

Г.П. Кузьміна

Дніпропетровська державна  
медична академія

## ЗМІНИ ЗГОРТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТИЧНИЙ ВАСКУЛІТ З УРАЖЕННЯМ СУДИН

### Ключові слова:

ревматичний васкуліт,  
реологічні властивості крові,  
еритроцити, тромбоцити.

**Резюме.** Проведено обстеження 38 хворих на ревматичний васкуліт. Визначено критерії гемокоагуляційних порушень, які потребують своєчасної корекції. Зміни параметрів фібринолітичної системи крові у хворих на ревматичний васкуліт з системними проявами призводять до хронічного внутрішньосудинного коагуляційного синдрому, який відіграє патогенетичну роль у розвитку та прогресуванні ревматичного васкуліту. Результати дослідження гемокоагуляції свідчать про те, що хронічне дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові супроводжується її гіперкоагуляцією, посиленням утворення тромбину та схильністю до інгібування або активації фібринолізу.

### ВСТУП

Актуальність проблеми захворювання на ревматизм зумовлена тривалим рецидивним перебігом, тяжкістю ураження важливих органів і систем, особливо судин. Ураження останніх проявляється при високому ступені активності процесу, а також є однією з ознак його загострення. Існуючі критерії діагностики ревматичного васкуліту (наявність активного ревматичного процесу, поширення та синдромність ураження судин) не повністю розкривають ступінь ураження сполучної тканини судин (Коваленко В.М. та співавт., 1999).

При активному ревматизмі наявна тенденція до тромбоутворення на фоні змін коагуляційних властивостей і фібринолітичної активності крові. Особливе значення у розвитку гіперкоагуляції має деформованість еритроцитів (ДЕ). Зміни останньої значною мірою визначають умови патологічного функціонування системи мікроциркуляції. Механізми виникнення уражень судин у хворих з гострою ревматичною лихоманкою зумовлені порушенням фізіологічної адаптації клітинного субстрату, бактеріальною алергією та імунологічними процесами (Коваленко В.Н., Викторов П.А., 1995), морфологічними змінами у стінках судин і периваскулярній сполучній тканині. Особливістю ревматичного васкуліту (РВ) є висока частка розвитку синдрому підвищеної в'язкості (Ганджа І.М. та співавт., 1996; Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997). У генезі останнього провідна роль належить еритроцитам з підвищеною ригідністю мембран, зумовленою абсорбцією білків на їх мембранах, електролітними порушеннями (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; Fulop E., Kiraly K., 1977).

Метою дослідження є визначення змін згортальної системи крові у хворих на ревматизм з ураженням судин як одного з можливих механізмів розвитку внутрішньосудинного тромботичного процесу.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 38 хворих на РВ (6 чоловіків та 32 жінки віком від 18 до 30 років). У

більшості хворих виявлено ознаки ураження церебральних, легеневих та периферичних судин, а також травного тракту і нирок. Активність процесу підтверджувалася вмістом загального білка ( $76,2 \pm 4,5$  г/л), альбуміну ( $53,3 \pm 2,79\%$ ),  $\alpha 1$  ( $6,1 \pm 0,79\%$ ),  $\alpha 2$  ( $9,9 \pm 1,42\%$ ),  $\beta$ -глобулінів ( $15,9 \pm 0,86\%$ ),  $\gamma$ -глобулінів ( $22,4 \pm 0,57\%$ ), АсАТ ( $0,38 \pm 0,11$  ммоль/л), АлАТ ( $0,62 \pm 0,07$  ммоль/л). Для цілісної оцінки термінального кровотоку у хворих із системним захворюванням сполучної тканини (СЗСТ) досліджували гемокоагуляційні властивості крові. У первинній ланці гемостазу оцінювали агрегаційні властивості тромбоцитів та еритроцитів, деформованість останніх (Fulop E., Kiraly K., 1977). Вивчення агрегації тромбоцитів здійснювали за допомогою фотометричного методу з використанням агрегометра — фотометра «Мефан 8001» у комплексі з ЕОМ, що безперервно реєструє зміни світлопропускну здатності тромбоцитів плазми при перемішуванні з агрегуючим агентом. Як індуктор агрегації використовували аденозиндифосфат (АДФ) у кінцевих концентраціях  $10^{-7}$ – $10^{-4}$  ммоль/л. Відповідно до інструкції В.В. Меньшикова (1987), визначали ступінь (САТ) і швидкість агрегації тромбоцитів (ШАТ). Агрегаційну здатність еритроцитів, індуквану  $\gamma$ -глобуліном, визначали за В.А. Люсовим (1976). Виявлення ристоцетин-агрегації тромбоцитів (фактора Вілебранда) ґрунтувалось на здатності викликати за участю ристоцетину аглютинацію нормальних донорських тромбоцитів. Використовували класичний метод, запропонований Н.Ж. Weiss. Результат реєстрували за допомогою агрегометра. Для визначення активності антитромбину III (АТIII) використовували набір виробництва НВО «Ренам».

Продукти деградації фібриногену (ПДФ) в плазмі крові визначали за допомогою протамінсульфату, а розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) — ортофенантролінового методу. Фактор Хагемана (XIa-залежний фібриноліз) (ХЗФ) визначали за Г.Ф. Єрьоміним, О.Г. Архиповим (1982).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмних пакетів «Statgraphics 3.0», «Statistica» та критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У результаті обстеження хворих на РВ виявлено, що такі клінічні ознаки, як головний біль (94,7%), носові та ясенні кровотечі (42,1%), зниження слуху (23,7%), втомлюваність, не зумовлена фізичним навантаженням (100%), виявляли у хворих із синдромом підвищеної в'язкості крові. Агрегаційні властивості еритроцитів змінювалися залежно від активності запалення і становили  $0,48 \pm 0,065$  при активності запалення I ступеня;  $1,28 \pm 0,071$  — II та  $1,61 \pm 0,16$  бала — III ( $p < 0,05$ ). Залежність агрегаційних властивостей еритроцитів від активності запального процесу у хворих на РВ наведено на рис. 1.

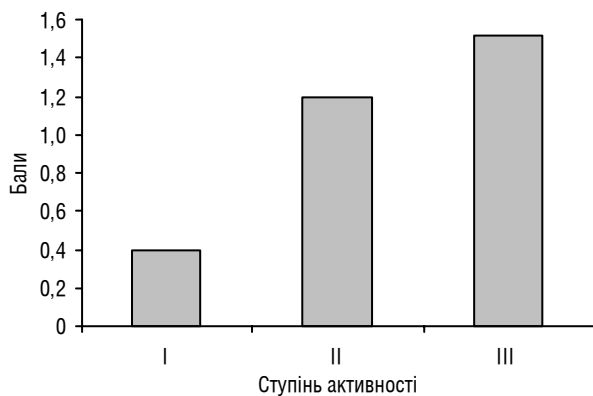


Рис. 1. Агрегаційні властивості еритроцитів у хворих на РВ

Одночасно змінювалася ДЕ (рис. 2), яка становила при активності запалення I ступеня  $73,9 \pm 2,6$  од. екст.; II —  $47,05 \pm 4,60$  од. екст.; III —  $35,6 \pm 3,6$  од. екст. (у здорових осіб —  $76,0 \pm 4,5$  од. екст.,  $p < 0,05$ ).

Встановлено зворотну кореляційну залежність між вираженістю ДЕ і активністю запального процесу ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,01$ ). Як видно з наведених даних, у хворих на РВ активність запалення обернено пропорційна ДЕ, що дозволяє враховувати цей фактор — один із головних у розвитку гіперв'язкого синдрому. Зміни ДЕ зумовлено гіперпродукцією макроглобулінів ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,01$ ), а також фагоцитарною активністю ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,01$ ). На деформованість еритроцитів впливають рівень фібриногену ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,01$ ), РФМК ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ), фібринолітична активність крові ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,01$ ).

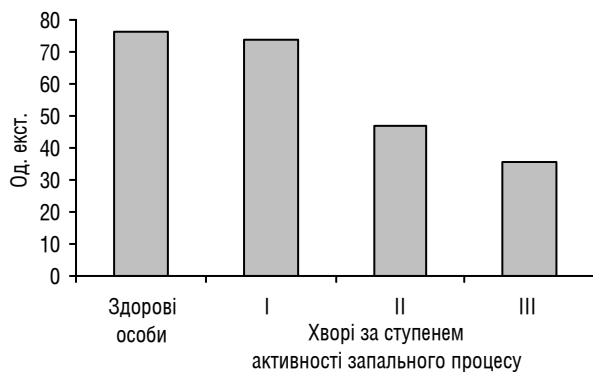


Рис. 2. ДЕ у хворих на РВ та здорових осіб

Прогресуюче зниження ДЕ зумовило розвиток системних захворювань (кардит, нефрит). ДЕ суттєво впливала на загальну в'язкість крові (ЗВК) та на агрегацію еритроцитів (АЕ) (рис. 3).

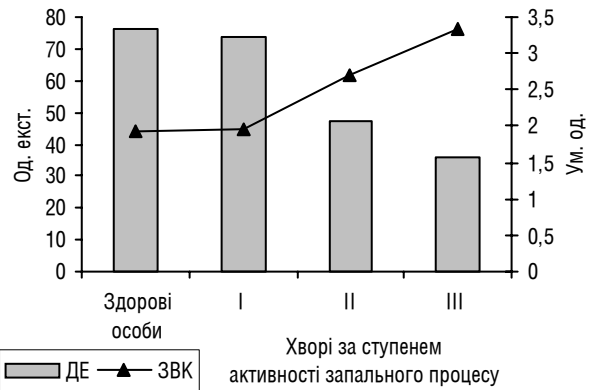


Рис. 3. Деформованість еритроцитів та ЗВК у хворих на РВ та здорових осіб

Зниження ДЕ з наявністю кореляційної залежності між ДЕ та агрегацією еритроцитів, ЗВК свідчать про те, що цей фактор можна вважати одним з основних у розвитку гіперв'язкого синдрому у хворих на РВ. Як видно із наведених результатів, ЗВК у хворих на РВ з активністю II і III ступеня ( $2,700 \pm 0,012$  ум. од.;  $3,330 \pm 0,016$  ум.од. відповідно) відрізнялася від аналогічного показника у здорових і хворих з активністю I ступеня ( $1,920 \pm 0,009$  ум. од.;  $1,970 \pm 0,014$  ум. од.;  $p < 0,05$ ).

Клінічні ознаки гіперв'язкого синдрому у хворих на РВ зумовлювалися порушеною ДЕ. Внаслідок зниження ДЕ розвивався гіперв'язкий синдром: головний біль з локалізацією у ділянці потилиці стискувального характеру, запаморочення після незначних фізичних навантажень, зниження слуху з появою шуму та дзвону у вухах, носовими кровотечами та кровотечами з ясен. Встановлено кореляційний зв'язок між ДЕ і швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ). Напевно, ДЕ зумовлює гемореологічні порушення при РВ.

Виразене зниження ДЕ підтверджує роль порушень реологічних властивостей крові у клінічній симптоматиці. Прогресуюче зниження ДЕ виявилось негативною ознакою у розвитку системних проявів РВ. У хворих на РВ найменшого значення ДЕ досягала при ураженні нирок ( $25,60 \pm 0,13$  од. екст.) і легень ( $30,40 \pm 0,29$  од. екст.), але була помірно вираженою у хворих з ознаками церебрального васкуліту ( $37,05 \pm 0,23$  од. екст., у здорових осіб —  $76,20 \pm 0,41$  од. екст.,  $p < 0,01$ ).

У деяких випадках зниження ДЕ випереджало розвиток системних проявів і супроводжувалося зниженням фагоцитарної активності лейкоцитів (фагоцитарний індекс (ФІ) —  $47,0 \pm 2,1$ ; фагоцитарне число (ФЧ) —  $3,9 \pm 0,2$ ). Частка хворих з ознаками кренованих еритроцитів була такою: шистоцити — 32%, стоматоцити — 29,1%, кодоцити — 28,2%.

На зниження ДЕ суттєво впливав рівень кріоглобулінів (рис. 4).

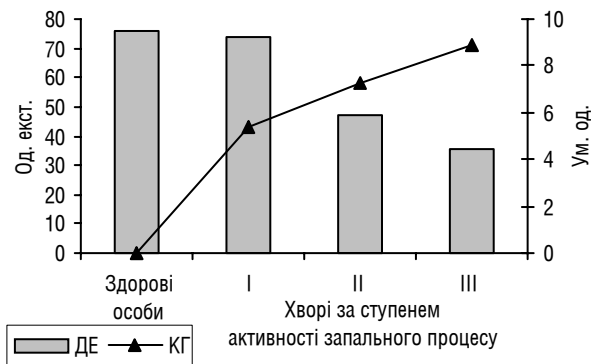


Рис. 4. Деформованість еритроцитів і рівень КГ у хворих на РВ та здорових осіб

Зміни ДЕ деякою мірою залежали від вираженості криоглобулінемії (КГ) (активність I ступеня —  $5,40 \pm 0,01$  мг/мл; II —  $7,300 \pm 0,013$  мг/мл; III —  $8,900 \pm 0,029$  мг/мл). Встановлена обернено пропорційна кореляційна залежність між підвищенням рівня КГ і зниженням ДЕ.

На наш погляд, можливість кількісної оцінки здатності еритроцитів до деформації та з'ясування механізмів її порушення має велике діагностичне та практичне значення, а також може бути основою розроблення методів корекції цих порушень. Перевагою цього методу є те, що він дозволяє в ході експерименту моделювати умови мікроциркуляції, які існують у судинному руслі.

У хворих на РВ відзначали порушення початкових показників функціонального стану тромбоцитів. Так, агрегація тромбоцитів при активності запального процесу II ступеня становила  $0,41 \pm 0,010$  од. екст., III —  $0,39 \pm 0,010$  од. екст. і відрізнялася від аналогічного значення у здорових осіб ( $0,301 \pm 0,018$  од. екст.,  $p < 0,001$ ). У хворих із активністю запалення III ступеня деяке зниження агрегації тромбоцитів зумовлене початковими ознаками дисфункції. Одночасно змінювалася дезагрегаційна здатність тромбоцитів зі зниженням до  $0,081 \pm 0,011$  од. екст. при активності II ступеня (у здорових  $0,142 \pm 0,005$  од. екст.;  $p < 0,001$ ). При активності III ступеня цей показник становив  $0,125 \pm 0,010$  од. екст.,  $p > 0,05$ ) і свідчив про накопичення продуктів паракоагуляції.

Підвищення адгезивної здатності тромбоцитів (у хворих  $29,50 \pm 1,12\%$ , у здорових осіб —  $18,30 \pm 0,89\%$ ,  $p < 0,001$ ), активності тромбоцитарного фактора (ТФ3) ( $40,60 \pm 1,28\%$ , у здорових осіб —  $22,90 \pm 1,61\%$ ,  $p < 0,001$ ), розпластаних тромбоцитів ( $46,60 \pm 1,54\%$ , у здорових осіб —  $14,60 \pm 0,76\%$ ,  $p < 0,001$ ), зниження індексу інактивації тромбопластину і тромбіну (ІІТ) ( $1,740 \pm 0,012\%$ , у здорових осіб —  $1,90 \pm 0,01\%$ ,  $p < 0,01$ ) на фоні підвищеної максимальної згортальної активності як у безтромбоцитній ( $99,43 \pm 0,90\%$ , у здорових осіб —  $99,3 \pm 1,2\%$ ,  $p < 0,01$ ), так і тромбоцитній плазмі ( $101,40 \pm 1,13\%$ , у здорових осіб —  $102,9 \pm 1,6\%$ ,  $p < 0,01$ ), зниження фібринолітичної активності ( $8,8 \pm 1,2\%$ , у здорових осіб —  $14,5 \pm 0,6\%$ ,  $p < 0,01$ ) супроводжувалося неухильним зростанням показників етанолового ( $5,39 \pm 0,98$ ) протамін-сульфатного ( $0,039 \pm 0,007$ ),  $\beta$ -нафтолового тестів ( $0,480 \pm 0,089$ ).

Результати дослідження тромбоцитарного ланцюга первинного гемостазу виявили підвищення функціональних властивостей тромбоцитів із підвищеним коагуляційним потенціалом високого ступеня активності. Дані свідчать про гіперкоагуляційну спрямованість змін гемостатичного потенціалу плазми у хворих на РВ. Більша вираженість її відзначена, починаючи з активності II ступеня, і зумовлена підвищенням максимальної активності тромбопластину та тромбіну. Зниження ІІТ є свідченням зниження антикоагулянтної активності плазми, а також пригнічення її фібринолітичної активності. Збільшення максимальної амплітуди у безтромбоцитній та тромбоцитній плазмі свідчить про значне підвищення тромбопластинової активності тромбоцитів та зниження, за даними ІІТ, антикоагулянтного потенціалу. Тромбоцити хворих на РВ виявляють більш виражений, ніж у здорових осіб, згортальний вплив на гемостаз плазми у зв'язку з їх тромбопластиновою активністю. На функціональний стан тромбоцитів суттєво впливала підвищена ристоцетин-індукована агрегація ( $209,3 \pm 10,8\%$ , у здорових осіб —  $112,3 \pm 6,4\%$ ), що, напевно, спричинено запаленням судин.

Виявлення у хворих на РВ позитивних паракоагуляційних тестів свідчить про локальне внутрішньосудинне згортання крові. Зміни ДЕ супроводжувалися підвищенням адгезивної здатності тромбоцитів ( $r = -0,63$ ,  $p < 0,05$ ), ТФ3 ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ), збільшенням кількості розпластаних тромбоцитів ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,01$ ), МА ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,05$ ), ристоцетин-індукованою агрегацією ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,05$ ), а також підвищенням фібринолітичної активності ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,01$ ). За даними кореляційного аналізу, встановлено суттєвий зв'язок між ДЕ еритроцитів і функціональним станом тромбоцитних пластинок. Підвищення здатності клітин крові до в'язкості у хворих на РВ, на наш погляд, є стимулом до згортання крові, підтвердженням чого стала активація ХЗФ у всіх хворих.

Важливу роль в агрегації тромбоцитів відіграють АДФ, іони кальцію, фібриноген, надлишок яких утворюється в зоні запалення. У високій концентрації вони призводять до виділення з пластинок тромбомодуліну, іонів кальцію (реакція визволення) з подальшою незворотною агрегацією.

Антикоагуляційна активність крові супроводжувалася зниженням рівня АТ III при активності II ( $81,6 \pm 2,1\%$ ) і III ступеня ( $76,3 \pm 3,8\%$ , у здорових осіб —  $76,3 \pm 3,8\%$ ,  $p < 0,01$ ), що виснажувало антикоагулянтну систему.

### ВИСНОВКИ

Отже, згідно з отриманими даними, порушення реологічних властивостей крові свідчать про складність взаємозв'язку коагуляційних властивостей і фібринолітичної активності крові. Найбільша схильність до внутрішньосудинного тромбоутворення спостерігається у хворих на РВ на фоні ревматичного процесу з активністю II і III ступеня та

потребує своєчасного призначення коригувальної терапії.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Ганджа І.М., Коваленко В.М., Лисенко Г.І., Свінцицький А.С. (1996) Ревматологія. Здоров'я, Київ, 304 с.
- Коваленко В.М., Викторов П.А. (1995) Клиническая фармакология и фармакотерапия в ревматологии. Киев, 504 с.
- Коваленко В.М., Гуйда П.П., Латогуз І.К. (1999) Діагностика і лікування ревматичних хвороб. Основа, Харків, 288 с.
- Насонова В.А., Астапенко М.Г. (1989) Клиническая ревматология: Руководство для врачей. Медицина, Москва, 592 с.
- Насонова В.А., Бунчук Н.В. (1997) Ревматические болезни: Руководство для врачей. Медицина, Москва, 520 с.
- Fulop E., Kiraly K. (1977) Szorodotumoroswjtek okozta cutan Vasculitisch. Orvosi Hetilap, 118(18): 1031-1035.

#### ИЗМЕНЕНИЯ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ С ПОРАЖЕНИЕМ СОСУДОВ

А.П. Кузьмина

**Резюме.** Проведено исследование у 38 больных ревматическим васкулитом. Определены критерии гемокоагуляционных нарушений, требующих своевременной коррекции. Вследствие изменения параметров фибринолитической системы крови у больных ревматическим васкулитом с системными проявлениями формируется хронический внутрисосудистый коагуляционный синдром, который играет патогенетическую роль в развитии и прогрессировании ревматического васкулита. При исследовании гемокоагуляции выявлено, что хроническое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови сопровождается ее гипер-

коагуляцией, усилением образования тромбина и склонностью к ингибированию или активации фибринолиза.

**Ключевые слова:** ревматический васкулит, реологические свойства крови, эритроциты, тромбоциты.

#### THE CHANGE OF COAGULATION SYSTEM OF BLOOD IN THE PATIENTS WITH RHEUMATIC VASCULITIS WITH DAMAGE VASCULARES

A.P. Kuzmina

**Summary.** 38 patients suffering from reumatic vasculitis studied. Criteria of hemocoagulation disorders that need timely correction were determined. Changes of fibrinolytic system parameters in reumatic vasculitis patients with systemic manifestations result in chronic intravascular coagulation syndrome that plays pathogenetic role in development and further progressing of reumatic vasculitis inflammation. Study of the hemocoagulation in 38 patients with reumatic vasculitis revealed the chronic disseminated intravascular blood coagulation that manifested itself largely by hypercoagulation, increased thrombin formation and pronenes to ingibition or activacion of fibrinolysis.

**Key words:** reumatic vasculitis, hemocoagulation, erythrocytes, trombocytes.

#### Адреса для листування:

Кузьміна Ганна Петрівна  
49044, Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9  
Дніпропетровська державна медична академія

#### РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

##### Десятилетнее наблюдение за когортой пациентов с ранним ревматоидным артритом: состояние здоровья, течение болезни, поражение суставов

Lindqvist E., Saxne T., Geborek P., Eberhardt K. (2002) Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. Ann. Rheum. Dis., 61(12): 1055-1059.

На протяжении 10 лет ежегодно обследовали 183 пациентов, у которых длительность течения РА не превышала 2 лет. Состояние здоровья оценивали по опроснику HAQ, определяли функциональный класс (ФК) и тяжесть течения болезни по данным клинических и лабораторных исследований активности патологического процесса. Поражение суставов определяли по наличию внесуставных проявлений, а также по необходимости проведения артропластики крупных суставов. Вероятные предрасполагающие факторы оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Обследование завершили 168 пациентов. Из 183 больных 137 (75%) получали базисную тера-

пию и 84 (46%) — перорально глюкокортикостероиды в низких дозах. Спустя 10 лет 158 (94%) пациентов самостоятельно справлялись с повседневной работой (I-II ФК). По данным HAQ у 20% больных практически не выявлены двигательные ограничения, у 28% — двигательная активность была ограничена незначительно, у 10% — значительно снижена. HAQ-счет повысился с 0,8 до 1,1 ( $p < 0,001$ ). Степень тяжести болезни значительно снизилась. У 133 (79%) больных наблюдали ремиттирующее течение болезни, у 30 (17%) — определяли ремиссию по критериям Американского колледжа ревматологов (ACR). Выполнено протезирование крупных суставов у 17% больных. У 15 (8%) пациентов развились значительные внесуставные осложнения. Выявление HAQ-счета в первые 3 мес болезни оказывается предрасполагающим фактором к ограничению двигательной активности в течение последующих 10 лет. Подобные проспективные исследования дают важную информацию о прогнозе развития РА и основополагающие данные для клинических исследований новых лекарственных препаратов.