

ҚОН ИВИШ КЎРСАТКИЧЛАРИ ВА СИСТЕМАЛИ ҚИЗИЛ ЮГУРУК БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ФАОЛЛИК ИНДЕКСЛАРИНИ ЎРГАНИШ



Сагатова Дилноза Рахимовна, Равшанова Шахноза Фарход кизи
Тошкент давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ И ИЗУЧЕНИЕ ИНДЕКСОВ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Сагатова Дилноза Рахимовна, Равшанова Шахноза Фарход кизи
Ташкентский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Ташкент

BLOOD COAGULATION PARAMETERS AND STUDY OF ACTIVITY INDICES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Sagatova Dilnoza Rakhimovna, Ravshanova Shakhnoza Farkhod kizi
Tashkent State Medical University, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@tdtu.uz

Резюме. Системали қизил югурук (СҚЮ) билан касалланган беморларда қон ивиш (гемостаз) кўрсаткичлари ва касаллик фаоллиги индексларини баҳолаш. Материал ва усуллар. Тадқиқотга жами Тошкент Тиббиёт Академияси 1 клиникаси IADK ревматология марказида назоратда турган 75 нафар СҚЮ билан касалланган бемор (73 нафар аёл ва 2 нафар эркак) жалб этилди. Беморларга СҚЮ таъхиси Американинг Ревматологлар Коллежсининг (АКР) мезонларига асосланиб таъхис қўйилган, АФС таъхиси эса Саппоро мезонларига асосан қўйилди. СҚЮ фаоллиги SLAM, SLEDAI ва ECLAM индекслари асосида баҳоланди. Натижалар. СҚЮ билан касалланган беморларда: Спонтан тромбоцитлар агрегацияси 5 баравар ошган ($p < 0,01$); Вон Виллебранд омили антигени (FV:Ag) концентрацияси 3 баравардан ортиқ ошган; Тромбоцитлар фаоллашуви коллаген билан агрегациянинг 27% камайиши билан бирга кузатилган ($p < 0,01$); Фаоллик индекслари ва қуйидаги кўрсаткичлар ўртасида тўғридан-тўғри корреляция аниқланган: RFMK (ECLAM, $r = 0,51$), Фибриноген (SLAM, $r = 0,34$), Д-димер (ECLAM, $r = 0,5$), Спонтан тромбоцит агрегацияси (ECLAM, $r = 0,5$). АТ III фаоллиги эса салбий корреляция кўрсатган: SLEDAI билан $r = -0,73$. Хулоса. СҚЮда гемостаз тизими ўзгаришлари тромботик бузилишларнинг ривожланишини олдиндан кўрсатиши мумкин. Шу билан бирга, бу кўрсаткичлар дори воситалари билан коррексия қилиш зарурлигини билдиради. Қон ивиш тизими фаоллиги ва СҚЮ фаоллиги индекслари ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик мавжуд.

Калит сўзлар: СҚЮ, антитромбин III, Д-димер, фаолият индекслари, эрийдиган фибрин-моно- ўлчовли комплекслар.

Abstract. To evaluate the blood coagulation (hemostasis) indicators and disease activity indices in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Materials and methods. A total of 75 patients (73 women and 2 men) with SLE, who were under observation at the Rheumatology Center of the 1st Clinic of Tashkent Medical Academy, were involved in the study. The patients were diagnosed with SLE based on the criteria of the American College of Rheumatology (ACR), and the APS diagnosis was made according to the Sapporo criteria. SLE activity was evaluated based on SLAM, SLEDAI, and ECLAM indices. Results. In patients with SLE: Spontaneous platelet aggregation increased 5 times ($p < 0.01$); the concentration of von Willebrand factor antigen (FV:Ag) increased more than 3 times; platelet activation was observed along with a 27% decrease in aggregation with collagen ($p < 0.01$); a direct correlation was found between activity indices and the following indicators: RFMK (ECLAM, $r = 0.51$), Fibrinogen (SLAM, $r = 0.34$), D-dimer (ECLAM, $r = 0.5$), Spontaneous platelet aggregation (ECLAM, $r = 0.5$). AT III activity showed a negative correlation with SLEDAI: $r = -0.73$. Conclusion. Hemostasis system changes in SLE may indicate the development of thrombotic disorders in advance. At the same time, these indicators indicate the need for correction with medications. There is a direct relationship between the activity of the coagulation system and SLE activity indices.

Keywords: SLE, antithrombin III, D-dimer, activity indices, soluble fibrin-monomer complexes.

Кириш. Системали кизил югурук (СКЮ) – бу аутоиммун касаллик бўлиб, кенг клиник белгиларга эга. Тизимли кизил югурукнинг клиник манзараси ўзига хос қатор хусусиятларга эга ва полисиндромал кўринишда тез авжланиб бориб, у ёки бу ички аъзонинг функционал етишмовчилиги тез ривожланиши натижасида аксарият ҳолларда ўлим билан яқунланади. Касаллик кўпинча умумий ҳолсизлик, тана вазнининг тез камайиши ва ҳароратнинг узок муддат турғун кўтарилиши, бўғим синдроми, айрим ҳолларда Рейно феномени билан бошланиб, кейинчалик ички аъзо ҳамда тизимларнинг яллиғланишига хос бўлган синдромлар юзага келади. СКЮ билан беморларда эндотелиал хужайралар апоптозининг кучайиши, тўқима омили даражаси ошиши билан боғланади ва бу атеротромбоз жараёнларининг тезлашувига олиб келади [8]. Яллиғланиш ва коагуляция ўртасидаги молекуляр боғланишлар инкор этилмайди: яллиғланиш томир ичида тўқима омили экспрессияси, ёпишув молекулаларининг фаоллашуви, фибринолитик ва антикоагулянт тизимларнинг сусайиши орқали гемостазни фаоллаштиради; тромбин эса яллиғланишнинг ривожланишини рағбатлантиради [9]. Яллиғланиш медиаторлари (масалан, эндотоксин ва TNF- α моноцитлар ва эхтимол, эндотелийдан тўқима омилини чиқаришга сабаб бўлиши мумкин ва шундай қилиб, коагуляцион каскадни ишга туширади [10,11]. СКЮда прокоагуляцион механизмларнинг яллиғланиш орқали фаоллашишини ўрганишга бўлган қизиқиш бир қанча илмий ишларда акс эттирилган. Жумладан: баъзи коагуляцион кўрсаткичлар билан касаллик фаоллиги индекслари (SLEDAI ва SLAM) ўртасида корреляция аниқланган [12,13]; фаол СКЮли беморларда коагуляция маркерлари ва плазмадаги а-DNK микдори ўртасида боғлиқлик қайд этилган; про-тромботик ҳолат ва компенсатор фибринолитик жараёнлар субклиник интраваскуляр коагуляцияга нисбатан иккиламчи ҳисобланади [14]; айниқса, иккиламчи AFS бўлган СКЮ беморларида коагуляцион ўзгаришлар янада кучли ифодаланган [15,16]. Шунга қарамай, айрим тадқиқотларда гемостаз бузилиши ва СКЮ фаоллиги ўртасидаги боғлиқлик аниқланмаган [17,18]. Шу сабабли, СКЮ билан беморларда яллиғланиш ва қон ивиш жараёнлари ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш мақсадида қўшимча тадқиқотлар ўтказиш ўринли ҳисобланади.

Материаллар ва усуллар. Тадқиқотга жами Тошкент Тиббиёт Академияси 1 клиникаси IADK ревматология марказида назоратда турган 75 нафар СКЮ билан касалланган бемор (73 нафар аёл ва 2 нафар эркак) жалб этилди.

Беморларга СКЮ ташхиси Американинг Ревматологлар Коллежининг (AKR) мезонларига асосланиб ташхис қўйилган, AFS ташхиси эса Саппоро мезонларига асосан қўйилди. Касаллик фаоллиги қуйидаги индекслар асосида баҳоланди: ECLAM [21], SLEDAI [22], SLAM [23].

Текширувлар: Тадқиқотлар гемо-стазиологик ва иммунологик кўрсаткичларнинг комплекс баҳосини ўз ичига олган ва барча таҳлиллар дори воситалари буюрилишидан (ёки ўзгартирилишидан) аввал амалга оширилган. Қуйидаги лаборатория усуллари қўлланилган: Коагулометрик таҳлиллар: Тромбоцитлар сони ҳисобланди. Фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти (ASHTV) аниқланди. Тромбинга бўлган вақт (TV) ўлчанди. Протромбин фаоллиги Квик усули билан баҳоланди. Фибриноген концентрацияси Р.А. Рутберг усули орқали аниқланди. Эрувчан фибрин-мономер комплекслари (RFMK) ортофенантролин тести ёрдамида баҳоланди. Протеин S фаоллиги ўлчанди. Барча тадқиқотлар Барнаул шаҳридаги “Technologiya-Standart” ишлаб чиқарувчиси реактивлари асосида ишлаб чиқилган йўриқномаларга мувофиқ олиб борилди [24]. Д-димер микдори “Roche” компаниясининг latex-test усули орқали баҳоланди (D-dimer-Test). Тромбоцитлар агрегацияси: Г.В.Р. Борн усулига мувофиқ лазерли агрегатсион анализатор “Biola 230 LA” ёрдамида: Спонтан агрегация, Ristotsetin, ADP ва коллаген билан индукцияланган агрегациялар баҳоланди (индукторлар — “Sigma”, АҚШ) [25]. Иммунологик тадқиқотлар: Кардиолипинга қарши антитаналар (aKL) — IgG ва IgM изотиплари — тенг сиртли (solid-phase) ELISA ёрдамида аниқланди. Табiiй (натив) ДНК га қарши антитаналар — “Sigma Chemical” (АҚШ) фирмаси ишлаб чиқарган тайёр тўпламлар орқали тенг сиртли ELISA ёрдамида ўлчанди. Антитромбин III концентрацияси — “DAKO” (Дания) фирмаси реактивлари ва “Sigma” (АҚШ) халқаро стандартлари ёрдамида тенг сиртли ЭЛИСА орқали аниқланди. Вон Виллебранд фактори антигени (FV:Ag) — “DAKO” (Дания) реактивлари ва Англиянинг НИБСС халқаро стандартлари ёрдамида тенг сиртли иммунофермент усул билан аниқланди.

Натижалар ва муҳокама. Клиник белгиларнинг тарқалиши. СКЮ билан касалланган беморлар орасида энг кўп учраган клиник белгилар қуйидагилар эди: Артралгия (бўғим оғриғи) – 73,3% ҳолатларда, Фотосенситивлик – 65,1%, “Қанотча” ёки “капалак” шаклидаги юз териси тошмаси – 59,3%, Марказий асаб тизими (МАТ) зарарланиши – 55,5%, Бош оғриғи/мигрень – 46,5%, Буйрак зарарланиши – 43%, Сеткали ли-ваедо (тери капиллярларининг тармоксимон

кўриниши) – 21%. Гемостаз тизими бузилишининг клиник белгилари орасида қуйидагилар устунлик қилди: Флебнит (томир деворининг яллиғланиши) – 22,1% беморларда, Ўткир мия қон айланиши бузилиши (ОНМК) тарихида – 9%, Флеботромбоз текширув вақтида – 5 беморда (5,8%), Оёқ пояларидаги трофик яралар – 8,1% беморларда.

Гемостазиологик ва биокимёвий кўрсаткичлар. Таҳлил натижаларига кўра (жадвал асосида): Тромбоцитлар сони беморлар ва назорат гуруҳида ўхшаш бўлиб, 19% СКЮли беморларда тромбоцитопения кузатилди. AFS билан оғриган беморлар орасида эса бу ҳолат 50% ташкил этди. СКЮли беморларда: Спонтан тромбоцит агрегацияси 4 барабар ортган ($p<0,01$), FV:Ag концентрацияси 3 барабардан кўп ошган, Плазмадаги серотонин даражаси анча юқори. Бу эса тромбоцитлар фаоллигининг эндотелиал хужайраларнинг зарарланиши ва фаоллашуви фонида юз бераётганини кўрсатади. Бу қуйидаги корреляциялар орқали тасдиқланган: FV:Ag даражаси билан спонтан агрегация орасида ($p=0,41$; $p<0,01$), Спонтан агрегация билан ливаеда белгиси орасида ($p=0,38$; $p<0,01$). Тромбоцитларнинг коллаген билан агрегацияси 27% камайган ($p<0,01$). Бу: тромбоцитар серотонин даражасининг пасайиши билан ($p=0,25$; $p<0,01$), плазмадаги серотонин ва адреналин миқдорининг ошиши билан ($p=-0,24$; $p<0,01$) корреляция қилган. Тромбоцитлар сакловчи гранулаларнинг камайиши, гарчи кам ҳолларда учраса-да, петечиялар (геморрагик доғлар) шаклида намоён бўлган. Бу ҳам корреляцион таҳлил билан тасдиқланган ($p<0,01$). Шунингдек, спонтан агрегация ва ADP билан агрегациянинг ортиши қуйидаги тромботик белгилар билан боғлиқ бўлган: Оёқ яралари ($p=0,36$; $p<0,01$). Тромбоцитларнинг коллаген билан агрегацияси бузилиши мумкин бўлган сабаб: Гликопротеин рецепторларига (GP IIb/IIIa, GPIa/IIa, GPIb/IX) қарши антитаналар мавжудлиги. Бу ҳолат қуйидаги корреляциялар билан тасдиқланган: Коллаген билан агрегация ва ИгГ антикардиолипин даражаси ўртасида ($p=-0,33$; $p<0,01$), Коллаген билан агрегация ва ИгМ антикардиолипин ($p=-0,39$; $p<0,01$). Коагуляцион гемостаздаги ўзгаришлар СКЮ билан оғриган беморларда тромбоцит-томир гемостази билан бирга плазматик гемостаз ҳам анча фаоллашгани кузатилди. Коагуляцион тестлар СКЮ беморларида гипер коагуляция ҳолатини кўрсатган. Шунга қарамай, таҳлил натижалари жуда фарқли бўлиб, баъзиларида ҳатто гипокоагуляция ҳолати ҳам қайд этилган. Коагуляцион фаоллик белгилари: Эрувчан фибрин-мономер комплекслари (RFMK) миқдори: 81% га ошган ($p<0,01$), бу коагуляция

фаоллигининг асосий белгиси ҳисобланади. Д-димер даражаси 53,3% беморларда ошган. Бу кўрсаткичларнинг тромботик асоратлар билан боғлиқлиги корреляцион таҳлилда исботланган: RFMK ва ливаеда: $p=0,46$ ($p<0,01$), RFMK ва трофик яралар: $p=0,25$ ($p<0,01$), RFMK ва бош оғриғи: $p=0,38$ ($p<0,01$), RFMK ва тромбофлебит: $p=0,22$ ($p<0,01$).

Хулоса: СКЮ да тромбозга мойиллик, эхтимол, эндотелиал шикастланиш билан боғлиқ бўлган субклиник ички қонивиш (коагуляция) ҳолатининг натижасидир. Буни FV:Agнинг юқори даражаси исботлайди.

Антикоагулянт тизимдаги ўзгаришлар. Антитромбин III (АТ III) ва протеин S даражалари СКЮ ли беморларда пасайган ($p<0,05$). Спонтан фибринолиз кўрсаткичи эса деярли 2 барабар камайган ($p<0,01$). АТ III даражаси пасайган беморларда қуйидаги клиник белгиларнинг учрашиш частотаси юқори бўлган:

Фаоллик индекслари ва гемостаз кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик. СКЮ патогенезида гемостазиологик бузилишларнинг роли, иммуномиллар, коагуляцион ва тромбоцитар гемостаз зўрайиши орасидаги ўзаро боғлиқлик корреляцион таҳлил орқали исботланган. Таҳлил СКЮ фаоллиги индекслари – SLAM, SLEDAI, ECLAM – ва СОЭ (эритроцитларнинг чўкиш тезлиги) билан олиб борилган. RFMK, Д-димер, фибриноген, спонтан тромбоцит агрегацияси, FV:Ag ва АТ IIIИИ даражаларини кузатиб бориш — СКЮда тромботик бузилишларни олдиндан башорат қилиш ва даволаш стратегиясини аниқлаш учун муҳимдир. Гемостазиологик кўрсаткичлар билан СКВ (системали кизил волчанка) фаоллиги ўртасидаги ишончли корреляцион боғлиқликлар.

Хулоса. СКЮ билан беморлар учун коагуляцион тизимда бузилишлар кузатилиши одатий ҳол бўлиб, бу ҳолат доимий интраваскуляр коагуляция синдромининг (ДВС) 3-даражаси хусусиятларига мос келади [28]. Хусусан, гипофибриногенемия ва тромбоцитопения ҳолатлари, айниқса, иккиламчи AFS билан оғриган беморларда учрайди. СКЮда қон ивиш тизими фаоллашуви: асосан тромбоцит-томир гемостазининг кескин кучайиши, камроқ даражада эса коагуляцион тизимнинг фаоллашуви билан кечади. Бу ўзгаришлар: иммун тажовуз натижасида эндотелиал хужайраларнинг прокоагулянт хусусиятларга эга бўлиши, фибринолиз сусайиши, антикоагулянт тизим фаоллигининг пасайиши билан кечади.

Адабиётлар:

1. Насонов Е.Л. Рақамли иммунитет ва яллиғланиш ролини баҳолаш // Ревматик касалликлар, 1997.

2. Дихит К., АН Р. Нитратлар билан модификацияланган ДНК ва СКЮ этиологияси // Лупус, 2004.
3. Насонова Б.А., Фоломеева О.М. СКЮда ўлим даражаси // Научно-практическая ревматология, 2001.
4. Мангер К. ва бошқ. 338 беморли СКЮ когортаси бўйича риск факторлар // Ann. Rheum. Dis., 2002.
5. Сервера Р. ва бошқ. 1000 беморли таҳлил // Medicine (Baltimore), 2003.
6. Manger K., Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zahler S. Endothelial function and hemostasis. Z. Kardiol., 2000, 89(3), 160-167.
7. Ekdahl K.N., Ronnblom L., Sturfelt G., Nilsson B. Increased phosphate content in complement component C3, fibrinogen, vitronectin, and other plasma proteins in systemic lupus erythematosus: covariation with platelet activation and possible association with thrombosis. Arthr. Rheum., 1997, 40(12), 2178-2186.
8. Rajagopalan S., Somers E.C., Brook R.D. et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. Blood, 2004, 103(10), 3677-3683.
9. Esmon C.T., Fukudome K., Mather T. et al. Inflammation, sepsis, and coagulation. Haematolog., 1999, 84(3), 254-259.
10. Ekdahl K.N., Bengtsson A.A., Andersson J. et al. Thrombotic disease in systemic lupus erythematosus is associated with a maintained systemic platelet activation. Br. J. Haematol., 2004.
11. Esmon C.T. Does inflammation contribute to thrombotic events? Haemostas., 2000, 30 (suppl. 2), 34-40.
12. Inoh M., Tokuda M., Kiuchi H. et al. Evaluating systemic lupus erythematosus disease activity using molecular markers of hemostasis. Arthr. Rheum., 1996, 39(2), 287-291.

13. Бокарев И.Н. Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней: Кровоточивость, или геморрагический синдром. Дифференциальная диагностика и лечение. М., 2002, 76

ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ И ИЗУЧЕНИЕ ИНДЕКСОВ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Сагатова Д.Р., Равианова Ш.Ф.

Резюме. Оценить показатели свертываемости крови (гемостаза) и индексы активности заболевания у больных системной красной волчанкой (СКВ). Материалы и методы. В исследование было включено всего 75 больных СКВ (73 женщины и 2 мужчины), находящихся под наблюдением в ревматологическом центре 1-й клиники Ташкентской медицинской академии. Пациентам диагноз СКВ был установлен на основании критериев Американского колледжа ревматологов (АКР), диагноз AFS — на основании Салпаторских критериев. Активность СКВ оценивалась на основе индексов SLAM, SLEDAI и ECLAM. Результаты. У больных СКВ: спонтанная агрегация тромбоцитов увеличена в 5 раз ($p < 0,01$); концентрация антигена фактора фон Виллебранда (FV:Ag) увеличилась более чем в 3 раза; активация тромбоцитов сопровождалась снижением агрегации с коллагеном на 27% ($p < 0,01$); установлена прямая корреляция между индексами активности и следующими показателями: RFMK (ECLAM, $r = 0,51$), фибриноген (SLAM, $r = 0,34$), D-димер (ECLAM, $r = 0,5$), спонтанная агрегация тромбоцитов (ECLAM, $r = 0,5$). Активность AT III показала отрицательную корреляцию с SLEDAI: $r = -0,73$. Вывод. Изменения в системе гемостаза при СКВ могут заранее указывать на развитие тромботических нарушений. В то же время эти показатели свидетельствуют о необходимости коррекции с помощью лекарственных средств. Существует прямая связь между активностью системы свертывания крови и индексами активности СКВ.

Ключевые слова: СКВ, антитромбин III, D-димер, индексы активности, растворимые фибрин-мономерные комплексы.