

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

АНМУТ Сергей Яковлевич

УДК 616.155.294-07:616.151.5-08

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА И КОНТРОЛИРУЕМАЯ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ
ВАСКУЛИТЕ У ДЕТЕЙ

14.00.09 - педиатрия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск - 1988

Работа выполнена в Новосибирском Ордена Трудового Красного
Знамени медицинском институте МЗ РСФСР на кафедре педиатрии № 1.

Научный руководитель - доктор медицинских наук,
профессор Л.З. Баркаган

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор А.В. Харитоновна
доктор медицинских наук,
профессор В.Е. Малаховский

Ведущее учреждение - Московский ордена Трудового
Красного Знамени НИИ педиатрии
и детской хирургии

Защита диссертации состоится "28 Октября" 1988 г.
в 9 часов на заседании Свердловского Совета.
К.084.10.02 Свердловского ордена Трудового Красного Знамени

Актуальность темы. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейн-Геноха) – часто встречающееся в педиатрической практике заболевание с преимущественным поражением сосудов кожи, суставов, слизистой и почек. За последние годы появились убедительные доказательства того, что в основе патогенеза геморрагического васкулита (ГВ) лежит поражение стенки сосудов циркулирующими иммунными комплексами и активированными компонентами системы комплемента, что позволило отнести эту патологию к "классическим" иммунокомплексным заболеваниям (В.А.Насонова, 1978; А.И.Воробьев и соавт., 1979).

Поражение эндотелия сосудов сопровождается закономерной активацией всех звеньев системы гемостаза, однако, данные о состоянии тромбоцитарного звена, гемокоагуляции и фибринолиза довольно разноречивы. Так, Т.Г.Плахута (1977), Т.И.Козарезова (1980) выявили отчетливый гиперкоагуляционный сдвиг вплоть до тромбинемии, а Н.В.Потанин (1967), А.А.Ильин (1974) – напротив – гипокоагуляцию. Значительно меньше сведений о состоянии тромбоцитарного звена гемостаза. Повышение адгезивно-агрегационной функции кровяных пластинок выявили А.С.Шитикова (1982), Mikhailidis D.P. et al., (1985), а С.Г.Соколинская (1971), А.В.Федоров (1979) – снижение этих функций и умеренную тромбоцитопению. Исследование фибринолиза проводилось только ауглобулиновыми тестами, не позволяющими комплексно оценить состояние отдельных компонентов этой системы.

Столь разноречивые данные о состоянии системы гемостаза при ГВ у детей связаны во-первых: с использованием низкочувствительных, нестандартизированных тестов – время рекальцификации плазмы, тест потребления протромбина, толерантность плазмы к гепарину и других, во-вторых, с отсутствием комплексных подходов к исследованию всех звеньев системы гемостаза.

Лишь современные стандартизированные методики – аутокоагуляционный тест, гемолизат-агрегационный тест, определение уровня фактора Виллебранда, компонентное исследование системы фибринолиза позволили углубить представления о генезе нарушений системы гемостаза при ГВ, подойти к разработке комплексной и контролируемой антитромботической терапии.

Ввиду противоречивости данных о состоянии системы гемостаза при этом заболевании, до сих пор отсутствуют единые подходы к коррекции нарушений гемостаза, причем, в некоторых руководствах и справочниках еще до настоящего времени встречаются рекомендации по применению ингибиторов фибринолиза (эпсилон-аминокапроновой кислоты, сухой

плазмы и даже фибриногена). Применение этих препаратов чревато грозными тромботическими осложнениями, в частности, тромбозом сосудов почек со всеми вытекающими последствиями.

Глюкокортикоидные гормоны, на которые возлагались большие надежды, не оказывают заметного влияния на длительность и тяжесть течения ГВ, не предотвращают возникновение почечного синдрома, усугубляют проявления микротромбоваскулита, активируя свертывающую систему крови и депрессируют фибринолиз (А.В.Харитоновна, 1971; Silber D.Z., 1972).

Цель работы. На основе использования стандартизированных тестов, в том числе микрометодов, провести комплексную оценку всех звеньев системы гемостаза и разработать контролируемую антитромботическую терапию при геморрагическом васкулите у детей.

Задачи исследования.

1. Оценить состояние тромбоцитарного звена гемостаза, свертывающей системы крови и фибринолиза у больных с различными формами ГВ.

2. Определить роль антитромбина III в реализации микротромбоваскулита при этом заболевании.

3. Оценить клиническое значение фактора Виллебранда (ФВ), как "маркера" степени тяжести и распространенности поражения сосудов при различных формах ГВ у детей.

4. Разработать тактику контролируемой антитромботической терапии дезагрегантами и гепарином.

Научная новизна. Комплексное использование стандартизированных тестов позволило установить значительную активацию тромбоцитарного звена и свертывающей системы крови, коррелирующую с клиническими формами заболевания и тяжестью течения микротромбоваскулита.

Установлено, что у детей с ГВ, особенно, при присоединении абдоминального и почечного синдромов, снижается уровень основного физиологического антикоагулянта крови - антитромбина III (АТ III), что приводит к вторичному тромбофилическому состоянию и является причиной гепаринорезистентности у ряда больных.

Выявлено, что уровень ФВ отражает тяжесть и распространенность иммуннокомплексного поражения эндотелия сосудов, единственного места в организме, где вырабатывается этот белок.

Разработана тактика контролируемой антитромботической терапии ГВ дезагрегантами, гепарином, а при выраженных тромбозах - трансфузиями свежезамороженной плазмы под контролем микроагуляционного, гемолитат-агрегационного и паракоагуляционных тестов.

Практическая значимость работы. Состояние системы гемостаза у детей с ГВ целесообразно оценивать с помощью современных стандартизованных микротестов – микрокоагуляционного (МКТ), гемолизат-агрегационного (ГАТ), фактор XIIIa-зависимого лизиса. Показана важность определения основных параметров этих тестов для оценки тяжести течения микротромбоваскулита.

Клинические проявления микротромбоваскулита наряду со значительным снижением АТ III (ниже 60%) позволяют своевременно изменить тактику антитромботической терапии и подключить трансфузии свежезамороженной плазмы.

Показано, что динамическое определение уровня ФВ в крови отражает тяжесть течения микротромбоваскулита, что позволяет прогнозировать исходы заболевания.

Предложена тактика контролируемой антитромботической терапии дезагрегантами, гепарином и криоконсервированной плазмой на основе использования МКТ, ГАТ и паракоагуляционных тестов, проведение которых может быть осуществлено в условиях неспециализированных лабораторий.

Положения, выносимые на защиту.

1. Нарушения в системе гемостаза у больных ГВ протекают по типу синдрома множественного тромбирования микрососудов (МГМ-синдрома), который характеризуется наличием выраженной кожной геморрагической, сливной сыпи с образованием корочек, либо язвенно-некротических элементов, ярким абдоминальным синдромом, венозными тромбозами, а в наиболее тяжелых случаях – развитием острой почечной недостаточности. Этот синдром отличается от "классического" ДВС-синдрома такими кардинальными признаками, как отсутствие генерализованной кровоточивости, тромбоцитопении и коагулопатии потребления, значительно лучшим исходом.

2. Применение комплекса антитромботических средств – дезагрегантов, гепарина не оказывает заметного влияния на длительность иммунокомплексного процесса, но заметно влияет на тяжесть течения микротромбоваскулита, приводит к купированию абдоминального синдрома, "профилактирует", либо смягчает течение наиболее грозного – почечного синдрома и тем самым предопределяет исход заболевания.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на билейной научной сессии НИИМ (Новосибирск, 1985), на Втором Всероссийском съезде гематологов и трансфузиологов (Челябинск, 1986), на IV симпозиуме нефрологов-нефрологов социалистических стран (Москва,

1968), на научно-практической конференции молодых ученых (Новосибирск, 1987), на заседаниях кафедры педиатрии № I Новосибирского Ордена Трудового Красного Знамени медицинского института (1987) и общества педиатров (1988), результаты работы представлены на экспозицию ВДНХ СССР (1988).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе - 5 в центральной печати, 1 в иностранной.

Внедрение результатов.

Предложенные подходы к диагностике и контролируемому лечению геморрагического васкулита у детей в настоящее время широко используются в I, 8 и Областной больницах г. Новосибирска, в Областной детской больнице г. Омска, 20 городской больнице г. Красноярска, что подтверждено соответствующими актами внедрения. Основные положения диссертации используются при проведении практических занятий со студентами 4 курса педиатрического факультета, курсантами ФУВ, при чтении лекционного материала в Новосибирском медицинском институте, а также при подготовке врачей из различных городов СССР в Областной клинической больнице.

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы включает 125 советских и 72 иностранных авторов. Текст иллюстрирован 26 таблицами и 7 рисунками.

Материалы и методы исследования.

В основу работы положено исследование состояния системы гемостаза у 110 детей в возрасте от 3 до 14 лет с различными формами геморрагического васкулита. Клиническую характеристику больных проводили по классификации А.С.Калиниченко (1968). Из 110 обследованных у 27 (24,5%) диагностирована кожно-суставная форма ГВ, у 43 (39,1%) больных отмечено присоединение абдоминального, у 40 (36,4%) - почечного синдромов.

В работе проведено комплексное изучение состояния системы гемостаза с помощью следующих методов:

- подсчет количества тромбоцитов в камере по Фонио;
- гемолизат-агрегационный тест (ГАТ) по Л.З.Варкагану и

Б.Ф.Архипову (1980);

- определение ристоцици-агрегации тромбоцитов по А.С.Шитиковой (1975) в модификации Б.Ф.Архипова (1981);

- аутокоагуляционный тест (АКТ) по Berkarda et al. (1965) в модификации Л.З.Баркагану (1972) и микрокоагуляционный тест (МКТ) по Л.З.Баркагану (1980);
- протромбиновое время по Quick A.I. (1935);
- содержание антитромбина III (АТ III) по Abilgaard et al. (1970) в модификации К.М.Ешвевского (1979) и по индексу инактивации тромбина (ИИТ) в аутокоагуляционном тесте по Л.З.Баркагану (1978);
- определение уровня фактора Виллебранда (ФВ) по Weiss et al. (1973) в модификации О.А.Цыгулевой (1978);
- этаноловый тест по Godal et al. (1971);
- протамина-сульфатный тест по Latallo et al. (1971);
- количественное определение фибриногена по Р.А.Рутберг (1961);
- XIIa-калликреин зависимый лизис по Г.Ф.Ереминку и А.Г.Архинову, микрометод по Л.З.Баркагану и А.Н.Копылову (1981);
- количественное определение продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в крови по методу Nanniga, Guest (1967) и иммунологически с антисыворотками фирмы "Wellcome-test" (Англия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

I. Изменения в системе гемостаза при различных формах геморрагического васкулита у детей

Изменения в системе гемостаза при кожно-суставной форме геморрагического васкулита. Исследование тромбоцитарного звена гемостаза при этой форме ГВ показало следующее: количество тромбоцитов не отличалось от нормативных показателей, но уже при этой, несложной форме заболевания, отмечена гиперагрегация тромбоцитов по ГАТ - при индукции агрегации тромбоцитов в разведении гемолизата 10^{-6} обнаружен достоверный гиперагрегационный сдвиг (таблица I), что подтверждено исследованием АДФ-агрегации. Это свидетельствует об усиленной реакции "высвобождения" в кровоток тромбоцитарных факторов свертывания, которые в свою очередь обладают тромбогенным действием.

Важным является выявленный факт увеличения в 2,6 раза, по сравнению с нормой, уровня фактора Виллебранда, что свидетельствует о значительном и довольно распространенном поражении эндотелиальной выстилки сосудов при наиболее доброкачественной кожно-суставной форме ГВ (таблица 2).

При изучении свертывающей активности крови обнаружена тенденция к гиперкоагуляции - увеличение первых "запальных" доз тромбина (па-

Таблица I

Состояние системы гемостаза у больных различными формами геморрагического васкулита (X ± m)

Формы ГВ	Кол-во тромбоцитов 10 ⁹ /л	ГАТ, с: 10 ⁻²	Фибриноген, г/л	А ₂ , %	Параметры АКТ: МА, %	T ₂ , мин	ИИТ	VT, %	Ш, %	ХПн-зависимый лизис, мин.
1.	23,6±24,7	11,1±1,1	24,0±6,0	5,3±0,4	46,4±4,2	99,5±1,4	7,4±0,4	1,7±0,1	66,3 ±6,6	31,2±4,7
2.	313,5±13,3	9,5±0,5	22,4±2,1	4,1±0,4	73,2±4,5	103,7±0,5	7,4±0,4	1,6 ±0,03	60,0 ±4,0	34,4±3,5
3.	296,2±12,9	9,1±0,5	18,3±2,0	4,9±0,4	75,9±4,7	103,7±0,5	7,7±0,5	1,5±0,1	52,6 ±6,5	35,5±4,8
4.	276,0± 5,3	13,8±0,5	46,8±1,4	2,8±0,2	15,4±2,9	100,0±1,1	10,0±0,0	2,1±0,1	100,0 ± 2,0	10,2±0,9
P ₁₋₄	>0,05	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,05	<0,001	<0,01
P ₂₋₄	<0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P ₃₋₄	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01

Примечание: I - кожно-суставная форма

2 - с присоединением абдоминального синдрома

3 - с присоединением почечного синдрома

4 - норма

параметр A_2 аутокоагуляционного теста) при снижении показателя ИИГ в среднем до $1,7 \pm 0,1$ при норме $2,1 \pm 0,1$. В то же время образование максимальных порций тромбина (параметр МА) не отличалось от нормы.

Обращала на себя внимание значительная гиперфибриногенемия, почти в 2 раза превышающая норму ($p < 0,001$). Средний уровень анти-тромбина Ш составил $66,3 \pm 6,6\%$, при средне-нормативных показателях $100,0 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$).

Активация свертывающей системы крови в ответ на иммунокомплексное поражение сосудов у ряда больных может быть значительной и достигать степени тромбинемии. Так, положительная паракоагуляционная реакция (этаноловый тест) была обнаружена у 5 из 13 обследованных детей с кожно-суставной формой ГВ.

При исследовании фибринолитической активности крови была выявлена значительная депрессия ее у всех обследованных больных (см. табл. 1). Отсутствие активации фибринолиза подтверждено нормальными показателями ПДФ.

Кожный синдром у детей характеризовался выраженным полиморфизмом. У 57 (51,9%) больных наблюдалась пятнисто-папулезная сыпь без тенденции к слиянию, у 33 (30,0%) - сливная сыпь с некротическими корочками, у 18 (16,2%) - язвенно-некротические элементы на коже, у одного ребенка имела место буллезно-некротическая форма сыпи и у него же отмечались наибольшие сдвиги в системе гемостаза. Поражение суставов зарегистрировано у 87 (71,1%), отечность их - у большинства (86,2%) детей. Длительность пребывания больных в стационаре с данной формой ГВ составила 10-22 дня.

Таким образом, уже при "простой" форме ГВ, протекающей с наличием только кожного и суставного синдромов, отмечены нарушения во всех звеньях системы гемостаза, в связи с чем оправдано раннее проведение антиромботической терапии с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания - присоединения абдоминального и почечного синдромов.

Изменения в системе гемостаза при геморрагическом васкулите с абдоминальным синдромом. Состояние системы гемостаза изучено у 43 больных с абдоминальным синдромом. Результаты тестов исследования представлены в таблице 1, из которой видно, что количество тромбоцитов при этой форме ГВ повышено и в среднем составляло $313,6 \pm 13,3 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$).

Обнаружена выраженная гиперагрегация кровяных пластинок по параметрам ГАТ - при индукции как максимальными (10^{-2}), так и субпоро-

Содержание уровня фактора Виллебранда у больных
с различными формами геморрагического васкулита
($\bar{X} \pm m$)

Формы заболевания		p
1. Кожно-суставная	$273,3 \pm 28,0$	$<0,001$
2. С присоединением абдоминального синдрома	$207,1 \pm 23,9$	$<0,01$
3. С присоединением почечного синдрома	$232,8 \pm 24,1$	$<0,001$
4. Норма	$103,7 \pm 4,3$	

Примечание: уровни достоверной вероятности (p) указаны при сравнении показателей с нормой.

говыми (10^{-6}) дозами гемолизата эритроцитов, причем при индукции разведением 10^{-2} время агрегации менее II секунд было обнаружено у 13 из 17 больных, а при индукции разведением 10^{-6} - менее 40 секунд найдено у всех 17 обследованных. Гиперагрегационный сдвиг тромбоцитов отмечен и при индукции агрегации антибиотиком ристомицином ($p < 0,05$).

Уровень в крови фактора Виллебранда, определенный у 12 больных с этой формой ГВ, был в 2 раза выше нормы (таблица 2), причем, самые высокие его цифры обнаружены у детей с наличием язвенно-некротических элементов на коже, длительными рецидивирующими болями в животе.

При оценке коагуляционного звена гемостаза выявлено повышение образования (более, чем в 4 раза) первых доз тромбина (параметр A_2) и максимальной его активности (параметр МА). Уровень фибриногена был также повышен и в среднем составил $4,1 \pm 0,4$ г/л. Положительная реакция этанолового теста была обнаружена у 5 из 12 больных, что свидетельствовало о тромбинемии.

Уровень АТ III оказался еще более сниженным по сравнению с его содержанием у детей с кожно-суставной формой ГВ и в среднем составил $60,0 \pm 4,0$ % при норме $100,0 \pm 2,0$ % ($p < 0,001$).

Фибринолитическая активность крови, определенная у 9 больных с абдоминальной формой ГВ, была снижена в 3 раза по сравнению с нормативными показателями ($p < 0,001$), что свидетельствует о депрессии фибринолиза при этом заболевании. Этот факт подтвержден отсутствием повышения ПДФ в крови у этой группы обследованных.

Абдоминальный синдром зарегистрирован у 77 (70%) пациентов, при этом боли в животе отмечались у всех детей, тошнота и рвота - у 40 (36,4%), кишечное кровотечение у 18 (16,4%) больных. Срок пребывания их в стационаре составил 25-38 дней.

Таким образом, комплексное исследование системы гемостаза у больных геморрагическим васкулитом с присоединением абдоминального синдрома позволяет констатировать наличие еще более выраженного и распространенного микротромбоваскулита и тромбогенных сдвигов, чем у детей с кожно-суставной формой заболевания.

Изменения в системе гемостаза при геморрагическом васкулите с почечным синдромом. Состояние системы гемостаза изучено у 40 больных, у которых на фоне кожного, суставного и абдоминального синдромов присоединился почечный. Как видно из таблицы I, количество тромбоцитов у этих детей не отличалось от нормативных показателей. Агре-

гационная активность кровяных пластинок по параметрам ГАТ была стчетливо повышена - в 1,5 раза при индукции агрегации гемодиализом в разведении 10^{-2} и в 2,5 раза при индукции в разведении 10^{-6} ($p < 0,001$).

Факт системного поражения эндотелия сосудов подтвержден значительным повышением уровня ФВ, который в среднем составил $232,8 \pm 24,1\%$ при норме $103,7 \pm 4,3\%$ ($p < 0,001$), а у 3 больных с наиболее тяжелым течением ГВ уровень фактора был более 300%. В то же время повышенное содержание этого белка статистически не отличалось от такового при абдоминальной форме заболевания. Следует думать, что уровень ФВ наиболее чувствительно отражает остроту и распространенность сосудистых поражений на "высоте" клинических проявлений ГВ независимо от его формы.

При исследовании коагуляционной активности крови выявлен значительный гиперкоагуляционный сдвиг по всем параметрам АКТ (таблица I). Уровень фибриногена при данной форме ГВ был повышен в 1,7 раза и составлял $4,9 \pm 0,4$ г/л при норме $2,8 \pm 0,2$ г/л.

Необходимо отметить выраженное снижение антитромбиновой активности крови, индекс инактивации тромбина в среднем был равен $1,5 \pm 0,1$ при норме $2,1 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). При количественном определении АТ III уровень последнего составлял $52,6 \pm 6,5\%$ при норме $100,0 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$). Этот факт свидетельствует о том, что при почечной форме ГВ у ряда больных развивается вторичное тромбофилическое состояние, требующее немедленной антикоагулянтной терапии.

Положительная реакция этанолового теста была выявлена у 10 из 15 больных этой группы. Также как и при других формах ГВ, была обнаружена депрессия внутреннего (XIIa-зависимого) фибринолиза, показатель его в среднем составил $35,4 \pm 4,8$ мин. при норме $10,2 \pm 0,9$ мин. ($p < 0,01$).

Проведена сравнительная оценка изменений в системе гемостаза в зависимости от степени выраженности почечного синдрома - микрогематурии, макрогематурии и нефротического синдрома. Отмечено, что достоверной разницы между тремя этими проявлениями почечного синдрома по параметрам двух, наиболее кардинальных тестов - гемодиализ-агрегационного и аутокоагуляционного, не обнаружено ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных с наиболее тяжелой формой ГВ - с наличием почечного синдрома, выявлены значительные тромбогенные сдвиги во всех звеньях системы гемостаза, еще большие, чем при абдоминальной форме заболевания.

Всестороннее исследование этой системы у больных с различными формами ГВ, проведенное при помощи стандартизированных высокочувствительных тестов, показало наличие разнонаправленных сдвигов во всех ее звеньях - активацию тромбоцитов вплоть до циркуляции в кровотоке спонтанных агрегатов, гиперкоагуляцию вплоть до тромбинемии, сочетающуюся с депрессией фибринолиза. Эти сдвиги коррелировали с тяжестью клинических проявлений заболевания - наличием язвенно-некротических элементов на коже, абдоминальным и почечным синдромами.

Наиболее информативно степень иммунокомплексного повреждения сосудов отражало содержание в крови ФВ, уровень которого был значительно повышен при всех формах ГВ, но наиболее существенно (до 300%) - при ярких клинических проявлениях микротромбоваскулита.

Выявленные изменения в системе гемостаза при различных формах заболевания позволяют утверждать, что системное поражение иммунными комплексами приводит к синдрому множественного тромбирования микрососудов (МТМ-синдрому), подобному хроническому "гиперкоагуляционному" ДВС-синдрому, но по ряду характеристик, указанных выше, отличающемуся от "классического" ДВС-синдрома. Выделение нами МТМ-синдрома позволило разработать тактику комплексной антитромботической терапии, эффективность которой контролировалась динамикой клинической симптоматики и показаниями стандартизированных тестов.

П. Контролируемая антитромботическая терапия геморрагического васкулита у детей

Тактика терапии дезагрегантами. Лечение дезагрегантами проведено 27 детгч с различными формами ГВ. 10 больных получали дипиридамон из расчета 2-3 мг/кг массы тела в сутки. Изучение параметров ГАТ в динамике показало отсутствие какого-либо дезагрегационного эффекта ($p > 0,05$). Эти исследования подтверждают данные Э.С.Габриеляна, С.Э.Акопова (1985), В.С.Гуревич и соавт. (1986) о том, что дипиридамон, являясь "классическим" тромбоцитоактивным средством, в то же время оказывает наиболее мягкое действие на кровяные пластинки.

Учитывая это, 17 пациентам было проведено комплексное лечение дезагрегантами (дипиридамон + трентал - 8 детям, дипиридамон + индометацин - 7 и дипиридамон + пармидин - 2 больным). Результаты исследований, приведенные в таблице 3, показывают, что у всех 17 детей был получен достаточный дезагрегационный эффект ($p < 0,001$). Время агрегации тромбоцитов по данным ГАТ удлинилось более, чем в 2 раза

Таблица 3

Эффективность антитромботической терапии до- и на фоне сочетанного применения дезагрегантов и гепарина ($X \pm m$)

	Дезагреганты		Гепарин
	Параметры Гат, с 10^{-2}	Параметры Гат, с 10^{-6}	Параметр МА, %
1. До лечения	$8,9 \pm 0,6$	$19,5 \pm 2,1$	$103,8 \pm 0,6$
2. На фоне лечения	$17,9 \pm 2,1$	$42,8 \pm 5,3$	$85,6 \pm 1,5$
P_{1-2}	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание: суточная доза гепарина - 400-700 ед/кг массы тела.

при индукции как максимальной, так и субпороговой дозами гемолизата эритроцитов.

При лечении ГВ нами впервые использован дезагрегант нового поколения - ибустрин, любезно предоставленный для клинической апробации фирмой "Carla Erba" (Италия). Ввиду ограниченного количества препарата, терапия проведена только 4 больным (3 - с кожно-суставной формой и 1 - с присоединением абдоминального и почечного синдромов) в дозе 100 мг 3 раза в день. Время агрегации тромбоцитов по ГАТ удлинилось в 2 раза при индукции как максимальными, так и субпороговыми дозами гемолизата.

Таким образом, используя чувствительный и стандартизированный гемолизат-агрегационный тест, появилась принципиально новая возможность выявлять в широкой педиатрической практике как гиперагрегационные состояния тромбоцитов, имеющие место при всех формах ГВ, так и контролировать эффективность тромбоцитоактивных препаратов. Наши наблюдения показали, что надежные клиничко-лабораторные результаты дает не повышение дозы одного препарата, а сочетание двух дезагрегантов с различными точками фармакологического действия, либо использование дезагрегантов третьего поколения типа "ибустрин".

Контролируемое лечение гепарином. Лечение гепарином проведено 46 больным с различными формами ГВ. Эффективность гепаринотерапии оценивали по динамике клинических проявлений заболевания, а также по достижению нормо-, либо гипокоагуляционного эффекта по парамет-

рам ауто- или микрокоагуляционного тестов.

Результаты исследования показали, что гепарин в дозах 200-400 ед/кг массы тела в сутки не вызвал гипокоагуляцию ни у одного из 19 больных с различными формами ГВ. Отсутствие гипокоагуляции в ответ на столь широко распространенные дозы гепарина мы объясняем наличием в кровотоке больных субстанций, связывающих препарат и нейтрализующих его антикоагулянтное действие - фибриногена, С-реактивного белка, α_1 -кислого мукопротеина и других белков "острой фазы", а в наиболее тяжелых случаях и снижением АТ Ш.

При отсутствии эффекта дозы гепарина ступеннеобразно наращивали по 100 ед/кг/сутки. В дальнейшем средняя доза препарата составила $446,3 \pm 14,5$ ед/кг. При этих, каждый раз индивидуально подобранных дозах, гипокоагуляция была достигнута у 27 больных.

Тем не менее, у 4 детей даже назначение гепарина в высоких дозах, из расчета 600-700 ед/кг массы тела в сутки не вызвало гипокоагуляционного эффекта. У этих больных заболевание протекало наиболее тяжело - с наличием язвенно-некротических элементов сыпи на коже, рецидивирующим абдоминальным и почечным синдромами. Гепаринорезистентность была, главным образом, обусловлена значительным снижением уровня АТ Ш (до 60% и ниже).

Учитывая это, для достижения гипокоагуляции нами успешно при лечении ГВ были использованы трансфузии гепарина вместе со свежемороженой плазмой из расчета 10-15 мл/кг массы тела, что привело к отчетливому гипокоагуляционному эффекту и положительной клинической динамике у всех 4 больных. Отрицательных, либо побочных реакций после введения свежемороженой плазмы с гепарином мы не наблюдали.

Таким образом, рациональное использование антитромботических средств под контролем современных, высокочувствительных тестов позволило эффективно предотвращать рецидивирование кожного, купировать суставной и абдоминальный синдромы, "профилактировать" возникновение почечного синдрома. Благодаря разработанной тактике антитромботической терапии длительность пребывания больных в клинике сократилась с $37,9 \pm 4,7$ до $24,4 \pm 1,7$ дней. Экономическая эффективность от сокращения срока пребывания детей в стационаре составила 2378 рублей.

ВЫВОДЫ

1. Объективную оценку состояния системы гемостаза при ГВ у детей дают стандартизированные и высокочувствительные микротесты - гемолизат-агрегационный, микрокоагуляционный, определение уровня фактора Виллебранда и фактор ХПа-зависимый лизис.

2. При геморрагическом васкулите у детей имеют место разнонаправленные сдвиги во всех звеньях системы гемостаза - гиперагрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, депрессия фибринолиза, связанные с поражением стенки сосудов циркулирующими иммунными комплексами. Эти изменения коррелируют с тяжестью клинических проявлений заболевания и наиболее выражены у больных с абдоминальным и почечным синдромами.

3. При наиболее тяжелых формах ГВ - с наличием язвенно-некротических элементов на коже, тромбозов сосудов, с присоединением абдоминального и почечного синдромов отмечается значительная депрессия основного физиологического антикоагулянта крови - АТ Ш, что усугубляет тромбогенные сдвиги и объясняет неэффективность гепаринотерапии в этих случаях.

4. Установлено значительное повышение в крови больных уровня фактора Виллебранда, являющегося "маркером" тяжести и системности поражения эндотелия сосудов ЦИК. Уровень этого белка повышен при всех формах ГВ, но особенно высокое содержание его (300-400%) отмечено при присоединении абдоминального и почечного синдромов.

5. Активация тромбоцитов, вплоть до циркуляции в кровотоке спонтанных агрегатов, служит основанием для включения в терапию дезагрегантов.

6. Гиперкоагуляционные сдвиги, вплоть до тромбинемии, являются основанием для гепаринотерапии, которая особенно необходима при абдоминальном и почечном синдромах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Контроль за состоянием системы гемостаза при ГВ у детей целесообразно проводить с помощью комплекса высокочувствительных микротестов - гемолизат-агрегационного, микрокоагуляционного, определение Хагеман (ХПа) - зависимого фибринолиза, паракоагуляционных тестов - этанолового, протамин-сульфатного. Постановка этих методик возможна в условиях обычной, клинической лаборатории.

2. Учитывая наличие постоянной гиперагрегации при всех формах

ГВ, в комплекс антитромботической терапии следует включать дезагреганты (дипиридамол, трентал, индометацин). Контроль за действием этих препаратов рекомендуется проводить по параметрам ГАТ. При этом исходное время агрегации тромбоцитов должно быть удлинено в 1,5–2 раза. При отсутствии эффекта от одного препарата следует не увеличивать дозу, а назначать два препарата, которые по механизму действия дополняют друг друга. Наилучший эффект дает сочетание дипиридамола с тренталом, при этом геморрагических осложнений не отмечается. Лечение курантилом должно проводиться длительно (3–6 месяцев) в амбулаторных условиях, причем проведение лабораторного контроля не требуется.

3. Антикоагуляционная терапия гепарином показана при наличии язвенно-некротических элементов на коже, венозных тромбозов, присоединения абдоминального и почечного синдромов. Малые и средние дозы гепарина (от 100 до 300 ед/кг массы тела в сутки) не оказывают какого-либо антикоагулянтного эффекта в связи с наличием в кровотоке белков "острой фазы", снижением уровня антитромбина Ш. Гепарин в суточной дозе 400–600 ед/кг массы тела дает надежный клинический эффект. При наиболее тяжелых формах заболевания (с язвенно-некротическими элементами на коже, абдоминальным и почечным синдромами) даже эти дозы не приводят к гипокоагуляции в связи с полным потреблением АТ Ш. Поэтому в этих случаях гепарин следует сочетать с капельными инфузиями свежемороженой плазмы (10–15 мл/кг массы тела), как источника АТ Ш и плазминогена.

4. Определение уровня фактора Виллебранда отражает степень повреждения эндотелия сосудов – единственного места в организме, где вырабатывается этот белок, а также тяжесть течения микротромбоваскулята.

5. Комплексная, контролируемая антитромботическая терапия, включающая дезагреганты, гепарин не оказывает существенного влияния на длительность иммунокомплексного поражения сосудов, но в то же время значительно смягчает тяжесть и укорачивает длительность течения микротромбоваскулята, предотвращает развитие острой почечной недостаточности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Баркаган Л.З., Анмут С.Я. Новые данные о механизмах и способах устранения нарушений гемостаза при геморрагическом васкулите у детей. //Педиатрия. - 1980. - № 7. - с. 43-46.
2. Копылов А.Н., Баркаган Л.З., Анмут С.Я. Диагностика нарушений фибринолиза при геморрагическом васкулите у детей. //Теоретические и практические вопросы профилактики, диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний Сибири и Дальнего Востока: Тезисы докладов I конференции молодых ученых СО АМН СССР. - Новосибирск. - 1983. - с. 62-63.
3. Марамзина Л.В., Анмут С.Я., Рожкова Л.Е. Активность фактора Виллебранда при иммунокомплексных и аллергических васкулитах у детей. //В кн.: Тезисы докладов научно-исследовательских работ студентов и молодых ученых, посвященные 50-летию НГМИ. - Новосибирск. - 1985. - с. 104-105.
4. Анмут С.Я., Баркаган Л.З. Показания гемолизат-агрегационного теста при геморрагическом васкулите у детей. //50 лет НГМИ: Тезисы юбилейной научной сессии. - Новосибирск. - 1985. - с. 82-84.
5. Баркаган Л.З., Марамзина Л.В., Архипов Б.Ф., Анмут С.Я. Контролируемая антиагрегационная терапия системных микротромбоваскулитов у детей. //В кн.: Второй Всероссийский съезд гематологов и трансфузиологов. - Челябинск. - 1986. - с. 366-367.
6. Баркаган Л.З., Серебряный В.Л., Анмут С.Я., Бандаевская Н.Г., Мовчан Е.А. Агрегационная активность тромбоцитов и фактор Виллебранда при иммунных нефропатиях у детей. //Проблемы детской нефрологии: Тезисы докладов IV симпозиума педиатров-нефрологов социалистических стран. - Москва. - 1986. - с. 107-108.
7. Анмут С.Я., Баркаган Л.З. Контролируемая антиагрегационная терапия при геморрагическом васкулите у детей. //Ревматология. - 1986. - № 4. - с. 22-24.
8. Баркаган Л.З., Анмут С.Я., Марамзина Л.В., Бандаевская Н.Г., Рожкова Л.Е. Фактор Виллебранда - маркер повреждения сосудов при геморрагическом васкулите у детей. //Педиатрия. - 1987. - № 2. - с. 34-37.
9. Barckagan L.Z., Serebruanu V.L., Anmut S.Ya., Bandyayevskaya N.G., Movchan E.A. Aggregative activity of platelets and factor von Willebrand in immune nephropathies in children. // Intern. J. of Pediatr. Nephrology. - 1987. - v.8. - N.2. - p.II7.

МН 12647 г Новосибирск, Тел ИИИТБ, серия # 1296,
тпр 100, 1988 г