pm 1,3^{**}$
4-группа, (n=28)	$8,6 \pm 1,2$	$10,2 \pm 1,2$	$11,2 \pm 1,1$	$13,2 \pm 1,2^*$	$15,3 \pm 1,3^{**}$

Примечание: * - отличие от значений до лечения достоверно (*-R < 0,05; ** - R < 0,01)

После традиционной терапии изучение времени ретракции тромбоцитов показало, что у больных основных групп ГВ сохранялось гиперкоагуляционное состояние. В основных группах достоверно снижено свойство тромбоцитарной ретракции с $0,24 \pm 0,02$ секунды до $0,28 \pm 0,02$ секунды, тогда как в контрольной группе оно составило $0,32 \pm 0,02$ секунды.

Комбинированное применение препарата L-аргинина с традиционной терапией улучшало агрегационные свойства тромбоцитов (табл. 4.9).

Так, показатели ГАТ 10-2 в 1 группе составили $14,5 \pm 0,8$ с, в ГАТ 10-6 $27,2 \pm 1,1$ с, во 2 группе $13,9 \pm 1,5$ с в ГАТ 10-2, ГАТ 10 $25,6 \pm 1,6$ с в -6, $12,1 \pm 1,2$ с в ГАТ 10-2 в 3 группах, $24,4 \pm 1,4$ с в ГАТ10-6 и $11,2 \pm 1,1$ с в ГАТ 10-2 в 4 группах, ГАТ10 $24,8 \pm 1,3$ с при -6. При применении комбинации L-аргинина и традиционного лечения достоверного изменения ретракции тромбоцитов не выявлено: с $0,27 \pm 0,02$ с до $0,29 \pm 0,02$ с.

Таблица 4.9

**Агрегация тромбоцитов при комбинированной терапии с L-аргинином,
M±m**

Группы	ГАТ10 ⁻² ·сек	ГАТ10 ⁻⁶ ·сек	Ретракция
--------	--------------------------	--------------------------	-----------

Контрольная группа (n=20)	15,5±0,8	32,8±1,4	0,32±0,02
1-группа, (n=47)	14,5±0,8	27,2±1,1**	0,29±0,02
2-группа, (n=64)	13,9±1,5	25,6±1,6**	0,28±0,02
3-группа, (n=26)	12,1±1,2*	24,4±1,4***	0,27±0,02
4-группа, (n=28)	11,2±1,1**	24,8±1,3***	0,27±0,02

Применение клопидогрела в составе комбинированной терапии привело к значительному улучшению агрегационных свойств тромбоцитов (табл. 4.10). После терапии показатели реакции агрегации гемолизата в 1-й группе составили 17,2±1,9 с и 30,8±1,2 с в первом и втором разведении соответственно, а реакции агрегации гемолизата во 2-й группе - 15,9±1,2 с в 10-м разведении. 2, 30,4±1,8 с в ГАТ 10-6, 14,3±1,2 с в ГАТ 10-2 в 3 группах, 29,2±1,4 с в ГАТ 10-6 и в 4 группах ГАТ 10-2 в 13,2±1,2 с, в ГАТ 10-6 29,3±1,5 с. В основных группах сочетанное применение традиционной терапии с клопидогрелем приводило к достоверному удлинению ретракции тромбоцитов с 0,30±0,02 секунды до 0,32±0,02 секунды.

Таблица 4.10

**Агрегация тромбоцитов при комбинированной терапии с ГВ
клопидогрелем, М±m**

Группы	ГАТ 10 ⁻² -сек	ГАТ 10 ⁻⁶ -сек	Ретракция
Контрольная группа(n=20)	15,5±0,8	32,8±1,4	0,32±0,02
1 группа, (n=47)	17,2±1,9	30,8±1,2	0,32±0,02
2 группа, (n=64)	15,9±1,2	30,4±1,8	0,31±0,02
3 группа, (n=26)	14,3±1,2	29,2±1,4	0,30±0,02
4 группа, (n=28)	13,2±1,2	29,3±1,5	0,30±0,02

Наибольший эффект наблюдался при комплексной терапии традиционного лечения L-аргинином и клопидогрелем: в 1-й группе индекс агрегации в ГАТ 10-2 составил 18,9±1,1 с, в ГАТ 10-6 - 33,1±1,5 с, в 2 группа гемолизат-агрегационный тест 17,5±1,1 с при разведении до 10-2, 32,3±1,4 с в ГАТ 10-6, 15,2±1,3 с в ГАТ 10-2 в 3 группах, 31 в ГАТ 10-6, было 3 ± 1,4 секунды. В 4-й группе агрегация после лечения в разведении ГАТ 10-2

составила $15,3 \pm 1,3$ с, в ГАТ 10-6 $31,6 \pm 1,7$ с. Применение комбинации L-аргинина и клопидогреля дало хороший результат: время ретракции увеличилось с $0,34 \pm 0,02$ с до $0,36 \pm 0,02$ с (табл. 4.11).

Таким образом, повышение адгезионной, агрегационной и ретракционной активности тромбоцитов при применении традиционной терапии свидетельствует об активации тромбоцитов. Представленные выше результаты показали, что применение традиционной терапии L-аргинином и клопидогрелем привело к значительному улучшению адгезионных, агрегационных и ретракционных свойств тромбоцитов и клинических признаков в группе больных ГВ, а динамические наблюдения показали снижение частота рецидивов заболевания.

Таблица 4.11

Агрегация тромбоцитов при комбинированном лечении L-аргинином и клопидогрелем, $M \pm m$

Группы	ГАТ10 ⁻² ,сек	ГАТ10 ⁻⁶ ,сек	Ретракция
Контрольная группа(n=20)	$15,5 \pm 0,8$	$32,8 \pm 1,4$	$0,32 \pm 0,02$
1 группа, (n=47)	$18,9 \pm 1,1^*$	$33,1 \pm 1,5$	$0,36 \pm 0,02$
2 группа, (n=64)	$17,5 \pm 1,1$	$32,3 \pm 1,4$	$0,35 \pm 0,02$
3 группа, (n=26)	$15,2 \pm 1,3$	$31,3 \pm 1,4$	$0,34 \pm 0,02$
4 группа, (n=28)	$15,3 \pm 1,3$	$31,6 \pm 1,7$	$0,34 \pm 0,02$

Примечание: * - разница по сравнению с показателями контрольной группы достоверна (*-R < 0,05)

Применение традиционной терапии в основных группах ГВ привело к достоверному улучшению показателей плазменного гемостаза. Так, после общепринятой терапии время свертывания крови в 1-й группе началось с $188,9 \pm 15,8$ с и закончилось на $339,1 \pm 17,8$ с, во 2-й группе QIV началось с $172,7 \pm 14,8$ с и закончилось на $315,2 \pm 18,2$ с. Достоверное улучшение времени свертывания крови наблюдалось в 3-й и 4-й группах: в 3-й группе начало КВВ составило $160,6 \pm 15,6$ с, окончание - $298,3 \pm 17,9$ с, в 4-й группе начало свертывания крови - $159,4 \pm 11,8$ с, окончание QIV $287,2 \pm 16,8$ с. В контрольной группе эти показатели были следующими: начало свертывания $125,3 \pm 14,2$ с, окончание $248,0 \pm 16,6$ с.

Установлено, что комбинированное лечение ГВ с L-аргинином приводило к удлинению времени свертывания крови. а окончание свертывания крови в группе составило $372,1 \pm 18,1$ с. $219,5 \pm 16,2$ с,

окончание свертывания $362,3 \pm 14,8$ с, начало ЧИВ в 3-й группе $202,4 \pm 13,9$ с, окончание $332,7 \pm 16,6$ с, начало ЧИВ в 4-й группе $198,6 \pm 13,5$ с, окончание $328,3 \pm 14,1$ секунды.

Исследования показали, что применение комбинированной терапии с клопидогрелом дало сходные результаты по параметрам плазменного гемостаза по сравнению с традиционной терапией. Так, в 1-й группе время начала коагуляции составило $195,3 \pm 17,8$ с, окончания коагуляции — $347,2 \pm 16,4$ с, во 2-й группе время начала QIV — $188,5 \pm 13,6$ с, окончания — $336,5 \pm 15,8$ с, в группе 3 Начало ЧИВ $163,1 \pm 14,1$ с, окончание $304,7 \pm 15,5$ с, в 4-й группе начало ЧИВ $162,6 \pm 11,3$ с, окончание свертывания $278,3 \pm 12,3$ с.

Применение комбинированной терапии клопидогрелом и L-аргинином дало лучший результат: в 1-й группе время свертывания крови составило $245,3 \pm 11,4$ с, окончание $396,5 \pm 17,2$ с, во 2-й группе начало ЧВВ $234,6 \pm 16,6$ с, окончание свертывания крови $375,1 \pm 18,1$ с, начало КВВ в 3-й группе $223,3 \pm 18,4$ с, окончание $354,7 \pm 13,3$ с, начало свертывания крови $219,8 \pm 13,5$ с в 4-й группе, окончание коагуляция составила $322,5 \pm 12,7$ сек (табл. 4.12).

Применение комбинированной терапии клопидогрелом и L-аргинином показало сокращение времени свертывания крови и устранение гиперкоагуляции в плазменном гемостазе у больных ГВ.

Таблица 4.12

Время свертывания крови при лечении ВГ, М±m

Терапия	ҚИВ	1 группа, (n=47)	2 группа, (n=64)	3 группа, (n=26)	4 группа, (n=28)
До лечения	Начало	$96,3 \pm 24,9$	$73,5 \pm 16,3$	$66,7 \pm 12,2$	$56,5 \pm 9,7$
	конец	$160,3 \pm 30,7$	$125,8 \pm 26,7$	$115,7 \pm 18,9$	$107,2 \pm 16,8$
АТ	начало	$188,9 \pm 15,8^{**}$	$172,7 \pm 14,8^{***}$	$160,6 \pm 15,6^{***}$	$159,4 \pm 11,8^{***}$
	конец	$339,1 \pm 17,8^{***}$	$315,2 \pm 18,2^{***}$	$298,3 \pm 17,9^{***}$	$287,2 \pm 16,8^{***}$
АТ + L- аргинин	начало	$236,5 \pm 19,2^{***}$	$219,5 \pm 16,2^{***}$	$202,4 \pm 13,9^{***}$	$198,6 \pm 13,5^{***}$
	конец	$372,1 \pm 18,1^{***}$	$362,3 \pm 14,8^{***}$	$332,7 \pm 16,6^{***}$	$328,3 \pm 14,1^{***}$
АТ+Клопи догрел	начало	$195,3 \pm 17,8^{**}$	$188,5 \pm 13,6^{***}$	$163,1 \pm 14,1^{***}$	$162,6 \pm 11,3^{***}$
	конец	$347,2 \pm 16,4^{***}$	$336,5 \pm 15,8^{***}$	$304,7 \pm 15,5^{***}$	$278,3 \pm 12,3^{***}$
АТ+ LA+К	начало	$245,3 \pm 11,4^{***}$	$234,6 \pm 16,6^{***}$	$223,3 \pm 18,4^{***}$	$219,8 \pm 13,5^{***}$
	конец	$396,5 \pm 17,2^{***}$	$375,1 \pm 18,1^{***}$	$354,7 \pm 13,3^{***}$	$322,5 \pm 12,7^{***}$

Примечание: * - разница по сравнению с показателями до лечения достоверна (* - $R < 0,05$; ** - $R < 0,01$; *** - $R < 0,001$).

У больных основных групп ГВ показатель AQTV в плазме удлинялся на фоне традиционной и комбинированной терапии. Так, после лечения традиционной терапией AQTV в 1-й группе составил $51,3 \pm 1,7$ с, во 2-й группе $50,8 \pm 2,3$ с, в 3-й группе $41,6 \pm 2,4$ и в 4-й группе $32,8 \pm 1,7$ с. После комбинированной терапии с L-аргинином этот показатель был следующим: после комбинированного лечения в 1-й группе AQTV составил $54,6 \pm 1,8$ с, во

2-й группе $48,8 \pm 1,9$ с, в группе $3,42,3 \pm 1,5$ и $36,5 \pm 2,0$ с в группа 4. На фоне комбинированного лечения клопидогрелом в группе АКТ наблюдались сходные с традиционной терапией изменения: $52,4 \pm 1,6$ с в 1-й группе, $50,9 \pm 2,0$ с во 2-й группе, $42,1 \pm 1,9$ в 3-й группе и $33,9$ в 4-й группе $\pm 1,8$ с. Наилучший результат показала комбинированная терапия L-аргинином и клопидогрелом: AQTV в 1-й группе составил $59,9 \pm 1,5$ с, во 2-й группе $54,7 \pm 1,6$ с, в 3-й группе $50,4 \pm 1,3$ и в 4-й группе $42,4 \pm 1,9$ с. В контрольной группе AQTV составил $29,1 \pm 3,39$ с. С помощью традиционной или комбинированной терапии время свертывания крови и AQTV сокращались у больных с ВГ, что проявлялось отчетливой гиперкоагуляцией в плазменном гемостазе (табл. 4.13).

Таблица 4.13.

Изменение индекса AQTV при разных методах лечения ВГ, $M \pm m$

Группы	До лечения	АТ	АТ+L-аргинином	АТ+клопидогрел	АТ+L-аргинин + клопидогрел
1 группа, (n=47)	$20,4 \pm 1,2$	$41,3 \pm 1,7^{***}$	$54,6 \pm 1,8^{***}$	$52,4 \pm 1,6^{***}$	$59,9 \pm 1,5^{***}$
2 группа, (n=64)	$18,0 \pm 2,1$	$50,8 \pm 2,3^{***}$	$48,8 \pm 1,9^{***}$	$50,9 \pm 2,0^{***}$	$54,7 \pm 1,6^{***}$
3 группа, (n=26)	$16,8 \pm 1,6$	$41,6 \pm 2,4^{***}$	$42,3 \pm 1,5^{***}$	$42,1 \pm 1,9^{***}$	$50,4 \pm 1,3^{***}$
4 группа, (n=28)	$15,9 \pm 1,5$	$32,8 \pm 1,7^{***}$	$36,5 \pm 2,0^{***}$	$33,9 \pm 1,8^{***}$	$42,4 \pm 1,9^{***}$

Примечание: *-достоверная разница по сравнению со значениями до лечения (***- $R < 0,001$)

После традиционной терапии наблюдалось удлинение протромбинового времени, изменение гемостаза в сторону гипокоагуляции. Так, ПВ в 1-й группе составляет $20,0 \pm 0,9$ с, во 2-й группе $19,8 \pm 0,7$ с, в 3-й группе $19,1 \pm 1,5$ с, в 4-й группе этот показатель составляет $18,7 \pm 1,2$ с. Уровень ПВ контрольной группы составил $12,8 \pm 1,1$ сек.

Применение комбинированной терапии с L-аргинином привело к более эффективным изменениям: ПВ в 1-й группе $22,1 \pm 1,1$ с, во 2-й группе $21,3 \pm 0,9$ с, в 3-й группе $19,9 \pm 1,3$ с, в 4-й группе этот показатель составил $19,1 \pm 1,1$ с. Комбинированная терапия с клопидогрелом привела к аналогичным изменениям при традиционной терапии: PV $20,2 \pm 0,9$ с в 1-й группе, $20,0 \pm 0,8$ с во 2-й группе, $19,2 \pm 1,1$ с в 3-й группе. и $18,9 \pm 1,1$ с в группе 4. В сочетании с комбинированным лечением L-аргинином и клопидогрелом это дало наилучший лечебный эффект: ПВ $26,3 \pm 1,1$ с в 1-й группе, $25,4 \pm 1,2$ с во 2-й

группе, $24,1 \pm 0$ в 3-й группе, ПВ в 9-й и 4-й группах составил $22,7. \pm 1,0$. Уровень ПВ контрольной группы составил $12,8 \pm 1,1$ с (табл. 4.14).

Таблица 4.14

**Изменения протромбинового времени при разных методах лечения ВГ,
M±m**

Группы	До лечения	АТ	АТ+ L-аргинином	АТ+ клопидогрел	АТ+ L-аргинин + клопидогрел
1 группа, (n=47)	$10,0 \pm 0,9$	$20,0 \pm 0,9^{***}$	$22,1 \pm 1,1^{***}$	$20,2 \pm 0,9^{***}$	$26,3 \pm 1,1^{***}$
2 группа, (n=64)	$9,2 \pm 0,7$	$19,8 \pm 0,7^{***}$	$21,3 \pm 0,9^{***}$	$20,0 \pm 0,8^{***}$	$25,4 \pm 1,2^{***}$
3 группа, (n=26)	$8,7 \pm 1,9$	$19,1 \pm 1,5^{***}$	$19,9 \pm 1,3^{***}$	$19,2 \pm 1,1^{***}$	$24,1 \pm 0,9^{***}$
4 группа, (n=28)	$8,4 \pm 1,9$	$18,7 \pm 1,2^{***}$	$19,1 \pm 1,1^{***}$	$18,9 \pm 1,1^{***}$	$22,7 \pm 1,0^{***}$

Примечание: *-достоверная разница по сравнению со значениями до лечения (***- $R < 0,001$).

Протромбиновый индекс рассчитывается по формуле и имеет важное значение при назначении традиционной терапии. При традиционной терапии ВГВ ПТИ составила $65,0 \pm 3,6\%$ в 1-й группе, $65,7 \pm 3,2\%$ во 2-й группе, $68,0 \pm 4,2\%$ в 3-й группе и $69,5 \pm 2,9\%$ в 4-й группе. При комбинированном лечении с L-аргинином ПТИ составила $58,8 \pm 3,1\%$ в 1-й группе, $61,0 \pm 2,9\%$ во 2-й группе, $65,3 \pm 4,2$ в 3-й группе и $68,1 \pm 3$ в 4-й группе, 6% . При сочетанном применении клопидогрела с общепринятой терапией получены следующие результаты: ПТИ составил $64,3 \pm 3,2\%$ в 1-й группе, $65,0 \pm 2,9\%$ во 2-й группе, $67,7 \pm 3,8\%$ в 3-й группе и $67,7 \pm 3,8\%$ в 4-й группе $68,9 \pm 3,3 \%$, что свидетельствовало о развитии гипокоагуляции. Наилучшие результаты дало применение L-аргинина и клопидогреля (табл. 4.15).

Таблица 4.15

**Изменения протромбинового индекса при разных методах лечения ВГ,
M±m**

Группы	До лечения	АТ	АТ+ L-аргинином	АТ+ клопидогрел	АТ+L- аргинин + клопидогрел
1 группа,	$130,0 \pm 5,5$	$65,0 \pm 3,6^{***}$	$58,8 \pm 3,1^{***}$	$64,3 \pm 3,2^{***}$	$49,4 \pm 4,2^{***}$

(n=47)					
2 группа, (n=64)	141,3±6,2	65,7±3,2***	61,0±2,9***	65,0±2,9***	51,2±3,6***
3 группа, (n=26)	149,0±7,3	68,0±4,2***	65,3±4,2***	67,7±3,8***	53,9±3,3***
4 группа, (n=28)	154,8±10,3	69,5±2,9***	68,1±3,6***	68,9±3,3***	57,3±4,0***

Примечание: *-достоверная разница по сравнению со значениями до лечения (***) - $R < 0,001$.

ХММ был повышен во всех группах ГВ при традиционной терапии. После лечения ХММ в 1-й группе составила $1,54 \pm 0,02$, во 2-й группе - $1,52 \pm 0,03$, в 3-й группе - $1,47 \pm 0,01$ и в 4-й группе - $1,44 \pm 0,02$ (табл. 4.16). Использование L-аргинина в комплексном лечении приводило к увеличению ХММ. Так, после лечения СММ в 1-й группе составила $1,70 \pm 0,02$ ***, во 2-й группе - $1,64 \pm 0,03$ ***, в 3-й группе - $1,53 \pm 0,05$ *** и в 4-й группе - $1,47 \pm 0,08$ ***. Применение комбинированной терапии также приводило к увеличению ХММ. После лечения ХММ в 1-й группе составила $1,7 \pm 0,05$ ***, во 2-й группе - $1,64 \pm 0,06$ ***, в 3-й группе - $1,53 \pm 0,02$ *** и в 4-й группе - $1,47 \pm 0,08$ ***. На фоне лечения клопидогрелом были получены следующие результаты СММ: после лечения СММ в 1-й группе - $1,55 \pm 0,02$ ***, во 2-й группе - $1,54 \pm 0,03$ ***, в 3-й группе $1,48$ Изменился на $\pm 0,02$. *** и в 4-й группе - $1,45 \pm 0,01$ ***. При комбинированной терапии L-аргинином и клопидогрелом этот показатель составил $2,02 \pm 0,03$ *** в 1-й группе, $1,95 \pm 0,02$ *** во 2-й группе и $1,85 \pm 0,03$ *** в 3-й группе, $0,03$ *** и увеличился до $1,75 \pm 0,04$ *** в 4-й группе. В контрольной группе этот показатель составил $1,0 \pm 0,09$.

Таблица 4.16

Изменение индекса СММ при разных методах лечения ВГ, $M \pm m$

Группа	До лечения	АТ	АТ+L-аргинином	АТ+клопидогрел	АТ+L-аргинин + клопидогрел
1 группа, (n=47)	$0,77 \pm 0,09$	$1,54 \pm 0,02$ ***	$1,70 \pm 0,02$ ***	$1,55 \pm 0,02$ ***	$2,02 \pm 0,03$ ***
2 группа, (n=64)	$0,71 \pm 0,08$	$1,52 \pm 0,03$ ***	$1,64 \pm 0,03$ ***	$1,54 \pm 0,03$ ***	$1,95 \pm 0,02$ ***
3 группа, (n=26)	$0,67 \pm 0,07$	$1,47 \pm 0,01$ ***	$1,53 \pm 0,05$ ***	$1,48 \pm 0,02$ ***	$1,85 \pm 0,03$ ***
4 группа, (n=28)	$0,65 \pm 0,07$	$1,44 \pm 0,02$ ***	$1,53 \pm 0,02$ ***	$1,45 \pm 0,01$ ***	$1,75 \pm 0,04$ ***

Примечание: *-достоверная разница по сравнению со значениями до лечения (***- R<0,001).

Применение традиционной терапии при лечении ГВ приводило к гипокоагуляционноподобным изменениям второй стадии свертывания крови (табл. 4.17). Применение традиционной терапии привело к достоверному снижению количества фибриногена. Количество фибриногена составило 323±28 мг/дл в 1-й группе, 356±35 мг/дл во 2-й группе, 378±36 мг/дл в 3-й группе и 380±34 мг/дл в 4-й группе.

Применение комбинированного лечения с L-аргинином также приводило к нормализации фибриногена: фибриноген составил 315±32 мг/дл в 1-й группе, 342±32 мг/дл во 2-й группе, 355±40 мг/дл в 3-й группе и 361±30 мг/дл. /дл в группе 4. .

Таблица 4.17

Изменения количества фибриногена при различных методах лечения ГВ, М±m

Группы	До лечения	АТ	АТ+L-аргинин	АТ+клопи догрел	АТ+L-аргинин + клопид.
1 группа, (n=47)	455±30	323±28**	315±32**	321±26**	232±15***
2 группа, (n=64)	538±49	356±35**	342±32**	346±31**	264±16***
3 группа, (n=26)	559±52	378±36*	355±40**	371±38*	294±12***
4 группа, (n=28)	531±40	380±34*	361±30**	374±32**	312±18***

Примечание: *-достоверная разница по сравнению со значениями до лечения (*- R<0,05; **- R<0,001; ***- R<0,001).

Назначение клопидогрела в комплексной терапии дало аналогичные результаты по сравнению с традиционной терапией: количество фибриногена в 1-й группе составило 321±26 мг/дл, во 2-й группе 346±31 мг/дл, в группе 371±38 мг/дл и в 4-й группе 374 ±32 мг/дл. Комбинированное лечение L-аргинином и клопидогрелем показало наилучшие результаты: содержание фибриногена в 1-й группе - 232±15 мг/дл, во 2-й группе - 264±16 мг/дл, в 3-й группе - 294±12 мг/дл и в 4-я группа снизилась до 312±18 мг/дл. До лечения этот показатель составлял 455±30 мг/дл в 1-й группе, 538±49 мг/дл во 2-й группе, 559±52 мг/дл в 3-й группе и 531±40 мг/дл в 4-й группе.

При применении традиционной терапии наблюдалось отчетливое увеличение тромбинового времени (табл. 4.18). Так, тромбиновое время 1-й группы составило 41,2±1,5 с, 2-й группы 39,9±1,3 с, 3-й группы 38,6±1,2 с, 4-й группы 37, 9±1,4 с. Применение комбинации L-аргинина также приводило к увеличению тромбинового времени: в 1-й группе - 45,4±1,5 с, во 2-й группе

- $43,9 \pm 1,3$ с, в 3-й группе - $40,8 \pm 1,4$ с и в 4-я группа - $39,9 \pm 1,1$ с. При применении клопидогреля выявлены следующие изменения: тромбиновое время 1-й группы составило $41,9 \pm 1,3$ с, 2-й группы - $41,4 \pm 1,4$ с, 3-й группы - $38,9 \pm 1,5$ с и 4-й группы - $38,8 \pm 1,2$ с. Лечение комбинациями L-аргинина и клопидогреля приводило к достоверному удлинению тромбинового времени: в 1-й группе - $51,3 \pm 1,6$ с, во 2-й группе - $49,8 \pm 1,8$ с, в 3-й группе - $46,5 \pm 1,5$ с и в 4-й группе - $43,6 \pm 1,7$ с. Тромбиновое время контрольной группы составило $15,7 \pm 1,0$ с.

Таблица 4.18

Изменения тромбинового времени при разных методах лечения ГВ, $M \pm m$

Группы	До лечения	АТ	АТ+L-аргинином	АТ+клопидогрел	АТ+LA + клопидогрел
1 группа, (n=47)	$11,6 \pm 1,2$	$41,2 \pm 1,5^{***}$	$45,4 \pm 1,5^{***}$	$41,9 \pm 1,3^{***}$	$51,3 \pm 1,6^{***}$
2 группа, (n=64)	$11,2 \pm 1,2$	$39,9 \pm 1,3^{***}$	$43,9 \pm 1,3^{***}$	$41,4 \pm 1,4^{***}$	$49,8 \pm 1,8^{***}$
3 группа, (n=26)	$10,7 \pm 1,4$	$38,6 \pm 1,2^{***}$	$40,8 \pm 1,4^{***}$	$38,9 \pm 1,5^{***}$	$46,5 \pm 1,5^{***}$
4 группа, (n=28)	$10,6 \pm 1,3$	$37,9 \pm 1,4^{***}$	$39,9 \pm 1,1^{***}$	$38,8 \pm 1,2^{***}$	$43,6 \pm 1,7^{***}$

Примечание: *-достоверная разница по сравнению со значениями до лечения (***- $R < 0,05$).

Тромботест 3,6-4,0 степени на фоне лечения традиционной терапией, 3,8-4,2 степени на фоне лечения L-аргинином, 3,5-4,0 степени на фоне лечения клопидогрелом и 4,3-5,0 степени на фоне комбинированной терапии. лечение L-аргинином и аргинином и клопидогрелем (таблица 4.19).

Таблица 4.19

Изменения индекса тромботеста при разных методах лечения ГВ, $M \pm m$

Группы	До лечения	АТ	АТ+L-аргинином	АТ+клопидогрел	АТ+LA + клопидогрел
1 группа, (n=47)	$6,0 \pm 0,47$	$4,0 \pm 0,08^{***}$	$4,2 \pm 0,07^{**}$	$4,0 \pm 0,06^{***}$	$5,0 \pm 0,08^*$

2 группа, (n=64)	6,5±0,43	3,8±0,09***	4,0±0,09***	3,9±0,07***	4,8±0,07**
3 группа, (n=26)	6,9±0,56	3,6±0,05***	3,8±0,08***	3,6±0,08***	4,4±0,06***
4 группа, (n=28)	6,8±0,54	3,7±0,07***	3,8±0,06***	3,5±0,05***	4,3±0,08***

Примечание: *- достоверная разница по сравнению со значениями до лечения (*- R<0,05; **- R<0,001; ***- R<0,001).

Применение традиционной терапии при ГВ привело к частичному устранению гиперкоагуляции (табл. 4.17) и уменьшению количества D-димера. Количество димера D снизилось до 188 ± 16 нг/мл в 1-й группе, 356 ± 35 нг/мл во 2-й группе, 378 ± 36 нг/мл в 3-й группе и 360 ± 34 нг/мл в 4-й группе. Как видно из полученных результатов, D-димер нормализовался у больных 1-й группы, получавших традиционную терапию, а D-димер снизился в остальных группах, но не упал до нормы.

При комбинированном лечении с L-аргинином наблюдалось достоверное снижение уровня димера D: уровень димера D в 1-й группе составил 165 ± 15 нг/мл, во 2-й группе 280 ± 25 нг/мл, в 3-й группе 304 ± 31 нг/мл. мл и в группе 4 295 ± 30 нг/мл.

Аналогичные результаты были получены при сочетании клопидогрела и традиционной терапии: в 1-й группе количество D-димера составило 188 ± 17 нг/мл, во 2-й группе 294 ± 27 нг/мл, в 3-й группе 312 ± 30 нг/мл. мл, а в 4-й группе 302 ± 31 нг/мл.

Комбинированное лечение L-аргинином и клопидогрелем показало следующие результаты: содержание D-димера в 1-й группе составило 115±12 нг/мл, во 2-й группе 220±19 нг/мл, в 3-й группе – 236±23 нг/мл и в 4-я группа снизилась до 219±20 нг/мл (см. табл. 4.20)

Таблица 4.20

Изменение количества димера D (нг/мл) при разных методах лечения ГВ, M±m

Группы	До лечения	АТ	АТ+L-аргинин	АТ+клопи догрел	АТ+L-аргинин + клопид.
1 группа (n=47)	265±21	188±16*	165±15**	188±17*	115±12***
2 группа, (n=64)	316±29	356±35	280±25	294±27	220±19*

3 группа, (n=26)	455±38	378±36	304±31**	312±30*	236±23***
4 группа, (n=28)	428±35	360±34	295±30*	302±31*	219±20***

Примечание: *-достоверная разница по сравнению со значениями до лечения (*-R<0,05; **-R<0,001; ***-R<0,001).

Как видно из таблицы, наиболее эффективные результаты получены при комбинированном лечении L-аргинином и клопидогрелем.

При исследовании трех стадий свертывания крови гиперкоагуляция выявлена во всех группах с ГВ по сравнению с контрольной группой, которая более эффективно купировалась комбинированной терапией L-аргинином и клопидогрелем.

Для лечения ГВ больные были разделены на следующие группы: в 1-й группе было 40 больных ГВ, получавших традиционную терапию, во 2-й группе 40 больных, получавших L-аргинин на фоне общепринятой терапии, в 3-й группе 46 больных ГВ получали клопидогрел в дозе 75 мг на фоне общепринятой терапии. В 4-й группе 43 больных получали L-аргинин и клопидогрел в сочетании с общепринятой терапией. Лечение комбинированной терапией L-аргинином и клопидогрелем привело к разрешению поражений кожи и суставов у 86,9% больных. У 3 больных со смешанной кожно-суставной и абдоминальной формами заболевания применение L-аргинина и клопидогреля привело к полному исчезновению поражений кожи, суставов и абдоминального синдрома у всех больных. У 3 больных со смешанной кожно-суставной и почечной формами ГВ при применении данной схемы лечения выявлены сходные изменения. После лечения у всех больных исчезли петехии, суставной и абдоминальный синдромы, микро- и макрогематурия. Таким образом, анализ эффективности традиционной терапии, включения в схему лечения L-аргинина, клопидогреля и их комбинации при лечении ВГ показал, что наблюдается наибольшая эффективность. Показатели эндотелиальной дисфункции также снизились в этой группе больных. Как указывалось выше, комбинированное применение традиционной терапии L-аргинином и клопидогрелем приводило к значительному улучшению адгезионных, агрегационных и ретракционных свойств тромбоцитов у пациентов, что приводило к значительному улучшению клинической симптоматики.

Заключение

На сегодняшний день увеличивается заболеваемость геморрагическими диатезами среди населения. Эти заболевания очень распространены, с различными клиническими проявлениями, тяжелыми геморрагическими и тромбогеморрагическими осложнениями, а в тяжелых случаях и летальным исходом. Среди заболеваний при ГВ, это заболевание очень распространена и наблюдается во всей популяции и возрастном населении, по полиморфизму клинического течения и степени тяжести занимает особое место среди приобретенных заболеваний первичной системы гемостаза [11; 23 р. 42; б. 76-85. 92; 1-6] Ежегодная заболеваемость ГВ составляет 2 случая на 10 000 населения и заболеваемость увеличивается [23; б. 109-114]. Исходя из основных патогенетических механизмов заболевания, считается, что вырабатывается множество циркулирующих низкомолекулярных иммунных комплексов и откладываются зернистые IgA-депозиты на сосудистой стенке [18; б. 1384-1388 гт. 60; 579-585. 71; б. 441-445]. Такие изменения приводят к активации системы комплемента, повышению проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, вовлечению в патологический процесс системы гемостаза. В результате нарушаются реологические свойства крови, ускоряется агрегация тромбоцитов и развивается гиперкоагуляционный синдром с угнетением фибринолитической системы [46; б. 70-74. 60; б. 579-585]. По имеющимся в литературе данным, в основе предрасположенности к развитию этого заболевания лежит полиморфизм генов воспалительных цитокинов, ангиотензиновой и эндотелиальной систем [23; б. 109-114. 80; 301-315]. Несмотря на то, что механизмы развития ВГ достаточно изучены, важно проводить исследования, направленные на изучение патогенеза этого заболевания, диагностику и повышение эффективности лечения.

Широкое применение инновационных стратегий и новых, высоких технологий в нашей республике позволяет создавать разработки на основе проверенной медицины. В частности, позволяет создавать механизмы развития патологических процессов при ГВ, основанные на них методы эффективной диагностики, методы прогнозирования течения заболевания и развития осложнений. Привлечение современных методов эндотелиальной дисфункции в медицину позволило выяснить механизмы ее развития при большинстве заболеваний с эндотелиальной дисфункцией, разработать критерии ранней диагностики и дифференциальной диагностики, усовершенствовать лечение. Но анализ литературы показывает, что сведений о развитии эндотелиальной дисфункции при ГВ недостаточно, отсутствуют сведения о прогнозировании и лечении ее развития. Поэтому нашей основной целью было изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции при ГВ и коррекция выявленных изменений.

Всего на участие в исследовании согласились принять участие 165 больных ГВ. В зависимости от локализации поражения сосудов ГВ подразделяют на кожную, кожно-суставную, кожно-суставно-абдоминальную и кожно-суставно-почечную формы. Таким образом, мы разделили больных на 4 группы: 1-я группа имела 47 кожных форм ГВ, 2-я группа - 64 кожно-суставных, 3-я группа - 26 кожно-суставно-абдоминальных и 4-я группа - 28 кожно-суставно-почечных форм. У 31,3% больных 1-й группы имелись симметричные точечные геморрагические высыпания на голенях до колен, у 28,1% - от нижней части голени до бедер, у 28,1% - на всей поверхности голени и ягодиц, у 12,5% - у больных не исчезали на всем теле, имелись петехиальные и пятнисто-папулезные высыпания размером 2-5 мм, которые не возвышались над поверхностью кожи. Поражение суставов наблюдалось у больных 2-й группы наряду с симметричными геморрагическими высыпаниями на коже. Они представлены суставным синдромом, болью и периартикулярной припухлостью, гиперемией, дисфункцией суставов, причем эти изменения в основном проявлялись в крупных суставах (61,9%). Повреждения коленного, голеностопного, локтевого и лучезапястного суставов были симметричными. Помимо поражения кожи и суставов, у больных 3-й группы наблюдалось поражение желудочно-кишечного тракта, рвота, резкая боль в животе, обычно отмечаемая вокруг пупка, напряжение живота при пальпации, у части больных отмечалась кровь в кале. У этой категории больных при эзофагодуоденоскопии наблюдались петехиальные высыпания на слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки. У больных 4-й группы отмечались кожно-суставно-почечные поражения различной степени тяжести, микро- и макрогематурия. Поражение почек в основном возникает при длительном и многократно повторяющемся течении заболевания и привело к развитию хронической почечной недостаточности у 16,7% больных. У 27,9% больных заболевание имело острое начало, в 32,1% случаев заболевание манифестировало до 2 месяцев или с большой длительностью заболевания, в 40% случаев длительность заболевания была более чем 6 месяцев.

Как указывалось выше, в настоящее время доказан иммунокомплексный характер ГВ, при котором циркулирующие иммунные комплексы и компоненты активированной системы комплемента повреждают стенки мелких сосудов, в результате чего возникает асептическое воспаление. Эти процессы активируют процесс свертывания крови, вызывая тромбоз и разрыв стенок сосудов в различных местах, в результате чего на коже появляются мелкие геморрагические высыпания. В результате при прогрессировании заболевания эндотелиальные клетки в стенках поврежденных сосудов продуцируют различные воспалительные цитокины и увеличивают синтез

фактора роста сосудов [91; б. 2269-2273]. Поэтому мы изучали показатели функциональной активности эндотелия и развития его дисфункции.

Исследования показали, что количество ЭТ-1 в сыворотке крови при индукции ВГ составляет 15,8 % ($P>0,05$), 28,5 ($P<0,05$), 30,2 ($P<0,05$) и до 67,1 % ($P<0,01$).) при кожно-суставной, абдоминальной и почечной формах соответственно, что свидетельствует о повышении этого показателя, приводящем к развитию сужения сосудов у больных. Из литературы известно, что в низких физиологических концентрациях ЭТ-1 связывается с эндотелиальными рецепторами и высвобождает факторы релаксации, а в высоких концентрациях активирует рецепторы гладкомышечных клеток и вызывает стойкую вазоконстрикцию.

При этом фактор Виллебранда в сыворотке крови больных составил 48,8% ($P<0,01$), 61,5% ($P<0,01$), 61,5% ($P<0,01$) в коже, кожно-суставной, кожно-суставной брюшной полости и коже. -суставно-почечных формах ГВ наблюдался рост до 109,1% ($P<0,001$) и 112,9% ($P<0,001$). По нашему мнению, увеличение количества этого фактора в сыворотке крови служит показателем повреждения эндотелия, поскольку он является носителем-стабилизатором прокоагулянтного белка FVIII:C, выполняющего роль белка адгезии в процессах свертывания крови. С другой стороны, повышенное образование коллагена в стенке сосудов приводит к потере их эластичности, снижению способности сосудов к расширению, что проявляется снижением антикоагулянтных свойств и повышением прокоагулянтных свойств [46; стр. 70–74.]. В то же время при тромбофилиях увеличивается количество гомоцистеина в плазме крови, что служит ведущим патогенетическим механизмом эндотелиальной дисфункции и может приводить к повышению адгезивных свойств эндотелиоцитов [33; б. 412-456]. И это можно оценить по количеству sICAM-1 в сыворотке крови. Действительно, в наших исследованиях количество sICAM-1 у больных кожной и кожно-суставной формами ВГ составило 26,0 ($P<0,05$) и 54,4% ($P<0,001$) по сравнению с нормой, при абдоминальной форме 99,9 % ($P<0,01$), а по кожно-суставно-почечному – увеличилась до 163,7% ($P<0,001$). На наш взгляд, у больных повышены адгезионные свойства лейкоцитов и тромбоцитов. Если в ВГ увеличивается количество воспалительных факторов, то это, безусловно, увеличивает продукцию sICAM-1 фибробластами и эндотелиальными клетками. В результате увеличивается адгезия лейкоцитов и тромбоцитов и их трансэндотелиальная миграция. При этом количество тромбомодулина в сыворотке крови составило 53,7 % ($P<0,01$), 66,1 % ($P<0,001$), 78 % ($P<0,001$) и увеличилось на 141,8 % ($P<0,001$). Увеличение концентрации тромбомодулина в плазме свидетельствует о повреждении эндотелия сосудов.

Таким образом, исследования показали дисфункцию эндотелия сосудов у больных ГВ. Выраженность этих изменений минимальна при кожной форме болезни и резко возрастает при абдоминальной и почечной формах. Это приводит к развитию синдрома гиперкоагуляции, снижению антикоагулянтной активности эндотелия и повышению прокоагулянтной активности. Поэтому исследование специфических индукторов адгезии, усиливающих адгезию тромбоцитов, имеет важное значение у пациентов с ГВ.

Изучение показателей сосудисто-тромбоцитарного этапа гемостаза у больных ГВ показало прогрессирующее увеличение числа тромбоцитов и тромбокрита в зависимости от тяжести заболевания. Такие изменения снижают адгезионную способность тромбоцитов при кожной, кожно-суставной, кожно-суставно-абдоминальной и кожно-суставно-почечной формах ВГ на $47,9 \pm 5,1\%^*$; $52,3 \pm 4,3\%$; привело к увеличению до $64,7 \pm 5,4\%^{**}$ и $62,3 \pm 5,4\%^{**}$ ($28,9 \pm 4,1\%$ в контрольной группе). Трансплантация ГАТ у больных показывает повышение функции тромбоцитов и гиперкоагуляцию, особенно при тяжелых формах ГВ.

Исследовали I этап коагуляционного гемостаза по показателям QIV и AQTV. У больных в основных группах ГВ наблюдалось снижение QIV и AQTV в зависимости от тяжести заболевания и проявлялась выраженная гиперкоагуляция при буплазменном гемостазе. Чтобы охарактеризовать фазу 2 плазменного гемостаза, мы изучили PV, PI и ХММ. У пациентов с ИП тяжесть заболевания уменьшилась, ИП увеличился, а ХММ снизился, что свидетельствует о значительном сдвиге крови в сторону гиперкоагуляции. Для характеристики 3-й стадии свертывания крови определяли содержание фибриногена, толерантность плазмы к гепарину, тромботест и тромбиновое время. Количество фибриногена при кожной, кожно-суставной, кожно-суставно-абдоминальной и кожно-суставно-почечной формах заболевания у больных ГВ статистически достоверно $455,0 \pm 30,0$ мг/дл ($R < 0,001$), $538,0 \pm 31,3$ мг/дл ($R < 0,001$), увеличился до $559,0 \pm 36,7$ мг/дл ($R < 0,001$) и $530,6 \pm 36,7$ мг/дл ($290,4 \pm 60,5$ мг/дл в контрольной группе). В то же время у наших больных резко снизился ТВ, повысилась толерантность плазмы к гепарину, тромботестовый индекс составил 6,0-6,8 град. Таким образом, все три этапа свертывания крови показали значительную гиперкоагуляцию во всех группах по сравнению с контрольной группой.

Выводы

На основании полученных результатов разработаны предполагаемый механизм развития эндотелиальной дисфункции при ГВ и их критерии.

Для лечения ГВ больных делят на следующие группы:

1-я группа: 40 больных ГВ, получавших традиционную терапию. Среди них у 14 больных диагностирована кожная форма ГВ, у 14 больных кожно-суставная форма, у 12 больных кожно-суставно-абдоминальная и кожно-суставно-почечная формы.

Во **2 группе** 40 больных ГВ получали L-аргинин на фоне общепринятой терапии. Из них у 13 пациентов диагностирована кожная форма, у 15 – кожно-суставная форма, у 12 – кожно-суставно-брюшно-суставно-почечная форма. Суточная доза составляет 100 мл раствора Курс лечения 1 раз в сутки в течение 10 дней.

В **3-ю группу** вошли 46 больных ГВ, получавших клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки после еды на фоне традиционной терапии. По клинической форме ГВ у 14 больных диагностирована кожная форма, у 18 – кожно-суставная форма, у 14 больных – кожно-суставно-абдоминальная и кожно-суставно-почечная форма.

4 группа получала комбинированную терапию, состоящую из L-аргинина, клопидогрела и традиционной терапии. В 4-ю группу отобрано 43 больных ГВ, из них у 12 диагностирована кожная, у 18 кожно-суставная, у 13 кожно-суставно-абдоминальная и кожно-суставно-почечная формы.

При проведении общепринятой терапии у 14 больных 1-й группы с кожной формой ВГ петехиально-геморрагическая сыпь полностью исчезла у 7 (50,0%) пациентов, геморрагическая сыпь уменьшилась у 3 (21,4%) больных и осталась на голенях до колена, у 2 (14,3%). %) петехии были выше колена, а у 2 (14,3%) больных сыпь уменьшилась и осталась на голенях и животе.

Традиционную терапию получали также 14 больных кожно-суставной формой ГВ. В процессе лечения у 8 (57,2%) больных произошло полное разрешение суставного синдрома, у 3 (21,4%) — поражение голеностопного сустава, у 3 (21,4%) — одновременно поражение голеностопного и коленного суставов.

У 12 больных со смешанной кожно-суставно-абдоминальной и почечной формой заболевания применение традиционной терапии привело к улучшению состояния больного, но у 3 (25,0%) больных сохранялся кожно-

суставно-абдоминальный синдром, у 2 (16,7%) больных кожно-суставной синдром и микрогематурия сохранялись.

13 больных с кожной формой ГВ дополнительно к традиционной терапии получали L-аргинин в дозе 100 мг. Анализ результатов лечения в этой группе по сравнению с традиционной терапией показал более эффективное улучшение клинической картины: полностью исчезли характерные геморрагические высыпания у 8 (61,5%) больных, у 2 (15,4%) больных геморрагические высыпания на голенях появились вверх. до колен, а у 2 (15,4%) больных - геморрагические высыпания на голенях выше колен, у 1 (7,7%) - геморрагические высыпания на голенях и животе.

Лечение кожно-суставной формы ГВ показало высокую эффективность комбинированной терапии с L-аргинином, при этом кожные высыпания, поражение голеностопных, коленных и других суставов полностью исчезли у 11 из 15 больных (73,4%). , 2 (13,3 %) голеностопных сустава и 2 (13,3 %) голеностопных и коленных суставов остались.

Комбинированный метод лечения с использованием L-аргинина показал, что у 12 пациентов с кожно-суставно-абдоминальной и кожно-суставно-почечной формами заболевания полностью исчезли кожно-суставные поражения, но у 1 (8,3%) больного отмечались эпизодические боли в животе, сохранялась микрогематурия. у 2 (16,7%) пациентов.

В 3 сравнительных группах применяли клопидогрел 75 мг в сочетании с традиционной терапией. Полный регресс клинических проявлений наблюдался у 9 (64,3%) из 14 больных кожной формой ГВ, у 2 (14,3%) больных сохранялись геморрагические высыпания на голенях до колен, у 2 (14,3%) больных геморрагическая высыпания на голенях выше колен, у 1 (7,1%) больного - геморрагические высыпания на голенях и животе.

Комбинированная терапия с клопидогрелом привела к улучшению кожно-суставной симптоматики у 13 (72,2%) из 18 больных кожно-суставной формой ГВ. Однако у 3 (16,7%) пациентов произошло полное разрешение кожных поражений, но сохранялись отек и боль в области голеностопных суставов, а у 2 (11,1%) пациентов — признаки воспаления голеностопных и коленных суставов.

У 12 больных со смешанной кожно-суставно-абдоминальной и кожно-суставно-почечной формами заболевания применение клопидогреля на фоне общепринятой терапии привело к полному исчезновению кожных и суставных поражений, но эпизодическая тошнота у 2 (14,3%) больных наблюдались боли в животе, микрогематурия сохранялась у 2 (14,3%) больных.

В 4-й группе изучали эффективность комбинированной терапии, в которой наряду с общепринятой терапией применяли L-аргинин 100 мг и клопидогрель 75 мг. Данная схема лечения применялась у 12 больных кожным ВГ. Установлено, что у 10 (85,8%) больных кожной ГВ отмечалось полное исчезновение кожных симптомов, у 1 (7,1%) больного - геморрагическая сыпь до колена, у 1 (7,1%) больного - геморрагические высыпания на голенях выше колена. .

Практические рекомендации

Комбинированное лечение L-аргинином и клопидогрелем привело к улучшению состояния кожи и суставов у 15 (88,8%) из 18 больных кожно-суставной формой ГВ. Однако у 1 (5,6%) больного произошло полное разрешение кожных высыпаний, но сохранялась отечность и боль в голеностопных суставах, а у 1 (5,6%) пациента — признаки воспаления как в голеностопных, так и в коленных суставах.

У 13 больных со смешанной кожно-суставно-абдоминальной и кожно-суставно-почечной патологией применение L-аргинина и клопидогреля привело к улучшению кожной симптоматики и полному исчезновению суставных синдромов у всех больных. Хотя применение комбинированного лечения L-аргинином и клопидогрелем привело к полному разрешению поражений кожи и суставов, у 1 (7,7%) пациента наблюдались эпизодические боли в животе и у 1 (7,7%) больного сохранялась микрогематурия.

У больных ГВ при обращении в клинику количество vWF было статистически значимо в 1,78 ($R < 0,01$) раза выше, чем в контрольной группе, а после традиционных лечебных мероприятий его количество снижалось в 1,24 ($R < 0,05$). Однако этот показатель оставался статистически значимым в 1,44 ($R < 0,01$) раза выше нормальных значений, что, на наш взгляд, свидетельствует о сохранении гиперкоагуляционного синдрома у больных. В этой группе больных наблюдалась тенденция к снижению высокого уровня ЭТ-1 в сыворотке крови, и он оставался в 1,2 раза ($R < 0,05$) выше нормальных значений. Традиционное лечение ГВ приводило к снижению высокого уровня тромбомодулина в 1,35 раза ($R < 0,05$). Однако, несмотря на такие положительные изменения, количество тромбомодулина в сыворотке крови оставалось в 1,29 ($R < 0,05$) раза выше нормы. Аналогичные изменения были обнаружены в количестве секреторного sICAM-1 в сыворотке крови. В частности, при обращении больных ГВ в клинику этот показатель статистически значимо превышал нормальные значения на 1,73 ($R < 0,01$), а

после традиционного лечения количество sICAM-1 статистически значимо снижалось на 1,27 ($R < 0,05$).). Однако эти показатели оставались в 1,36 ($R < 0,05$) раза выше нормы.

Добавление L-аргинина к традиционным схемам лечения показало более сильную тенденцию к умеренному снижению показателей эндотелиальной дисфункции. В частности, у больных ГВ при обращении в клинику количество vWF было статистически в 1,8 ($R < 0,01$) раза выше, чем в контрольной группе, а после рекомендованного лечения его количество уменьшилось в 1,32 ($R < 0,05$).). Однако этот показатель оставался статистически значимым в 1,37 ($R < 0,05$) раза выше нормы, что свидетельствовало о сохранении гиперкоагуляционного синдрома у больных. Высокий уровень ЭТ-1 в сыворотке крови этой группы больных после предложенного лечения снизился в 1,24 раза и оставался статистически значимо выше нормальных значений. Добавление L-аргинина к традиционному лечению ГВ вызывало снижение высокого уровня тромбомодулина в 1,51 ($R < 0,05$) раза. Однако, несмотря на такие положительные изменения, количество тромбомодулина в сыворотке крови оставалось в 1,19 ($R < 0,05$) раза выше нормы. Уровни sICAM-1 в сыворотке крови больных ВГ были статистически значимо выше нормальных значений в 1,79 ($R < 0,01$) раза при поступлении в клинику, а уровни sICAM-1 были статистически значимо выше в 1,32 ($R < 0,05$).) раз после предложенного лечения уменьшилась. Однако эти показатели оставались в 1,36 ($R < 0,05$) раза выше нормы.

Введение клопидогреля вместо обычного антикоагулянта при традиционном лечении ГВ привело к статистически значимому в 1,63 раза ($R < 0,01$) снижению высокого уровня фактора Виллебранда в сыворотке крови. Этот показатель был несколько выше стандартных показателей. Высокий уровень ЭТ-1 в сыворотке крови у этой группы больных снизился в 1,18 раза после лечения при включении клопидогреля в стандартную терапию и оставался статистически недостоверно выше нормальных значений. При этом высокий уровень тромбомодулина в этой группе больных снизился в 1,7 ($R < 0,05$) раза и несколько превышал нормальные значения. При включении клопидогреля в лечение больных ГВ количество sICAM-1 в сыворотке крови снижалось в 1,45 раза ($R < 0,01$) и оставалось в 1,23 раза ($R < 0,05$) выше нормы.

Результаты показали, что введение L-аргинина в традиционную терапию ГВ приводило к снижению количества ЭТ-1 в сыворотке крови больных, а применение клопидогреля снижало количество фактора Виллебранда, тромбомодулина и sICAM-1. Поэтому мы добавили L-аргинин и клопидогрель к обычному лечению другой группы пациентов. Полученные

результаты показали, что данный комплекс оказывает положительное действие. В частности, высокий уровень vWF в сыворотке крови после такого лечения приводил к статистически значимому снижению в 1,76 ($R < 0,01$) раза. Этот показатель был несколько выше стандартных показателей. В сыворотке крови этой группы больных количество ЭТ-1 было выше в 1,3 ($R < 0,05$), количество тромбомодулина в 1,88 ($R < 0,01$), а количество sICAM-1 уменьшилось в 2,07 раза ($R < 0,001$), чем в норме, существенно не отличались.

Поэтому целесообразно совместное введение L-аргинина и клопидогреля для устранения эндотелиальной дисфункции при ГВ. Изучено влияние устранения эндотелиальной дисфункции на систему гемостаза.

Для определения эффективности лечения ГВ в общем анализе крови проверяли количество тромбоцитов, их адгезию, агрегацию и ретракцию. Изучение активности тромбоцитов на фоне традиционной терапии показало, что адгезионные и агрегационные характеристики тромбоцитов в основных группах ГВ изменились во всех четырех группах ГВ на фоне традиционного лечения. По данным исследований, после общепринятой терапии адгезия тромбоцитов в 1-й группе составила $39,2 \pm 4,9\%$, во 2-й группе $46,3 \pm 4,4\%$, в 3-й группе $60,2 \pm 4,9\%$, в 4-й группе $59,9 \pm 5$, что составляет 1%.

Наибольший эффект наблюдался при комплексной терапии традиционного лечения L-аргинином и клопидогрелом: в 1-й группе индекс агрегации в ГАТ 10-2 составил $18,9 \pm 1,1$ с, в ГАТ 10-6 - $33,1 \pm 1,5$ с, в 2 группа гемолизат-агрегационный тест $17,5 \pm 1,1$ с при разведении до 10-2, $32,3 \pm 1,4$ с в ГАТ 10-6, $15,2 \pm 1,3$ с в ГАТ 10-2 в 3 группах, 31 в ГАТ 10-6, было $3 \pm 1,4$ секунды. В 4-й группе агрегация после лечения в разведении ГАТ 10-2 составила $15,3 \pm 1,3$ с, в ГАТ 10-6 $31,6 \pm 1,7$ с.

Комбинация L-аргинина и клопидогреля дала хороший результат по свойствам ретракции тромбоцитов: время ретракции увеличилось с $0,34 \pm 0,02$ секунды до $0,36 \pm 0,02$ секунды.

Таким образом, повышение адгезионной, агрегационной и ретракционной активности тромбоцитов при применении традиционной терапии свидетельствует об активации тромбоцитов. Приведенные выше результаты показали, что сочетанное применение традиционной терапии L-аргинином и клопидогрелем привело к достоверному улучшению адгезионных, агрегационных и ретракционных свойств тромбоцитов и клинических признаков в группе больных ГВ, а наблюдения в динамике показали снижение частоты рецидивов заболевания.

В основных группах ГВ применение традиционной терапии и комплексной терапии лечения привело к достоверному улучшению показателей плазменного гемостаза.

Протромбиновый индекс (ПТИ) рассчитывается по формуле и имеет важное значение при назначении традиционной терапии. При традиционной терапии ГВ ПТИ составила $65,0 \pm 3,6\%$ в 1-й группе, $65,7 \pm 3,2\%$ во 2-й группе, $68,0 \pm 4,2\%$ в 3-й группе и $69,5 \pm 2,9\%$ в 4-й группе. При комбинированном лечении с L-аргинином ПТИ составила $58,8 \pm 3,1\%$ в 1-й группе, $61,0 \pm 2,9\%$ во 2-й группе, $65,3 \pm 4,2$ в 3-й группе и $68,1 \pm 3$ в 4-й группе, 6% . При сочетанном применении клопидогрела с общепринятой терапией получены следующие результаты: ПТИ составил $64,3 \pm 3,2\%$ в 1-й группе, $65,0 \pm 2,9\%$ во 2-й группе, $67,7 \pm 3,8\%$ в 3-й группе и $67,7 \pm 3,8\%$ в 4-й группе $68,9 \pm 3,3 \%$, что свидетельствовало о развитии гипокоагуляции. Применение L-аргинина и клопидогреля дало наилучшие результаты.

Применение традиционной терапии при лечении ГВ привело к гиперкоагуляционным изменениям второй стадии свертывания крови. Применение традиционной терапии привело к достоверному снижению количества фибриногена. Количество фибриногена составило 323 ± 28 мг/дл в 1-й группе, 356 ± 35 мг/дл во 2-й группе, 378 ± 36 мг/дл в 3-й группе и 380 ± 34 мг/дл в 4-й группе.

Комбинированное лечение L-аргинином и клопидогрелем показало наилучшие результаты: содержание фибриногена в 1-й группе - 232 ± 15 мг/дл, во 2-й группе - 264 ± 16 мг/дл, в 3-й группе - 294 ± 12 мг/дл и в 4-я группа снизилась до 312 ± 18 мг/дл.

При исследовании трех стадий свертывания крови гиперкоагуляция выявлена во всех группах с ГВ по сравнению с контрольной группой, которая более эффективно купировалась комбинированной терапией L-аргинином и клопидогрелем.

Таким образом, анализ эффективности традиционной терапии, включения в схему лечения L-аргинина, клопидогреля и их комбинации при лечении ГВ показал, что наблюдается наибольшая эффективность. Показатели эндотелиальной дисфункции также снизились в этой группе больных. Как указывалось выше, сочетанное применение традиционной терапии L-аргинином и клопидогрелем приводило к значительному улучшению адгезионных, агрегационных и ретракционных свойств тромбоцитов у пациентов, что приводило к достоверному уменьшению клинических симптомов заболевания.

В основных группах с ГВ наблюдается увеличение средних показателей тромбоцитоза и тромбокриты. При этом повышаются адгезионные и

агрегационные свойства тромбоцитов, сокращается время ретракции тромба. Гиперкоагуляция выявлена на всех трех стадиях коагуляционного гемостаза в основных группах с ГВ (наблюдали время свертывания крови, AQTV, протромбиновое время, тромбиновое время, снижение ХММ, протромбинового индекса, содержания фибриногена и толерантности к гепарину плазмы).

При различных формах ГВ увеличение количества ЭТ-1 с 15,8% до 67,1% приводит к развитию вазоконстрикции, увеличение фактора Виллебранда с 48,8% до 112,9%, увеличение sICAM-1 с 26,0% до 163,7% увеличение адгезионных и агрегационных свойств тромбоцитов и лейкоцитов, повышение тромбомодулина с 53,7% до 141,8% свидетельствует о повреждении эндотелия сосудов.

При ГВ выявлены острые изменения эндотелиальной дисфункции, повышение уровня ЭТ-1, фВФ, sICAM-1 и тромбомодулина в сыворотке крови. Выявленные изменения зависят от формы и длительности заболевания, при этом минимальные изменения отмечены при каждой форме, а резкий рост - при смешанных формах. Это, в свою очередь, характеризуется снижением активности противосвертывающей системы в мелких сосудах, резким повышением факторов, активирующих процессы свертывания крови.

Эффективность лечения ГВ при традиционной терапии составляет 50,0-57,2%, при традиционной терапии и L-аргинине этот показатель составляет 61,5-73,4%, а на фоне традиционной терапии и клопидогрела - 64,3-72,2%, а на фоне комплексного лечения L-аргинином и клопидогрелем на фоне комбинированной общепринятой терапии эффективность составила 85,8-88,8%.

Предложенная комплексная терапия привела к полной нормализации показателей эндотелиальной дисфункции по сравнению с традиционным лечением; устранялось повышение тромбогенных свойств эндотелия, нормализовалось количество тромбоцитов в сосудистом тромбоцитарном гемостазе и их адгезионная, агрегационная, ретракционная активности, нормализовалась активность плазменных факторов в коагуляционном гемостазе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

I. Нормативно-правовые и методические издания

1. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.
2. ПФ–5590–сон Фармонлари 2018 йил 7 декабрь «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида» ги Фармони.
3. ПҚ–3071-сон 2017 йил 20 июн «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарори.
4. ПҚ–2866 2017 йил 4 апрель «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига тиббий ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш ва тиббий хизматни келгусида ривожлантириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори.
5. Азаренок А.А. Роль вируса гриппа и его поверхностных белков в развитии дисфункции клеток эндотелия 03.02.02. - вирусология Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург – 2014. 29с.
6. Азимов Э.Р., Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Олимжонов Ж.Т. Клиническая характеристика иммунного микротромбоваскулита // Биофизика ва биокимё муаммолари. – 2021. –Б. 69.
7. Александрова Е.Н. Инновационные технологии в лабораторной диагностике ревматических заболеваний // Научно-практическая ревматология. — 2010. — №2. — С. 13—20.
8. Антипова В.Н. Системные васкулиты: наблюдение из практики // Современная ревматология. — 2015. — т.9, №3. — С. 26—29.
9. Артемова М.Г. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием криоглобулинемии у больных хроническим гепатитом С 14.01.04 – внутренние болезни Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2017. 25с.
10. Бабаджанова Ш.А., Исламова З.С., Курбонова З.Ч. Некоторые аспекты патологии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с иммунным микротромбоваскулитом // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2021. – №1. –Б. 166.

11. Батян Г.М., Козыро И.А., Сукало А.В. Системные васкулиты у детей. – Минск: БГМУ, 2018. – 26 с.
12. Беялова Ф.И. Хроническая болезнь почек. Рекомендации по диагностике и лечению. – Иркутск, 2015. – 30 с.
13. Берман Ю.О., Давыдкин И.Л., Кривова С.П. Фолиевая кислота в лечении больных геморрагическим васкулитом с наследственными нарушениями метаболизма гомоцистеина // Известия Самарского научного центра Российской академии наук.- 2014.- Т.16, №5(4).- С. 1384-1388.
14. Буланов Н.М. Клинические варианты поражения почек при анцаассоциированных васкулитах; значение сывороточных и мочевых показателей mcr-1, kim-1 и коллагена IV типа в оценке активности 14.01.04 – внутренние болезни Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2017. 25с.
15. Бутенко А. В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека // Молодой ученый. — 2016. — № 1 (105). — С. 78-82.
16. Васильев В.И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена РМЖ // РМЖ. Медицинское обозрение "Гастроэнтерология". – 2008. –Т.5, №6. , стр. 638-648.
17. Визир В.А., Буряк В.В., Шолох С.Г., Заика И.В., Школовой В.В.. Основы диагностики, лечения и профилактики заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани: учебное пособие. – Запорожье: ЗГМУ, 2021. – 183 с.
18. Выхристенко Л.Р., Дикарева Е.А., Сидоренко Е.В., Подолинская Н.А. Аутоиммунные ревматические заболевания: принципы диагностики и лечения: пособие. – Витебск: ВГМУ, 2019. – 139 с.
19. Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Афолина С.Н. и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы) // Нефрология. – 2017. – Т.21(3). – С. 25-38.
20. Гречишкина Н.В. Геморрагический васкулит. Основы диагностики и дифференциальной диагностики // Справочник врача общей практики. – 2018. – №2. – С. 25–32.
21. Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В. и др. От пурпуры Шенлейна – Геноха до IgA-васкулита; патогенетические аспекты болезни // Терапевтический архив.– 2018.– №10.– С.109-114.

22. Деева Т.А. Клиническое значение неинвазивных маркеров фиброза у пациентов с метаболическим синдромом 14.01.04 – Внутренние болезни Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2015. 26с.
23. Джакыпбаев О.А., Раимжанов А.Р. Иммунологические показатели у больных геморрагическим васкулитом в процессе комбинированного лечения // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – №1.–С.32–36.
24. Джакыпбаев О.А., Цопова И.А. Изучение агрегации тромбоцитов у больных геморрагическим васкулитом // Центральнo-Азиатский медицинский журнал. – 2010. – Том XVI, №4. – С.24–26.
25. Доценко С.Я., Рекалов Д.Г., Шеховцева Т.Г. Клиническая иммунология. – Запорожье, 2019. - 169 с.
26. Дунаева Н.В., Карев В.Е., Воробьева О.А. и др. Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложненного системным криоглобулинемическим васкулитом // Журнал инфектологии. – 2016. Том 8, №2. –С.40–47.
27. Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;11:26–29.
28. Емануйлова Н.В. Гемореологические и гемостазиологические показатели при системной красной волчанке, некоторых формах васкулитов и неревматических васкулопатиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2011. 20 с.
29. Ефремова О.А., Придатчина Л.С., Расторгуева Г.А. и др. Эффективность применения свежезамороженной плазмы при лечении геморрагического васкулита. Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. 2011;99(4):209–213.
30. Зыкова А.С. Особенности клинической картины и течения АНЦА-ассоциированных васкулитов в зависимости от типа антител к цитоплазме нейтрофилов : специальность 14.01.04 "Внутренние болезни" Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2020. 23 с.
31. Зыкова А.С., Буланов Н.М., Гитель Е.П. и др. Клиническое значение атипичных антинейтрофильных антител у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. // клиническая фармакология и терапия, 2019. Т. 28, №3. С. 34-38.
32. Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. Имун микротромбоваскулитни замонавий даволаш тактикаси: методик тавсияномалар. Тошкент, 2021. – Б. 7-8.

33. Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. Клиническое течение и особенности нарушения гемостаза у больных с иммунным микротромбоваскулитом // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2020. – №1. – Б. 108-111.
34. Каде А.Х.Занин С.А.Губарева Е.А.Туровая А.Ю.Богданова Ю.А.Апсалямова С.О.Мерзлякова С.Н. Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11 (часть 3) – С. 611-617 Физиологические функции сосудистого эндотелия.
35. Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты // Российский кардиологический журнал.- 2014.- Т.10(114).- Р.64–68.
36. Котова И. С., Шишева Р. А. Ангииты кожи. – Благовещенск, 2013. - 48 с.
37. Кочетова Е.В., Светлова М.С., Корякова Н. В. Пурпура Шенлейна-Геноха: учебное пособие. – Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2017.– 23 с.
38. Кудряшова М.А., Подчерняева Н.С., Фролкова Е.В. Значение показателей антигена фактора фон Виллебранда и Д-димера для оценки активности болезни Шенлейна – Геноха у детей // Человек и лекарство: Сб. тез. 21-го нац. конгресса.– М., 2014.– С.66-67.
39. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, монография. 2010. 828 с.
40. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей. Новосибирск: Наука, 2012. Монография. 456 с.
41. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Исламова З.С. Нарушение коагуляционного гемостаза у больных иммунным микротромбоваскулитом // Назарий ва клиник тиббиёт. –2020. –№2. – 42-44.
42. Курбонова З.Ч. Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А. Оценка эффективности лечений иммунного микротромбоваскулита //Биофизика ва биокимё муаммолари. – 2021. –Б. 70.
43. Курбонова З.Ч., Нуриддинова Н.Ф. Вирус этиологияли жигар сурункали касалликлариди томир-тромбоцитар гемостаз холати // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – №3. –Б. 169-175

44. Легенько М.С.. Церебральные проявления первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий (клиника, диагностика, патогенез) 14.01.11 – Нервные болезни Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, – 2021, 26 с.
45. Лукьянова Ю.С., Покровский М.В. Основные патофизиологические и молекулярные механизмы хронических заболеваний вен и их фармакологическая коррекция / Ю. С. Лукьянова, М. В. Покровский. - Текст : непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. - 2019. - Т. 28, №3. - С. 52-61.
46. Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных стенокардией и ее влияние на смертность. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017;14:1067–1072.
47. Макарова Т.П. Системные васкулиты у детей / Т.П.Макарова, С.А.Сенек, Н.В.Осипова // Журнал «Практическая медицина», 2012. — №6. — С. 21—25.
48. Макацария А.Д., В.О. Бицадзе и др. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител // Практическая медицина, 2012. №5 (60). С.9-21.
49. Макашова В.В., Омарова Х.Г. Реактивация хронического гепатита В после отмены терапии. РМЖ. 2019;10:50–52.
50. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Сулимов В.А. Внутренние болезни. Издание 6-е, переработанное и дополненное. Москва: Мед., 2012. — 761 с.
51. Маткаримова Д.С. “Баъзи геморрагик диатезларнинг клиник-биокимёвий ва молекуляр-генетик хусусиятлари” Автореф. дис. ... доктора мед. наук. Ташкент, 2019. 26с.
52. Машкова Т.Я. Клиническое значение определения факторов ангиогенеза, генетических и приобретенных форм тромбофилии в системе мероприятий профилактики повторных неудач эко 14.01.01 – «Акушерство и гинекология» Автореф. дис. ... доктора мед. наук. Москва – 2016. 26с.
53. Мерцалова И.Б. Васкулиты кожи/И. Б. Мерцалова//Лечащий врач.- 2011.- №5.- С.36-39.
54. Моисеев С.В. Новиков П.И., Мешков А.Д., Иваницкий Л.В.. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению // "Клиническая фармакология и терапия" 2014, 23 (1), с. 44-50.

55. Насонова Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. –464 с.
56. Никитин И.Г. и др. Хроническая болезнь почек: учебное пособие. Москва: РНИМУ, 2019. – 136 с.
57. Новиков П.И., Зыкова А.С., Моисеев С.В. Современная терапия системных васкулитов: достижения и перспективы // Терапевтический архив.- 2018.- №1.- С.76-85.
58. Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Клиническая фармакология и терапия Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года, 2 1 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2 МГУ им. М.В. Ломоносова, 3 Медицинский центр К+31, с. 80-86.
59. Олимжонов Ж.Т., Азимов Э.Р., Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Имун микритромбоваскулит билан оғриган беморларда томир тромбоцитар гемостаз кўрсаткичларини лабораториявий назорати. // Digitalization is the future of medicine. – 2021. – Б. 392-395.
60. Пасиешвили Л.М. Системные васкулиты как междисциплинарная проблема: диагностика, верификация и классификация заболеваний // Питання ревматології. СимПозіум. 2018. №1. С. 10-16.
61. Пизова Н. В. Первичные системные васкулиты и поражение центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(3):98-102.
62. Раимжанов А.Р., Джакыпбаев О.А. Геморрагический микротромбоваскулит: первичный гемостаз и иммунологические показатели // Клиническая онкогематология.- 2016.- Т.9(1).- С.70–74.
63. Семеновых А.Г. Особенности современного течения пурпуры Шенлейна-Геноха у взрослых и подходы к фармакотерапии Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008 г. 25с.
64. Сергеева Ю.В. Системный анализ клинических проявлений геморрагического васкулита : Автореф. дис. ... доктора мед. наук. Тула, 2003.- 24 с.
65. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(1):23–26.

66. Синяченко О.В., Герасименко В.В., Егудина Е.Д. и др. поражение суставов при пурпуре шенлайна-Геноха // Практична медицина. 2016. - №4 (24). – С. 31-35.
67. Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Бевзенко Т.Б. и др. Поражение почек при геморрагическом васкулите Шенлейна — Геноха, начавшемся в детском и взрослом возрасте. Почки. 2016;18(4):24–30.
68. Тарасов А.А. Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа. Автореф. дис. ... доктора мед. наук., Волгоград – 2019. 28с.
69. Третьякова О.С. Современные подходы к лечению пурпуры Шенлейна – Геноха и его перспективы //Дитячий Лікарь № 1-2 (14-15) ' 2012 страницы: 37-46.
70. Урванцева И.А., Коваленко Л.В., Воробьев А.С и др. Возможности использования биологических маркеров для прогнозирования госпитальной летальности при инфаркте миокарда. РМЖ. 2019;8(1):27–31.
71. Фазлыев М.М. Клинико-патогенетические и диагностические особенности геморрагического васкулита. 14.00.05 –внутренние болезни, 14.00.39-ревматология. Автореф. дис. ... доктора мед. наук., Уфа – 2004. 25 с.
72. Филимонова О.Г Геморрагический васкулит на фоне активного гепатита В в периоде рубцевания инфаркта миокарда: клиническое наблюдение Регулярные выпуски «РМЖ» №3 от 30.03.2020 стр. 39-43.
73. Фролова Н.Ф. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ассоциированный с анса васкулитом: клинико-морфологические варианты, лечение, прогноз 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки) Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва – 2017. 26 с.
74. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Васкулиты кожи: классификация, диагностика и дифференциальная диагностика (часть 1). //Вестник дерматологии и венерологииТом 96, № 1 (2020), Страницы: 18-27
75. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Шамшева О.В. и др. Геморрагический васкулит на фоне активно персистирующих герпесвирусных инфекций // Лечащий врач. 2016. №9. С. 74-78.
76. Ходош Э.М., Крутько В.С., Ефремова О.А. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и системные васкулиты. Научные ведомости

Государственного университета. Серия: Медицина, Фармация, 2017. С. 1-15.

77. Шилкина Н.П. Системные васкулиты: некоторые дискуссионные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2015;87(5):100–105.

78. Шилов Е.М., Бобкова И.Н., Камышова Е.С., Колина И.Б. Диагностика и лечение поражения почек при пурпуре Шенлейна-Геноха. Москва, 2014. – 15 с.

79. Шлыков М.А., Л.В.Солодовникова, И.О. Смитиенко // Журнал «Современная ревматология». — 2015. — т.9. — №3. — С. 26—29.

80. Albaramki J. Henoch-Schonlein purpura in childhood a fifteenyear experience at a tertiary hospital. J Med Liban. 2016;64(1):13–17.

81. Arora A., Wetter D.A., Gonzalez-Santiago T.M. et al. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in Olmsted County. Minnesota. Mayo Clin Proc 2014; 89: 1515–1524.

82. Audemard-Verger A., Pillebout E., Gullevin L. et al. IgA vasculitis (Henoch – Schonlein purpura) in adults: diagnostic and therapeutic aspects // Autoimmun. Rev.– 2015.– Vol.10.– P. 579–585.

83. Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martí'n L, Ortiz-Sanjuán F, Alvarez L, et al. Henoch–Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. Medicine (Baltimore). 2014;93(2):106–13.

84. Calvo-Río V., Hernández J.L., Ortiz-Sanjuán F. et al. Relapses in patients with Henoch-Schönlein purpura: Analysis of 417 patients from a single center. Medicine. 2016;95(28):4217.

85. Chen XX, Lin HZ, Wang D.H. 63 cases of nephrotic spectrum proteinuria in children with genoch-Schonlein purpuric nephritis with renal pathology and clinical analysis. Chinese J Integrated Traditional Western Nephrol. 2012; 13 (2): 148-9.13.

86. Ding Y, Yin W, He XL. Study of the immune function in the acute phase in children with Genoch-Schonlein Purpura. Chinese J Immunol. 2013; 29 (5): 518-21.

87. Du Y, Hou L, Zhao C, et al. Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. Pediatr Nephrol. 2012; 27 (5): 765-71.

88. Fabris J., Jaramillo G., Torres R., Rosselli C., Olivares C. Renal compromise in a patient with Wegener's granulomatosis: clinical case and

literature review. [Электронный ресурс] // Rev. Colomb. Nefrol. 2017 №4. 82-84.

89. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman G, Jayne DRW, Jennette JC, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis J Am Soc Nephrol. 2011; 22 : 587–8.

90. Gunana T, Luo Q, Guo YF. Analysis of correlated risk factor of Henoch-Schonlein Purpura nephritis in childhood. J Xinjiang University. 2012;35(10):1400–3.

91. Hwang HH, Lim IS, Choi BS, Yi DY (2018) Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schonlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. Medicine (Baltimore) 97(36):e12217.

92. Jarasvaraparn C., Lertudomphonwanit C., Pirojsakul K. et al. Henoch-Schönlein without purpura: a case report and review literature // J. Med. Assoc. Thai.- 2016.- Vol. 99(4).- P.441-445.

93. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hoikka T, et al. Outcome of Henoch-Schönlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisone at disease onset. Pediatr Nephrol. 2012;27(6):933–9.

94. Jean-Claude Davin, Rosanna Coppo. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children Nature Reviews Nephrology volume 10, P.563–573(2014).

95. Jennette J., Falk R., Bacon P. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. Arthr Rheum. 2013;65(1):1–11.

96. Jennette J., Falk R., Peiqi Hu, Hong Xiao. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis Annu Rev Pathol, 2013 Jan 24;8:139-60.

97. Jennette JC, Falk RJ. B cell-mediated pathogenesis of ANCA-mediated vasculitis. Seminars in Immunopathology. 36: 327-38. PMID 24777746

98. Jun-Yi Chen, Jian-Hua Mao. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management World Journal of Pediatrics volume 11, pages29–34(2015).

99. Kawasaki Y, Ono A et al. , Охара С. и др. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. Fukushima J Med Sci. 2013; 59 (1): 15-26.

100. Kim C.H., Lim B.J., Bae Y.S. Using the Oxford classification of IgA nephropathy to predict long-term outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis in adults Modern Pathology 27(7). January 2014. P. 972-982.

101. Kurbonova Z.Ch., Islamova Z.S., Babadjanova Sh.A. Clinical characteristics of immune microthrombovasculitis // *Medicine and health sciences venice*. –2021. – Vol. 5. –P. 27-29.
102. Kurbonova Z.Ch. Islamova Z.S., Inoyatova F.Kh., Babadjanova Sh.A., Yusupkhodjaeva Kh.S. The role of endothelial dysfunction in the development of immune microthrombovasculitis // *Art of Medicine*. – 2021. –Vol. 2. – P. 213-224.
103. Kurbonova Z.Ch., Karimova U.N., Togaeva D.S. Clinical laboratory diagnostics forms of chronic glomerulonephritis // *Medicine and health sciences venice*. –2021. –№3. –Б. 31-32.
104. Lionaki S., Blyth E.R, Hogan S.L et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3452-62.
105. López-Mejías R., Castañeda S., Genrea F. et al. Genetics of immunoglobulin-A vasculitis (Henoch-chönlein purpura): An updated review//*Autoimmunity Reviews*.-2018.-Vol.17(3).-P.301-315.
106. Nikavar A., Mehrazma M., Lahuti A. Clinicopathologic correlations in Henoch-Schonlein nephritis. *Iran J kidney dis*. 2012; 6 (6): 437-40.
107. Outi Jauhola, Jaana Ronkainen, Helena Autio-Harminen et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol*. 2011 Dec;26(12):2159-66.
108. Ozen, Seza; Acar-Ozen, Nazire Pinar. Recent advances in childhood vasculitis *Current Opinion in Rheumatology*. 29(5):530-534, September 2017.
109. Park C.H., Han D.S., Jeong J.Y. et al. The optimal cut-off value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting prognosis in adult patients with Henoch-Schönlein purpura // *PLoS One*.- 2016.- Vol.11(4).- E.0153238.
110. Piram M, Maldini C, Biscardi S, De Suremain N, Orzechowski C, Georget E, Regnard D, Kone-Paut I, Mahr A (2017) Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 56(8):1358–1366.
111. Piram M., Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schenlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:1718.
112. Qurbonova Z.Ch., Babadjanova SH.A., Islamova Z.S., Yusufkhojaeva KH.S., Inoyatova F.Kh. Disturbance of Coagulative Hemostasis among Patients

with Henoch-Schonlein Purpura //Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. –2020. Vol/ 4 (14). – P. 7438-7442

113. Serife Gul Karadag, Ayse Tanatar, Hafize Emine Sonmez et al. Clinical Rheumatology volume 38, pages1707–1714(2019).

114. Shim JO, Han K, Park S, Kim GH, Ko JS, Chung JY (2018) Ten-year nationwide population-based survey on the characteristics of children with Henoch-Schnlein purpura in Korea. J Korean Med Sci 33(25):e174.

115. Suzuki, H. et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. 22, 1795–1803 (2011).

116. Tabel Y, Inanc FC, Dogan DG, Elmas AT (2012) Clinical features of children with Henoch-Schonlein purpura: risk factors associated with renal involvement. Iran J Kidney Dis 6(4):269–274.

117. Topaloglu R, Sungur A, Baskin E, et al. Vascular endothelial growth factor in Henoch–Schonlein purpura. // J Rheumatol.- 2001.- Vol.28(10).- P.2269–2273.

118. Vanesa Calvo-Río, José Luis Hernández, Francisco Ortiz-Sanjuán, Javier Loricera et al. Relapses in patients with Henoch–Schönlein purpura. Analysis of 417 patients from a single center // Medicine.- 2016.- Vol.95(28).- P.1-8.

119. Wang X, Zhu Y, Gao L, Wei S, Zhen Y, Ma Q (2016) Henoch-Schonlein purpura with joint involvement: analysis of 71 cases. Pediatr Rheumatol Online J 14(1):20.

120. Weiss P.F., Klink A.J., XianquN Luan and Chris Feudtner. Temporal Association of Streptococcus, Staphylococcus, and Parainfluenza Pediatric Hospitalizations and Hospitalized Cases of Henoch-Schönlein Purpura // The Journal of Rheumatology December 2010, – 37 (12). – P. 2587-2594.

121. Weiss PF (2012) Pediatric vasculitis. Pediatr Clin N Am 59(2):407–423.

122. Yong-Li Zhao, Zheng-Juan Liu, Xue-Mei Bai et al. Obesity increases the risk of renal involvement in children with Henoch–Schönlein purpura. European Journal of Pediatrics volume 174, pages1357–1363(2015).

123. Yue Du, Ling Hou, Chengguang Zhao, Mei Han, Yubin Wu. Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. Pediatr Nephrol. 2012 May;27(5):765-71.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Глава I. СОВРЕМЕННАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	5
Распространение, классификация, этиология геморрагического васкулита.....	5
Значение дисфункции эндотелия сосудов в развитии геморрагического васкулита, клиника	10
Современные этиопатогенетические подходы к клинической картине и лечению геморрагических васкулитов.....	15
Глава II ОБЪЕКТ И МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ	18
Общее описание клинического материала.....	18
Методы исследования.....	21
Общие клинические исследования.....	21
Гемостазиологические исследования	22
Биохимические исследования.....	37
Статистическая обработка полученных результатов	38
III ГЛАВА. ОПИСАНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ.....	41
Клинические проявления у пациентов	41
Эндотелиальная дисфункция при геморрагическом васкулите.....	43
Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза при геморрагическом васкулите.....	45
IV ГЛАВА. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ	54
Оценка клинической эффективности лечения геморрагического	

васкулита.....	54
Описание показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза при традиционном и комбинированном лечении	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ.....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	89