

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

SYSTEMIC VASCULITES

Геморрагический микротромбоваскулит: первичный гемостаз и иммунологические показатели

А.Р. Раимжанов, О.А. Джакыпбаев

Кыргызский научный центр гематологии МЗ КР, ул. Шакирова, д. 4, Бишкек, Кыргызская Республика, 720055

Hemorrhagic Microthrombovasculitis: Primary Hemostasis and Immunological Parameters

AR Raimzhanov, OA Dzhakypbaev

Kyrgyz Scientific Center for Hematology, 4 Shakirov str., Bishkek, Kyrgyz Republic, 720055

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. Геморрагический микротромбоваскулит (ГМТВ) — наиболее часто встречающееся заболевание из группы гиперсенситивных системных васкулитов иммунокомплексной природы. Большая распространенность и неуклонный рост числа больных ГМТВ, тяжесть клинического течения, частое поражение суставов, ЖКТ и почек (30–50 %) определяют важное социально-экономическое значение этой проблемы и необходимость дальнейшего раскрытия и изучения неуточненных звеньев патогенеза с разработкой новых подходов к лечению. Цель работы — изучить ристомидин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, уровень цитокинов и гомоцистеина у больных ГМТВ.

Методы. В исследование включено 48 больных ГМТВ, наблюдавшихся в КНЦГ МЗ КР с сентября 2013 г. по март 2015 г. Было 25 мужчин и 23 женщины. Медиана возраста составила 23 года. У всех больных диагноз устанавливался на основании клинических данных и результатов лабораторных исследований. Из специальных исследований в настоящей работе проведено определение ристомидин-индуцированной агрегации тромбоцитов, концентрации цитокинов и гомоцистеина у больных ГМТВ. Базисная терапия включала применение антикоагулянтов, антиагрегантов, активаторов фибринолиза и простаглицина; при II–III степени активности аутоиммунного/иммунокомплексного процесса — кортикостероидные препараты в средних дозах под прикрытием антикоагулянтов, антиагрегантов, лечебного плазмафереза.

Результаты. Установлено, что у пациентов с высокой степенью активности аутоиммунного воспаления отмечались усиление ристомидин-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышение концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) и гипергомоцистеинемия. После проведенного лечения у больных с генерализованной формой ГМТВ повышенные концентрации ИЛ-6 и ФНО- α уменьшились на 10 и 18,3 % соответственно ($p < 0,001$), однако уровень ИЛ-6 оставался выше нормальных значений.

Заключение. Приведенные нами данные свидетельствуют о важности исследования агрегации тромбоцитов под влиянием специфических индукторов, концентрации провоспалительных цитокинов и гомоцистеина у пациентов с ГМТВ.

ABSTRACT

Background & Aims. Hemorrhagic microthrombovasculitis (HMTV) is the most common disease among hypersensitive immunocomplex systemic vasculites. The high prevalence of the disease and increasing growth of the number of HMTV patients, the severity of the clinical course, and frequent joint, GIT, and kidney involvement (30–50 %) demonstrate the important social and economic significance of this problem and the need in further specification and evaluation of unspecified pathogenetic factors with development of new treatment approaches. The aim of this work is to evaluate the ristomycin-induced platelet aggregation, cytokines and homocysteine levels in HMTV patients.

Methods. 48 HMTV patients treated in the Kyrgyz Scientific Center for Hematology over the period from September, 2013, till March, 2015, were enrolled in the study (25 men and 23 women). The age median was 23 years. In all patients, the disease was diagnosed based on clinical data and lab test findings. The following lab tests were performed: ristomycin-induced platelet aggregation, cytokines and homocysteine levels in HMTV patients. The basic treatment options included the use of anticoagulants, antiaggregants, fibrinolysis activators, and prostacyclin; in case of II–III activity degree of the autoimmune/immunocomplex process, medium doses corticosteroids with anticoagulants, antiaggregants, and therapeutic plasmapheresis are used.

Results. The study demonstrated that patients with a high degree of activity of the autoimmune inflammation presented increased ristomycin-induced platelet aggregation, increased concentrations of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and hyperhomocysteinemia. After the treatment, in patients with generalized HMTV, the concentrations of IL-6 and TNF- α reduced by 10 % and 18.3 %, respectively, but the IL-6 level remained above the normal limits.

Conclusion. The data presented here demonstrate the importance of testing platelet aggregation upon the effect of specific inducers, as well as concentrations of proinflammatory cytokines and homocysteine in HMTV patients.

Ключевые слова: геморрагический микротромбоваскулит, ристомоцин-индуцированная агрегация тромбоцитов, интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6), фактор некроза опухолей- α , гомоцистеин, гепарин, дексаметазон, азатиоприн, лечебный плазмаферез.

Keywords: hemorrhagic microthrombovasculitis, ristomycin-induced platelet aggregation, interleukins (IL-1 β , IL-2, IL-6), tumor necrosis factor- α , homocysteine, heparin, dexamethasone, azathioprine, therapeutic plasmapheresis.

Получено: 10 июля 2015 г.

Принято в печать: 8 октября 2015 г.

Received: July 10, 2015

Accepted: October 8, 2015

Для переписки: Абдухалим Раимжанович Раимжанов, д-р мед. наук, профессор, академик НАН КР, ул. Шакирова, д. 4, Бишкек, Кыргызская Республика, 720055; тел.: 0(312)54-81-20; e-mail: ab_raim@mail.ru

For correspondence: Abdukhalim Raimzhanovich Raimzhanov, DSci, Professor, Academician of National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic, 4 Shakirov str., Bishkek, Kyrgyz Republic, 720055; Tel.: 0(312)54-81-20; e-mail: ab_raim@mail.ru

Для цитирования: Раимжанов А.Р., Джакыпбаев О.А. Геморрагический микротромбоваскулит: первичный гемостаз и иммунологические показатели. Клиническая онкогематология. 2016;9(1):70–4.

For citation: Raimzhanov AR, Dzhakypbaev OA. Hemorrhagic Microthrombovasculitis: Primary Hemostasis and Immunological Parameters. Clinical oncohematology. 2016;9(1):70–4 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-70-74

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-70-74

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагический микротромбоваскулит (ГМТВ) является наиболее часто встречающимся заболеванием из группы гиперсенситивных системных васкулитов иммунокомплексной природы. В отличие от других васкулитов при ГМТВ в воспалительный процесс вовлекаются сосуды мелкого калибра (артериолы, капилляры, вены). Большая распространенность и неуклонный рост числа больных ГМТВ, тяжесть клинического течения, частое поражение суставов, ЖКТ и почек (30–50 %) определяют важное социально-экономическое значение этой проблемы и необходимость дальнейшего раскрытия и изучения неуточненных звеньев патогенеза с разработкой новых подходов к лечению [1–11].

К настоящему времени доказана иммунокомплексная природа заболевания, при котором в микрососудах развивается асептическое воспаление с деструкцией стенок, тромбированием и появлением пурпуры различной локализации вследствие повреждающего действия циркулирующих иммунных комплексов и активированных компонентов системы комплемента [1, 2, 12, 13]. Механизмы, лежащие в основе развития ГМТВ, полностью не расшифрованы. Однако сегодня известно, что в развитии ГМТВ имеют значение сдвиги иммунного комплекса, гиперчувствительность замедленного типа, аутоиммунный и аллергический процессы. Иммунокомплексное поражение микрососудов при ГМТВ неспецифично и имеет полиэтиологический характер. Заболевание развивается на почве бактериальных и вирусных инфекций, при применении лекарственных средств и воздействии холодового фактора. Однако у многих больных происхождение ГМТВ остается неясным, что делает проблему своевременной диагностики, лечения и профилактики этого заболевания актуальной. В целом механизм развития ГМТВ разнообразен, неоднозначен, при некоторых клинических вариантах — противоречив и до конца еще не расшифрован [5].

В последнее время изучение концентрации цитокинов и гомоцистеина при различных тромбофилиях, а также ГМТВ, связанных с нарушением основных звеньев гемостаза, заслуживают особого внимания. Так, по данным R. Topaloglu и соавт. [14], наряду с увеличением фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) при ГМТВ

отмечается повышение уровня эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) во время острой фазы заболевания. Увеличение концентрации VEGF может быть вызвано многими стимулами, например ИЛ-1, ИЛ-6. Нарушение регуляции тонуса сосудов при ГМТВ связано с увеличением выработки эндотелиальных пептидов — вазоконстрикторов в ответ на повышение концентрации ФНО- α . У пациентов с ГМТВ имеет место увеличение уровня ИЛ-1 и ФНО- α в моче, что указывает на участие именно этих цитокинов в патогенезе нефропатии при ГМТВ [15–17].

По данным различных исследователей [18–20], до 20 % тромбофилий обусловлены повышенным содержанием гомоцистеина в плазме. По мнению Б.И. Кузник и соавт. [20], ведущим патогенетическим звеном при гипергомоцистеинемии является дисфункция эндотелия. За счет увеличения образования коллагена в стенке сосудов они теряют свою эластичность и снижается их способность к дилатации, что проявляется угнетением антикоагулянтных и усилением прокоагулянтных свойств. Под воздействием гомоцистеина снижается экспрессия целого ряда антиоксидантных ферментов. Гомоцистеин в плазме подвергается окислению, в процессе которого образуются свободные радикалы, токсичные для клеток эндотелия. Следствием этого является повреждение эндотелиальной выстилки сосудов, пролиферация гладкомышечных клеток, а также активация тромбоцитов и лейкоцитов [20], что приводит к дополнительному высвобождению цито- и хемокинов (MCP-1, ИЛ-8) и к экспрессии молекул адгезии (VCAM-1). Кроме того, доказано, что гипергомоцистеинемия уменьшает содержание на эндотелиальных клетках гепарансульфата, являющегося рецептором антитромбина III (AT-III). При этом связывание AT-III с эндотелиальными клетками уменьшается, что нарушает атромбогенность внутреннего слоя эндотелия. Одновременно при гипергомоцистеинемии снижается активность протеина С (РС) и протеина S (PS), уменьшается аффинность тромбомодулина к тромбину. Все это ведет к резкому падению активности естественных антикоагулянтов [20–22].

Известно, что тканевый активатор пламиногена (t-PA) и сам пламиноген способны взаимодействовать друг с другом на поверхности эндотелиальных клеток с помощью рецептора, функцию которого может выполнять аннексин

II [20]. Гомоцистеин препятствует связыванию t-PA с аннексином и тем самым снижает образование плазмина (вследствие нарушения высвобождения t-PA из эндотелия), т. е. ингибирует фибринолиз [23, 24]. Гипергомоцистеинемия усиливает образование провоспалительных цитокинов и факторов роста. Это сопровождается экспрессией тканевого фактора и развитием гиперкоагуляции. Далее под воздействием провоспалительных цитокинов уменьшается синтез естественных антикоагулянтов типа AT-III, PC, PS и др. Все это ведет к развитию гиперкоагуляции и депрессии фибринолиза [20]. В литературе встречаются сведения о том, что между уровнем гомоцистеина, концентрацией фибриногена, фактором Виллебранда и D-димером имеется корреляционная связь, что указывает на активацию внутрисосудистого свертывания крови [20, 21, 25].

Таким образом, изучение концентрации провоспалительных цитокинов и гомоцистеина у больных ГМТВ представляется своевременным и актуальным. В этом контексте в Кыргызском научном центре гематологии (КНЦГ) Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (МЗ КР) проводится изучение ристомидин-индуцированной агрегации тромбоцитов, концентрации цитокинов и гомоцистеина у больных ГМТВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование включено 48 пациентов с ГМТВ, наблюдавшихся в КНЦГ МЗ КР с сентября 2013 г. по март 2015 г. Было 25 мужчин и 23 женщины. Медиана возраста составила 23 года (диапазон 15–47 лет). У всех пациентов установлено поражение капилляров кожи, у 37 больных имел место суставной синдром, в основном по типу артралгии летучего характера, у 19 — отмечались желудочно-кишечные проявления заболевания (табл. 1). У 8 пациентов наблюдались изменения в анализах мочи (мочевой синдром).

Методы диагностики

У всех больных диагноз устанавливался на основании клинических данных и результатов лабораторных исследований. Лабораторные исследования включали общий

анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов, общий анализ мочи, анализ мочи для оценки суточной потери белка. Специальные исследования:

- агрегатограмма тромбоцитов с ристомидином (НПО «РЕНАМ», Россия), изучалась на анализаторе Biola Ltd.;
- исследование цитокинов методом иммуноферментного анализа (ИФА)-БЕСТ (Sun Rise); реактивы производства «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия);
- исследование гомоцистеина методом ИФА диагностической лаборатории HUMAN; реактив Axis-Shield (Великобритания).

Методы лечения

Комбинированное лечение больных ГМТВ в условиях отделения гематологии КНЦГ включало:

- соблюдение постельного режима, далее — палатного;
- гипоаллергенную диету;
- при поражении микрососудов ЖКТ режим полного голода с деконтаминацией/стерилизацией кишечника с использованием антибактериальных препаратов, не всасывающихся в кишечнике;
- базисная терапия антикоагулянтами, антиагрегантами, активаторами фибринолиза и простаглицлина;
- кортикостероидные препараты в стандартных дозах при II–III степени активности аутоиммунного (иммунологического) процесса;
- лечебный плазмаферез по показаниям.

В связи с рефрактерным течением ГМТВ 4 пациентам с генерализованной формой заболевания дополнительно назначался азатиоприн в суточной дозе 100 мг в течение 8 нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из показателей гемостаза нами в данной работе подвергнут анализу наиболее информативный параметр, отражающий агрегацию тромбоцитов с ристомидином. Исходный уровень агрегации тромбоцитов с ристомидином (табл. 2) у пациентов с кожным и суставным синдромами ГМТВ был в пределах нормальных зна-

Таблица 1. Краткая характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Медиана (диапазон) возраста, лет	23 (15–47)	
Пол		
Мужчины	25	52
Женщины	23	48
Поражение микрососудов		
Кожи	48	100
Суставов	37	77
ЖКТ	19	40
Почек	8	17
Течение		
Острое	11	23
Подострое	23	48
Хроническое	14	29
Степень активности		
I	21	44
II	12	25
III	15	31

Таблица 2. Показатели ристомидин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных геморрагическим микротромбоваскулитом и в контрольной группе (доноры)

Контрольная группа/форма ГМТВ	До лечения	После лечения
Контроль (доноры), n = 15 (% светопропускания тромбоцитов с ристомидином)	64,7 ± 0,005 %	Не проводилось
Контроль (доноры), n = 15 (размер агрегата с ристомидином)	8,2 ± 0,016 у.е.	Не проводилось
Кожно-суставной синдром, легкая форма, n = 21 (% светопропускания тромбоцитов с ристомидином)	78,2 ± 0,751 % ^a	71,4 ± 0,496 %
Кожно-суставной синдром, легкая форма, n = 21 (размер агрегата с ристомидином)	11,3 ± 0,006 у.е. ^a	9,8 ± 0,084 у.е.
Генерализованная форма, n = 27 (% светопропускания тромбоцитов с ристомидином)	87,4 ± 0,063 % ^a	76,1 ± 0,039
Генерализованная форма, n = 27 (размер агрегата с ристомидином)	13,7 ± 0,86 у.е. ^a	11,2 ± 0,009 у.е. ^b

^a p < 0,05 (сравнение с контролем).

^b p < 0,001 (сравнение с контролем).

^c p < 0,05 (сравнение внутри группы больных до и после лечения).

Таблица 3. Концентрация различных цитокинов у больных геморрагическим микротромбоваскулитом и в контрольной группе до и после лечения

Контрольная группа/форма ГМТВ	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-2, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО- α , пг/мл
Контроль (доноры), $n = 15$	5,8 \pm 0,032	6,1 \pm 0,014	7,2 \pm 0,103	4,6 \pm 0,091
Кожно-суставной синдром, легкая форма, $n = 21$ (до лечения)	7,2 \pm 0,004 ^a	6,8 \pm 0,71	8,7 \pm 0,006 ^г	5,3 \pm 0,094 ^г
Кожно-суставной синдром, легкая форма, $n = 21$ (после лечения)	6,7 \pm 0,058	7,3 \pm 0,137	8,1 \pm 0,331	4,7 \pm 0,005
Генерализованная форма, $n = 27$ (до лечения)	9,8 \pm 0,002 ^б	4,2 \pm 0,003 ^а	11,9 \pm 0,008 ^б	7,1 \pm 0,074 ^б
Генерализованная форма, $n = 27$ (после лечения)	8,1 \pm 0,094 ^б	2,7 \pm 0,004 ^б	10,7 \pm 0,001	5,8 \pm 0,034 ^б

^a $p < 0,05$ (сравнение с контролем).^б $p < 0,001$ (сравнение с контролем).^в $p < 0,001$ (сравнение внутри группы больных до и после лечения).^г $p < 0,05$ (фоновые значения в различных группах больных).

чений. Однако при сравнении с показателями у доноров имелись статистически значимые различия (17,2 %; $p < 0,05$). Представленные параметры агрегации тромбоцитов у больных с генерализованными формами ГМТВ, с кожным, суставным, абдоминальным и почечным синдромами были статистически значимыми (25,9 %; $p < 0,001$) и свидетельствовали о непосредственном участии тромбоцитов в развитии микротромбоваскулита на фоне иммунного (асептического) воспаления.

Анализ показателей агрегатограммы тромбоцитов в динамике — до и после проведения лечения — отражено в табл. 2. У больных с легкой формой заболевания с вовлечением в патологический процесс капилляров кожи и суставов ристомидин-индуцированная агрегация уменьшилась на 8,6 %, размер агрегата — на 13,2 %. Изучение агрегации тромбоцитов с ристомидином после лечения, включавшего элиминационную терапию с сеансами плазмафереза и кортикостероидные препараты у больных с генерализованными формами заболевания, показало, что уровень светопропускания тромбоцитов уменьшился на 12,9 %, а размер агрегата тромбоцитов с ристомидином — на 18,2 % ($p < 0,05$).

При изучении концентрации цитокинов в сыворотке больных ГМТВ с кожным, суставным, абдоминальным и почечным синдромами (генерализованная форма) выявлено количественное повышение провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$) и пациентами с кожным и суставным синдромами ГМТВ ($p < 0,05$). Содержание ИЛ-1 β и ИЛ-2 в сыворотке у пациентов обеих групп было в пределах нормальных значений.

После проведенного лечения у больных с генерализованной формой ГМТВ прежде повышенные концентрации ИЛ-6 и ФНО- α уменьшились на 10 и 18,3 % соответственно ($p < 0,001$). Однако уровень ИЛ-6 оставался выше нормальных значений (табл. 3).

Изучение концентрации гомоцистеина в сыворотке больных ГМТВ показало, что в группе пациентов с кожным и суставным синдромами (легкая форма) его содержание в среднем составило 12,7 \pm 0,015 мкмоль/л, т. е. было в пределах нормальных значений, и не имело статистически значимых различий со средними показателями у доноров (табл. 4). У пациентов с одновременным проявлением кожного, суставного, абдоминального и почечного синдромов (генерализованная форма) зарегистрирована статистически значимая гипергомоцистеинемия при сравнении с данными у доноров (34,1 %; $p < 0,001$) и у пациентов с кожным и суставным синдромами (легкая форма) ГМТВ (22,5 %; $p < 0,05$).

Таблица 4. Концентрация гомоцистеина у больных геморрагическим микротромбоваскулитом и в контрольной группе

Контрольная группа/форма ГМТВ	Гомоцистеин, мкмоль/л
Контроль, доноры ($n = 10$)	10,8 \pm 0,007
Кожно-суставной синдром, легкая форма, $n = 21$	12,7 \pm 0,015 ^а
Генерализованная форма, $n = 27$	16,4 \pm 0,003 ^б

^a $p < 0,05$ (сравнение внутри группы больных).^б $p < 0,001$ (сравнение с контролем).

Таким образом, гипергомоцистеинемия у больных с тяжелой формой ГМТВ свидетельствует о гиперкоагуляционном синдроме вследствие дисфункции эндотелиоцитов микрососудов с угнетением антикоагулянтных и усилением прокоагулянтных составляющих.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные нами данные демонстрируют важность исследования специфических индукторов агрегации тромбоцитов, повышения концентрации провоспалительных цитокинов и гомоцистеина у пациентов с ГМТВ. Исследование показало активацию ристомидин-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышение концентрации ИЛ-6, ФНО- α , а также гипергомоцистеинемии у больных с высокой степенью активности аутоиммунного воспаления. У этой категории пациентов на фоне базисной терапии проведено комбинированное лечение, включающее кортикостероидные препараты, сеансы лечебного плазмафереза, а также азатиоприн.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.Р. Раимжанов, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовал в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: А.Р. Раимжанов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. 463 с.
[Barkagan ZS. Gemorragicheskie zabolevaniya i sindromy. (Hemorrhagic diseases and syndromes.) Moscow: Meditsina Publ.; 1988. 463 p. (In Russ)]
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 1999. 216 с.
[Barkagan ZS, Momot AP. Osnovy diagnostiki narushenii gemostaza. (Fundamentals of diagnosis of hemostatic disorders.) Moscow: Newdiamed Publ.; 1999. 216 p. (In Russ)]
3. Джакыпбаев О.А. Клиническая картина, показатели гемостаза и иммунной системы у больных геморрагическим васкулитом в процессе комбинированного лечения низкомолекулярным гепарином и сеансами лечебного плазмафереза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2002. 22 с.
[Dzhakypbaev OA. Klinicheskaya kartina, pokazateli gemostaza i immunnioi sistemy u bol'nykh gemorragicheskim vaskulitom v protsesse kombinirovanogo lecheniya nizkomolekulyarnym geparinom i seansami lechebnogo plazmafereza. (Clinical presentation, parameters of hemostasis and immune system in patients with hemorrhagic vasculitis during combined treatment with low molecular weight heparin and therapeutic plasmapheresis.) [dissertation] Bishkek; 2002. 22 p. (In Russ)]
4. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая диагностика поражений почек при васкулитах. Нефрология. 2003;1:109–19.
[Lapin SV, Totolyan AA. Immunologic diagnosis of kidney impairment in vasculitis. Nefrologiya. 2003;1:109–19. (In Russ)]
5. Раимжанов А.Р., Джакыпбаев О.А. Геморрагический васкулит и современная антитромботическая терапия. Бишкек, 2008. 144 с.
[Raimzhanov AR, Dzhakypbaev OA. Gemorragicheskii vaskulit i sovremennaya antitromboticheskaya terapiya. (Hemorrhagic vasculitis and modern anti-thrombotic therapy.) Bishkek; 2008. 144 p. (In Russ)]
6. Джакыпбаев О.А., Цолова И.А. Изучение агрегации тромбоцитов у больных геморрагическим васкулитом. Центрально-Азиатский медицинский журнал. 2010; XVI(4):24–6.
[Dzhakypbaev OA, Tso pova IA. Examination of platelet aggregation in patients with hemorrhagic vasculitis. Tsentral'no-Aziatskii meditsinskii zhurnal. 2010; XVI(4):24–6. (In Russ)]
7. 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.
[Emanuilova NV. Gemoreologicheskie i gemostaziologicheskie pokazateli pri sistemnoi krasnoi volchanke, nekotorykh formakh vaskulitov i nerevmaticheskikh vaskulopatiyakh. (Hemorheological and hemostatic parameters in systemic lupus erythematosus and non-rheumatic vasculopathies.) [dissertation] Yaroslavl'; 2011. 20 p. (In Russ)]
8. Kawasaki Y, Suzuki J, Murai M, et al. Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch–Schonlein nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(8):920–3. doi: 10.1007/s00467-004-1514-0.
9. Wen YK, Yang Y, Chang CC. Cerebral vasculitis and intracerebral hemorrhage in Henoch–Schonlein purpura treated with plasmapheresis. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:223–5. doi: 10.1007/s00467-004-1673-z.
10. Stephens G, Yan Y, Jandrot-Perrus M, et al. Platelet activation induced metalloproteinase-dependent GP VI cleavage to down-regulate platelet reactivity to collagen. *Blood.* 2005;105(1):186–91. doi: 10.1182/blood-2004-07-2842.
11. Vielhauer V, Mayadas TN. Functions of TNF and its receptors in renal disease: distinct roles in inflammatory tissue injury and immune regulation. *Semin Nephrol.* 2007;3(27):286–308. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.02.004.
12. Gedalia A. Henoch–Schonlein purpura. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6(3):195–202. doi: 10.1007/s11926-004-0068-2.
13. Sabry A, Sheashaa H, El-Husseini A, et al. Proinflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6) in Egyptian patients with SLE: Its correlation with disease activity. *Cytokine.* 2006;4:838–42. doi: 10.1016/j.cyto.2006.07.023.
14. Topaloglu R, Sungur A, Baskin E, et al. Vascular endothelial growth factor in Henoch–Schonlein purpura. *J Rheumatol.* 2001;28(10):2269–73.
15. Насонов Е.Л., Шилкина Н.П., Баранов А.А. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999. 616 с.
[Nasonov EL, Shilkina NP, Baranov AA. Vaskulity i vaskulopatii. (Vasculitis and vasculopathies.) Yaroslavl': Verkhnyaya Volga Publ.; 1999. 616 p. (In Russ)]
16. Емануйлов В.И. Фактор некроза опухоли α , интерлейкин-4, С-реактивный белок и гемостазиологические показатели у больных системной красной волчанкой и геморрагическим васкулитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2007. 19 с.
[Emanuilov VI. Faktor nekroza opukholi α , interleikin-4, S-reaktivnyi belok i gemostaziologicheskie pokazateli u bol'nykh sistemnoi krasnoi volchankoi i gemorragicheskim vaskulitom. (Tumor necrosis factor alfa, interleukin-4, C-reactive protein and hemostatic parameters in patients with systemic lupus erythematosus and hemorrhagic vasculitis.) [dissertation] Yaroslavl'; 2007. 19 p. (In Russ)]
17. Jensen T, Kierulf P, Per M, Sandset et al. Fibrinogen and fibrin induce synthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. *J Thromb Haemost.* 2007;9(5):822–9. doi: 10.1160/th07-01-0039.
18. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбоза кровеносных сосудов. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2002;1:65–71.
[Barkagan ZS, Kostyuchenko GI, Kotovshchikova EF. Hyperhomocystenemia as an independent risk factor of injury and thrombosis of blood vessels. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2002;1:65–71. (In Russ)]
19. Тадтаева З.С., Кацадзе Ю.Л. Генетические признаки тромбофилии и уровень гомоцистеина в крови при мигрени и остром нарушении мозгового кровообращения у детей. Тромбоз, гемостаз и реология. 2004;4(20):38–44.
[Tadtaeva ZS, Katsadze YuL. Genetic signs of thrombophilia and homocystein blood level in migraine and acute cerebrovascular episode in children. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2004;4(20):38–44. (In Russ)]
20. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей. Новосибирск: Наука, 2012. 456 с.
[Kuznik BI, Sturov VG, Maksimova OG. Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolevaniya i sindromy u detei. (Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children.) Novosibirsk: Nauka Publ.; 2012. 456 p. (In Russ)]
21. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 828 с.
[Kuznik BI. Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii. (Cellular and molecular mechanisms of hemostasis system regulation under normal and pathological conditions.) Chita: Ekspress-izdatel'stvo Publ.; 2010. 828 p. (In Russ)]
22. Smyth SS, Joneckis CC, Parise LV. Regulation of vascular integrins. *Blood.* 1993;81:2827–43. doi: 10.1042/bj2920749.
23. Brattstrom L, Wilcken DEL. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr.* 2000;7:315–23. doi: 10.1007/978-94-017-1789-2_2.
24. Coker A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: An epidemic of overdiagnosis. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):2201–630. doi: 10.1160/th11-09-0677.
25. McCully KS. Homocysteine, vitamins and prevention of vascular disease. *Mil Med.* 2004;169(4):325–9. doi: 10.7205/milmed.169.4.325.

