

ПРИЗНАКИ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ И АКТИВАЦИИ ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ГРАНУЛЕМАТОЗОМ ВЕГЕНЕРА И ПУРПУРОЙ ШЕНЛЕЙНА—ГЕНОХА

Л. А. Стрижаков, Е. П. Чегаева, О. Г. Кривошеев, Е. Н. Семенкова, С. М. Баймурадова

Кафедра терапии и профессиональных болезней (зав. — акад. РАН, РАМН Н. А. Мухин), кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. А. Д. Макацария) медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

Представлены результаты исследования показателей гемостаза у больных с гранулематозом Вегенера и пурпурой Шенлейна—Геноха, обследованных в клинике им. Е. М. Тареева с 2006 по 2008 г. Выявлены признаки гиперкоагуляции и активация системы фибринолиза: повышение уровня растворимых комплексов фибрин-мономеров, D-димера и агрегации тромбоцитов, антифосфолипидных антител. Установлена взаимосвязь между повышением коагулологических показателей и активностью как гранулематоза Вегенера, так и пурпуры Шенлейна—Геноха.

Ключевые слова: гранулематоз Вегенера, пурпура Шенлейна—Геноха, гемостаз, D-димер, антифосфолипидные антитела

SIGNS OF HYPERCOAGULATION AND ACTIVATION OF FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH WEGENERS'S GRANULEMATOSIS AND SCHOENLEIN-GENOCH'S PURPURA

L.A. Strizhakov, E.P. Chegaeva, O.G. Krivosheev, E.N. Semenкова, S.M. Baimuradova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The patients with Wegeners's granulomatosis and Schoenlein-Genoch's purpura included in this study were examined in the E.M.Tareev Clinic during 2006-2008. They showed signs of hypercoagulation and activation of fibrinolysis, viz. enhanced SFMC, D-dimer and antiphospholipid antibody levels, platelet aggregation. Hypercoagulation correlated with the activity of both Wegeners's granulomatosis and Schoenlein-Genoch's purpura.

Key words: Wegeners's granulomatosis, Schoenlein-Genoch's purpura, hemostasis, D-dimer, antiphospholipid antibodies

Системные васкулиты (СВ) представляют собой разнородную группу заболеваний, основным проявлением которых является генерализованное воспаление сосудистой стенки. Гранулематоз Вегенера (ГВ) и пурпура Шенлейна—Геноха (ПШГ) — наиболее распространенные СВ, характеризующиеся поражением сосудов мелкого калибра. Для ПШГ характерно в основном относительно доброкачественное течение, кроме ситуаций, когда происходит вовлечение почек или развивается тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта. При гранулематозе Вегенера часты тяжелые осложнения со стороны верхних дыхательных путей, легких, почек и сердца.

Хорошо известно изменение свойств сосудистой стенки при ее повреждении и воспалении. В 1980 г. R. Furchgott продемонстрировал, что эндотелиальные клетки оказывают значительное влияние на локальный контроль кровотока [1]. При СВ возможно формирование локальной внутрисосудистой коагуляции с последующим развитием полиорганных поражений, однако остается не вполне ясной связь между нарушениями в свертывающей системе крови и клиническими проявлениями у больных с СВ. Так, не в полной мере изучены выраженность изменений различных маркеров тромбофилий, их взаимосвязь с тромботическими осложнениями, активностью заболевания, степенью органных поражений, а также частота развития и значимость вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) у данной категории пациентов.

Патогенез ПШГ и ГВ в значительной степени определяется коагулологическими нарушениями, которые индуцируются повреждением эндотелия сосудов вследствие иммунокомплексного воспаления, что послужило обоснованием назначения больным с указанными заболеваниями ряда препаратов — гепарина, антиагрегантов, а позднее — непрямым антикоагулянтам и урокиназы [2—6].

Материал и методы

В период с января 2006 по декабрь 2008 г. обследованы 48 больных, находившихся на стационарном лечении в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е. М. Тареева Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. В числе обследованных был 21 больной (10 женщин и 11 мужчин) с ПШГ и 27 больных (16 женщин и 11 мужчин) с ГВ.

Средний возраст больных с ГВ составил $44,4 \pm 15,9$ года, продолжительность заболевания к моменту обследования $8,0 \pm 5,3$ года. У 16 (59,3%) больных с ГВ отмечалось обострение заболевания, у 11 (40,7%) была ремиссия. Анализ органных поражений выявил, что вовлечение верхних дыхательных путей (чаще в дебюте заболевания) имелось у всех 27 больных, глазницы — у 8 (29,5%) больных, легких — у 20 (74%), почек — у 17 (63%), сердца — у 2 (7,4%), кожи — у 3 (11,1%) больных соответственно. Генерализованный вариант заболевания выявлен у 23 (85,2%), а локальный — у 4 (14,8%) пациентов с ГВ.

Средний возраст больных с ПШГ составлял $38,0 \pm 19,2$ года, средняя продолжительность заболевания к моменту включения в исследование 4,5 года. У 8 (38,1%) больных отмечали клинико-лабораторные признаки активности васкулита, у 13 (61,9%) — ремиссию заболевания. Частота поражения кожи и внутренних органов была представлена следующим образом: у всех больных отмечали поражение кожи, у 15 (71,4%) — суставной синдром, у 13 (61,9%) — поражение желудочно-кишечного тракта, у 9 (42,9%) — поражение почек.

В 2 (8,7%) случаях при ГВ отмечались клинические проявления тромбозов. У одной больной 48 лет с генерализованным вариантом ГВ в дебюте заболевания на фоне высокой активности воспалительного процесса развился Q-образующий инфаркт миокарда нижней локализации. В последующем были диагностированы вто-

ричный АФС, а также аортальная недостаточность. Проводилось лечение иммуносупрессивными препаратами и антикоагулянтами, в результате которого была достигнута ремиссия васкулита. Через 6 мес у пациентки развился вторичный инфекционный эндокардит, который, несмотря на активную антибактериальную терапию, стал причиной прогрессирующей сердечной недостаточности и смерти больной.

У другого пациента 42 лет также с генерализованным вариантом ГВ отмечалось развитие илеофemorального флеботромбоза на пятом году болезни, что потребовало активной терапии прямыми и непрямими антикоагулянтами. В анализах крови этого больного обнаружены антитела к кардиолипинам — в пределах нормальных значений, значительное повышение уровня растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКФМ) и D-димера.

В группе ПШГ ни у одного пациента не отмечено признаков артериальных или венозных тромбозов.

Наряду со стандартным набором лабораторно-инструментальных исследований у всех обследованных определяли следующие показатели: количество тромбоцитов, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень агрегации тромбоцитов, РКФМ (полуколичественным методом), D-димер, волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела (АФА), кофакторы АФА: антитела к β_2 -гликопротеину, к аннексину V и к протромбину.

Результаты и обсуждение

У всех обследованных больных с ГВ и ПШГ выявлен нормальный уровень тромбоцитов, фибриногена и АЧТВ.

Повышение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, ристомидином, обнаружено у 38% больных с ПШГ и у 55% больных с ГВ. У 64,3% больных с обострением ГВ выявлено повышение агрегации тромбоцитов. Среди больных с признаками обострения ПШГ лишь у 37,5% отмечалось повышение уровня агрегации тромбоцитов.

Уровень D-димера был повышен у 48% больных с ПШГ и у 92,9% больных с ГВ. Повышение уровня D-димера до 2 норм отмечено у 19% больных с ПШГ и 44% больных с ГВ, а повышение до 4 норм — соответственно у 29 и 52% у больных. Отмечена прямая корреляция между повышением уровня D-димера и активностью васкулита в обеих группах. У 61,5% больных с ГВ с уровнем D-димера более 2 норм были выявлены клинические и лабораторные признаки активности ГВ. В группе больных с ПШГ с клинико-лабораторными признаками активности васкулита повышение уровня D-димера было отмечено у 37,5% обследованных.

Определение РКФМ проводили полуколичественным методом. Результаты представлены в условных единицах. Повышение уровня РКФМ было выявлено у 43% больных с ПШГ и 63% больных с ГВ. Повышение содержания РКФМ до 1 усл. ед. отмечено у 33% больных с ПШГ и 22% больных с ГВ, а повышение РКФМ до 2 усл. ед. отмечено лишь у 10% больных с ПШГ и 37% больных с ГВ. Повышение РКФМ до 3 усл. ед. зарегистрировано у 4% больных с ГВ и не отмечено ни у одного больного с ПШГ. Выявлена четкая взаимосвязь между уровнем РКФМ сыворотки крови и признаками обострения васкулита как у больных с ПШГ, так и у больных с ГВ. Прямая корреляция между активностью заболевания и уровнем РКФМ достоверно чаще (в 78,6% случаев; $p = 0,02$) прослеживалась у пациентов с ГВ, а у больных с ПШГ отмечена в 37,5% случаев ($p = 0,03$).

Исследование волчаночного антикоагулянта (ВА), АФА, кофакторов АФА (антител к аннексину V, антител к β_2 -гликопротеину, антител к протромбину у больных с ГВ и ПШГ) выявило следующие результаты.

ВА обнаружен у 22% больных с ГВ и не выявлен ни у одного больного с ПШГ. Суммарные АФА чаще определяли в крови у больных с ПШГ, чем у больных с ГВ (24 и 11% соответственно), однако повышение уровня антител к кофакторам фосфолипидов чаще отмечалось у больных с ГВ. Так, повышение уровня антител к аннексину V выявлено у 26% больных, из них у 71,4% отмечены признаки обострения. Повышение уровня антител к аннексину V отмечено лишь у одного (4,7%) больного с ПШГ с клинико-лабораторными признаками активности васкулита.

При определении уровня антител к β_2 -гликопротеину повышение их уровня установлено у 35,7% больных с ГВ. У половины из этих больных имелись признаки активности васкулита. Повышенный уровень антител к β_2 -гликопротеину был зарегистрирован у одного (4,7%) пациента с ПШГ с клинико-лабораторными признаками обострения болезни.

Повышение уровня антител к протромбину не было зарегистрировано ни у одного больного с ПШГ и отмечено у одного (3,7%) пациента с ГВ.

При статистической обработке данных оказалось, что исследованные показатели гемостаза не зависят от длительности заболевания. Как у больных с ПШГ, так и у больных с ГВ выявлена прямая корреляция между показателями ВА и РКФМ ($r = 0,34$; $p = 0,02$), а также корреляция между повышением уровня РКФМ и антител к аннексину V ($r = 0,34$; $p = 0,03$).

Полученные результаты исследования свидетельствуют о существенном изменении ряда коагулологических показателей у больных с ГВ и ПШГ. В то же время скрининговые (рутинные) методы исследования гемостаза не выявили у больных с геморагическим и некротизирующим васкулитом каких-либо изменений. При исследовании уровня агрегации тромбоцитов, РКФМ, D-димера зарегистрированы признаки гиперкоагуляции и активации фибринолиза.

Ситуация, при которой у больного, страдающего СВ, выявляется повышение уровня D-димера, нередко приводит к необоснованному введению пациенту свежемороженой плазмы и гепарина в связи с ложным подозрением на развитие у него ДВС-синдрома.

Повреждение эндотелиальной стенки посредством иммунокомплексных реакций, наблюдаемое при СВ, является ключевым моментом для последующего развития гиперкоагуляции, а далее — активации фибринолиза.

В работах Y. Kawasaki и соавт. [4], H. Sano и соавт. [6] показано, что в острой фазе ПШГ в плазме крови больных снижается уровень фактора XIII (фибринстабилизирующего), что обусловлено селективной коагулопатией потребления в ответ на массивное интра- и периваскулярное отложение фибрина. Имеются достоверные данные о том, что снижение активности фактора XIII в плазме крови больных с ПШГ указывает на высокий риск развития поражения почек.

В исследовании K. Brendel-Muller и соавт., изучавших изменения в свертывающей системе у детей, страдающих ПШГ, активация коагуляции с последующим гиперфибринолизом, вызванная повреждением эндотелия, выявлена у большинства пациентов. В упомянутой работе показано, что ни у одного больного, страдающего ПШГ, повышение уровня D-димера не сопровождалось появлением клинико-лабораторных признаков развернутого ДВС-синдрома. Наиболее высокие показатели D-димера отмечались у больных с тяжелым течением ПШГ (с выраженным абдоминальным синдромом и при развитии нефропатии), а концентрация D-димера отчетливо коррелировала с активностью болезни (отмечалось нарастание его уровня в период обострения) [7].

При исследовании изменений в системе гемостаза в рамках других СВ, в том числе при ГВ и микроскопическом полиангиите, также наблюдаются признаки активаци-

ции свертывающей системы крови. Так, в исследовании О. Hergesell и соавт. [8] показано, что маркеры гиперфибринолиза (D-димер), выявленные у больных ГВ, отражают активность васкулита.

По результатам проведенного нами исследования ни у одного пациента с ГВ и ПШГ не выявлено лабораторных признаков развернутого ДВС-синдрома. При коагулологическом исследовании зарегистрировано повышение уровня РКФМ, D-димера и агрегации тромбоцитов, но при этом у всех больных с ГВ и ПШГ уровень тромбоцитов, фибриногена, АЧТВ оставались в норме, т. е. ни у одного пациента не отмечено признаков гипокоагуляции, коагулопатии потребления. Также ни у одного больного не было клинических признаков ДВС-синдрома.

П. А. Воробьев [9] рассматривает повышение уровня D-димера и РКФМ у больных с СВ как проявления I стадии хронического ДВС-синдрома. Полученные нами данные демонстрируют наличие признаков гиперкоагуляции у больных с обострением ГВ и ПШГ, однако клинико-лабораторных признаков II стадии ДВС-синдрома не зарегистрировано ни у одного больного. Сходные данные получены отечественными авторами: у больных с ГВ и ПШГ с признаками активности васкулита определялись внутрисосудистая гиперкоагуляция и активация системы фибринолиза, однако клинических проявлений ДВС-синдрома и последующих гипокоагуляции и коагулопатии потребления не выявлено [10—12].

Среди обследованных нами пациентов с ГВ, несмотря на сравнительно высокую частоту выявления АФА, у подавляющего большинства больных не отмечалось признаков тромбозов, что соответствует данным Е. Karen и соавт. [13], которые также не выявили корреляции между частотой тромбозов, в том числе венозных, и выявлением АФА у больных с ГВ. Обращает на себя внимание частое выявление положительных маркеров АФС у больных с клинико-лабораторными признаками обострения заболевания. В работе по изучению антифосфолипидных антител у больных с артериитом Хортона было установлено, что АФА не являются фактором тромботических осложнений, а отражают реакции эндотелия сосудов на системное воспаление [14].

В нашем исследовании ни у одного пациента с ПШГ не выявлен достоверный АФС, подтверждающийся сочетанием лабораторных и клинических признаков, а

относительно высокая частота выявления суммарных АФА и кофакторов к ним в большинстве случаев коррелировала с признаками активности васкулита.

Важно подчеркнуть, что у всех больных — как в группе ГВ, так и в группе ПШГ — показатель тромбоцитов оставался в пределах нормы.

Сходные данные о частоте выявления антител к кардиолипину у больных с ГВ и ПШГ были представлены Е. Л. Насоновым [12]. По мнению автора, этот феномен также следует рассматривать как признак активности и вовлечения в патологический процесс почек при ПШГ и ГВ.

Таким образом, необходимо различать изменения гемостаза, наблюдающиеся у большинства больных с СВ и являющиеся отражением патологического процесса — иммунокомплексного повреждения стенок сосудов, а также активности васкулита и ДВС-синдром, который может осложнять СВ, в особенности тяжелые формы некротизирующих васкулитов.

Выявление повышенного уровня суммарных АФА, ВА, антител к кофакторам фосфолипидов у больных с ГВ и ПШГ при отсутствии тромбозов и других типичных клинических проявлений АФС следует трактовать как признак активности васкулита.

Обнаружение субклинических признаков гиперкоагуляции и активации фибринолиза, а именно повышение уровня агрегации тромбоцитов, уровней РКФМ и D-димера у больных с ГВ и ПШГ, позволяет определить группы риска, в которых с большей вероятностью отмечается развитие и прогрессирование органических поражений, требующих тщательного динамического наблюдения.

Тактика лечения пациентов, страдающих СВ, у которых обнаруживаются признаки тромбофилии и активации фибринолиза, во многом продолжает оставаться дискуссионной. Учитывая то, что процесс гиперкоагуляции у этих больных является маркером активности СВ, ведущую роль в лечении больных с ПШГ и ГВ играет иммуносупрессивная терапия. Нам представляется оправданным назначение антикоагулянтов пациентам с выраженными признаками гиперкоагуляции в сочетании с вторичным АФС, в том числе при низкой активности иммуновоспалительного процесса, учитывая прогрессирующее развитие микроциркуляторных изменений в органах и тканях.

Сведения об авторах:

Стрижаков Леонид Александрович — канд. мед. наук, доц. каф. терапии и профессиональных болезней; e-mail: strizakov76@mail.ru
Чегаева Елена Павловна — ассистент каф. клинической фармакологии
Семенкова Евгения Николаевна — д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профессиональных болезней
Баймурадова Седа Майрбековна — д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии

ЛИТЕРАТУРА

1. Furchgott R. F., Zawadzki J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288 (5789): 373—376.
2. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина 1988. 528 с.
3. Бокарев И. Н., Попова Л. В., Козлова Т. В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. М.: Мед. информ. агентство; 2009.
4. Kawasaki Y., Suzuki J., Nowaza R. et al. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy for severe Henoch-Schonlein nephritis. *Pediatrics* 2003; 111 (4): 40—45.
5. Kaku Y., Nohara K., Honda S. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int*. 1998; 53: 1755—1759.
6. Sano H., Izumida M., Shimizu H., Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schonlein purpura. *Eur. J. Pediatr*. 2002; 161: 196—201.
7. Brendel-Muller K., Hahn A., Schneppenheim R., Santer R. Laboratory signs of activated coagulation are common in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr. Nephrol*. 2001; 16: 1084—1088.
8. Hergesell O., Andrassy K., Nawroth P. Elevated levels of markers of endothelial cell damage and markers of activated coagulation in patients with systemic necrotizing vasculitis. *Thromb Haemost*. 1996; 75: 892—898.
9. Воробьев П. А. Актуальный гемостаз. М.: Изд-во «Ньюдиамед»; 2004.
10. Кривошеев О. Г., Гуляев С. В. Пурпура Шенлейна—Геноха. *Мед. вестн*. 2010; 1—2: 506—507.
11. Семенкова Е. Н. Системные некротизирующие васкулиты. М.: Русский врач; 2001.
12. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М., 2004.
13. Karen E., Karen D., Thomas L., Nancy B. Antiphospholipid antibodies in patients with Wegener's granulomatosis and polyarteritis nodosa. *Concise Communications. Arthr. and Rheum*. 1999; 42 (10): 2250—2252.
14. Duhaut P., Berruyer M., Pinede L. Anticardiolipin antibodies and giant cell arteritis. *Arthr. and Rheum*. 1998; 41 (4): 701—709.

Поступила 20.04.11