

НОВОСИБИРСКИЙ 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)

Д и с с е р т а ц и я
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Новосибирск - 1983

О Г Л А В Л Е Н И Е

	стр.
В В Е Д Е Н И Е	4
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА У ДЕТЕЙ (обзор литературы)	10
I.1. Геморрагический васкулит – иммунокомплексное заболевание	10
I.2. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза при геморрагическом васкулите у детей	13
I.3. Изменения в гемокоагуляции и антитромбиновой активности крови при геморрагическом васкулите у детей	16
I.4. Состояние фибринолиза при геморрагическом васкулите	20
I.5. Современные подходы к коррекции нарушений гемостаза при геморрагическом васкулите у детей	23
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных	28
2.2. Методы исследования системы гемостаза	36
ГЛАВА 3. ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА У ДЕТЕЙ	43
3.1. Изменения в системе гемостаза при кожно-суставной форме геморрагического васкулита	43
3.2. Изменения в системе гемостаза при геморрагическом васкулите с присоединением абдоминального синдрома	51

3.3.Изменения в системе гемостаза при геморрагическом васкулите с присоединением почечного синдрома	62
ГЛАВА 4. КОНТРОЛИРУЕМАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА У ДЕТЕЙ	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
ЛИТЕРАТУРА	102

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АДФ	- аденозиндифосфат
АКТ	- аутокоагуляционный тест
АТ Ш	- антитромбин Ш
ГАТ	- гемолизат-агрегационный тест
ГВ	- геморрагический васкулит
МКТ	- микрокоагуляционный тест
МТМ-синдром	- синдром множественного тромбирования микрососудов
ПДФ	- продукты деградации фибриногена
ПСТ	- протамин-сульфатный тест
ФВ	- фактор Виллебранда
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ЭТ	- этаноловый тест

В В Е Д Е Н И Е

Актуальность темы

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейн-Геноха) – часто встречающееся в педиатрической практике заболевание с преимущественным поражением сосудов кожи, суставов, брыжейки 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 (77, 26).

Поражение эндотелия сосудов сопровождается закономерной активацией всех звеньев системы гемостаза, однако, данные о состоянии тромбоцитарного звена, гемокоагуляции и фибринолиза при ГВ у детей 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 зуглобулиновыми 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, нестандартизованных 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, гемолizat-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 системы гемостаза, причем, в некоторых руководствах и справочниках еще до настоящего времени встречаются рекомендации по применению ингибиторов фибринолиза (эделон-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 (II2, I84).

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 микрокоагуляционного, гемолизат-агрегационного и паракоагуляционных тестов.

Практическая значимость работы

Состояние системы гемостаза у детей с ГВ целесообразно оценивать с помощью современных стандартизированных 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

I. Нарушения в системе гемостаза у больных ГВ протекают по типу синдрома множественного тромбирования микрососудов (МТМ-синдрома), который характеризуется выраженной кожной геморрагической, сливной сыпью с образованием корочек, либо наличием 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, тромбоцитоза 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 юбилейной научной сессии НГМИ (Новосибирск, 1985), на Втором Всероссийском съезде гематологов и трансфузиологов (Челябинск, 1986), на IV симпозиуме педиатров-нефрологов социалистических стран (Москва, 1986), 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, I - в иностранной.

Внедрение результатов

Предложенные подходы к диагностике и контролируемому лечению ГВ у детей в настоящее время широко используются в I, 8 и Областной клинической больницах г. Новосибирска, в Областной детской больнице г. Омска, 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.

Г Л А В А I

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ
ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА У ДЕТЕЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

I.I. Геморрагический васкулит — иммунокомплексное заболевание

Последние годы ознаменовались расшифровкой некоторых сторон патогенеза целой группы заболеваний, в основе которых лежит системное повреждение тканей иммунными комплексами. "Классическим" примером иммунокомплексной патологии является ГВ, характеризующийся полиморфными кожными высыпаниями, поражением суставов, клубочкового аппарата почек, а также микрососудов кишечника, легких, мозга, сердца и других органов (81, 77, 26, 144, 164, 167).

Как известно, развитию ГВ предшествует период более или менее длительной сенсибилизации организма антигенами микробного, лекарственного происхождения, пищевыми продуктами с высокой степенью антигенности, вакцинами и другими факторами (61, 62, 105, 86, 117, 36, 169). Последующее появление в крови и тканях иммунных комплексов является закономерным отражением иммунной защиты, свойственной любому патологическому процессу. Однако, при ГВ эти комплексы в силу ряда причин не подвергаются вторичному растворению и своевременно не ликвидируются, в результате чего развивается патологический процесс (76, 83, 32, 145, 157, 160).

Длительная циркуляция в крови образующихся иммунных комплексов, их отложение в тканях сопровождается повреждением прежде всего сосудов, выраженность которого зависит от многих фак-

торов: от размеров белковых депозитов, активности комплемента, степени распада нейтрофилов, выделяющих протеолитические ферменты, от интенсивности локального гемостаза, обусловленного вазоконстрикцией и взаимодействием тромбоцитов с обнажившейся коллагеновой подложкой (12, 23, 33, 95, 70, 195).

У больных с геморрагическим васкулитом, протекающим с поражением почек, обнаруживаются наиболее значительные сдвиги в иммунологическом статусе, что подтверждает ведущую роль иммунных механизмов в патогенезе капилляротоксического нефрита (11, 43, 99, 118, 82, 178). Не менее отчетливое повышение уровня ЦИК в сыворотке крови отмечено у детей с кожной и кожно-суставной формами заболевания, причем нередко этот показатель превышает таковой у больных с абдоминальным и почечным синдромами (49, 78, 189, 129). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) могут также фиксироваться на клетках крови, оказывая повреждающее действие, в последующем развитие иммунных цитопений и воспалительных реакций в тканях.

Имеющиеся в литературе данные о роли различных классов иммуноглобулинов в патогенезе ГВ более малочисленны и противоречивы. Так, большинством исследователей, использовавших современные иммунологические методы диагностики, констатируется повышение в крови иммуноглобулинов класса А (24, 16, 132, 194, 148, 187, 191, 152). Однако, другие авторы отмечают повышенный уровень иммуноглобулина G, при нормальном содержании в крови остальных классов иммуноглобулинов (1).

Ряд исследователей отчетливо отмечает увеличение уровня отдельных иммуноглобулинов в зависимости от формы ГВ: иммуноглобулина А при кожно-суставной и абдоминальной формах заболевания и иммуноглобулина G - при поражении почек (91, 17).

Однако в целом, активное участие различных классов иммуноглобулинов в повреждающем воздействии на стенки сосудов ни у кого не вызывает сомнения, что подтверждается наличием депозитов в субэндотелии сосудистой стенки.

В результате иммунопатологических реакций в микрососудах различных органов развивается процесс тромбообразования, сопровождающийся нарушением общего и местного метаболизма, расстройством гемодинамики, гипоксией и деструкцией тканей (107, 97, 45, 113, 21, 154, 171). Синдром множественного внутрисосудистого микротромбирования сочетается с выраженным (более или менее) свертыванием крови, что обусловлено поступлением в кровоток активаторов гемокоагуляции из поврежденных сосудов и тканей.

Микротромбообразование в значительной степени определяет тяжесть и исход заболевания. Особую опасность представляет блокада микроциркуляции в почках, протекающая либо по типу острой почечной недостаточности, либо быстро прогрессирующего гломерулонефрита (35, 121, 31, 28, 138, 197, 155, 145, 175, 172, 173, 188, 174).

Таким образом, геморрагический васкулит является ярким примером иммунокомплексной патологии, в патогенезе которого одно из центральных мест занимает внутрисосудистое микротромбообразование, а в ряде случаев и диссеминированное свертывание крови. Сложность взаимоотношения иммунных комплексов с различными звеньями системы гемостаза обуславливает необходимость всестороннего изучения этих патологических процессов. Ниже приводятся современные данные об основных сдвигах в системе гемостаза при ГВ, а также ряд спорных вопросов, которые нуждаются в дальнейшей разработке с помощью новой методологии, ос-

нованной на использовании микроколичеств капиллярной крови и отражающей состояние всех параметров этой системы.

1.2. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза при геморрагическом васкулите у детей

Кровяным пластинкам принадлежит ведущая роль в осуществлении микроциркуляторного гемостаза, поэтому по динамике их содержания в крови можно судить о реактивности организма при ГВ. Однако данные об этом в литературе весьма разноречивы. Одни авторы (98, 112) считают, что число тромбоцитов при ГВ может быть различным, то есть нормальным, повышенным или пониженным. Преимущественное усиление тромбопластической активности крови и тромбоцитов отмечены М.А.Моргуновой (1978), Saulsbury F.T., Kesler P.W. (1983). В то же время В.К.Волкославская (1971) указывает, что для этого заболевания характерна тромбоцитопения. Аналогичные данные приводит С.Г.Соколинская (1971), выявившая ее у 53 % детей с ГВ.

Более детальные исследования провела В.А.Зубова (1970), которая обнаружила снижение количества зрелых и повышение юных, старых и дегенеративных форм тромбоцитов. Отдельные авторы (46) отмечают, что в активную фазу заболевания имеет место увеличение числа тромбоцитов, однако по мере нарастания тяжести состояния происходит снижение числа кровяных пластинок. Имеются сведения о неизменном количестве пластинок при ГВ (106).

Большое место в литературе, посвященной ГВ, занимают исследования функционального состояния тромбоцитов, причем сведения по этому вопросу также довольно противоречивы. Как известно, в условиях физиологии циркулирующие в крови тромбоци-

ты не прилипают друг к другу и к нормальному эндотелию, но при патологических состояниях они высвобождают ряд субстанций — аденозиндифосфат (АДФ), тромбоксан A_2 , которые вызывают их агрегацию (119, 170).

По данным Т.И.Козарезовой и соавт. (1980) практически у всех больных с манифестными проявлениями ГВ обнаруживается повышение агрегации тромбоцитов на адреналин и АДФ. В последующем, по мере стихания воспалительного процесса, этот показатель нормализуется. А.В.Федоров (1979) выявил, что у большинства больных способность тромбоцитов к агрегации резко снижена, что сочетается с удлинением времени ретракции кровяного сгустка. По мере ликвидации геморрагических проявлений, на фоне лечения оба этих показателя постепенно нормализуются, однако при рецидивировании ГВ они вновь могут быть нарушенными и на более длительное время.

Л.Г.Федорова и Н.Н.Краснощекова (1975) изучали динамику функциональной активности тромбоцитов в зависимости от формы и тяжести заболевания у больных детей. Установлено, что в остром периоде заболевания агрегация тромбоцитов была снижена, а адгезивная способность оставалась нормальной, однако при рецидивирующем течении заболевания последняя снижалась, в то время, как агрегация тромбоцитов не изменялась. Однако, позднее Л.Г.Федорова (1983) обнаружила отчетливое снижение АДФ-агрегации, практически при всех формах ГВ, а адгезии к стеклу лишь при кожно-суставных и абдоминальных формах этого заболевания.

Существует также мнение, что тромбоцитоз и повышение функциональной активности пластинок могут быть предвестниками усиления геморрагических проявлений и ухудшения общего состояния,

хотя и не у всех пациентов (182). Однако, это предположение еще нуждается в более серьезных доказательствах.

В 1980 году Л.З.Баркаган и Б.Ф.Архипов, используя разработанный ими высокочувствительный гемоллизат-агрегационный тест (ГАТ), выявили, что у больных ГВ имеет место повышение чувствительности тромбоцитов к агрегирующим агентам и увеличение содержания пластиночного фактора - 4 (ПФ - 4) в плазме вследствие внутрисосудистой агрегации и усиленной реакции высвобождения. Позднее также была отмечена выраженная активация тромбоцитарного звена гемостаза - циркуляция в кровотоке лабильизированных пластинок и их ускоренная агрегация, что значительно ухудшает реологические свойства крови в зоне микроциркуляции, способствуя ишемизации органов и тканей при этом заболевании (9).

Таким образом, количественные и качественные сдвиги в тромбоцитарном звене гемостаза выявляются в течение всего периода развернутых проявлений геморрагического васкулита. Они могут быть незначительными или выраженными, транзиторными или рецидивирующими и в определенной мере свидетельствуют о тяжести заболевания. Однако, состояние тромбоцитарного звена гемостаза при ГВ изучено еще недостаточно полно, поэтому необходимо расширение существующих представлений об участии его в патогенезе заболевания.

1.3. Изменения в гемокоагуляции и антитромбиновой активности крови при геморрагическом васкулите у детей

За последние годы изменился взгляд на многие стороны гемокоагуляции при ГВ у детей, однако большинство работ по этой проблеме носит весьма противоречивый характер. Так, многие исследователи отметили, что в разгар заболевания имеет место значительная гиперкоагуляция, о чем свидетельствует укорочение времени свертывания цельной крови и времени рекальцификации плазмы, а при стихании активности процесса обнаруживается снижение общего потенциала свертывания крови до нормальных значений здоровых детей (41, 88, 44, 57, 92, 69, 56, 135).

Тенденция к гиперкоагуляции чаще наблюдается при хроническом и рецидивирующем течении ГВ, а также при поражении почек (50, 101). Однако Н.В.Потанин (1967) у части детей даже в разгар заболевания обнаруживал постоянную, хотя и умеренную, гипокоагуляцию по повышению протромбинового времени крови. Некоторые авторы пишут о фазности нарушений в системе гемостаза при ГВ, то есть о развитии тромбогеморрагического синдрома (71, 72, 73, 116, 74, 87, 179).

К.И.Пшеничная (1978) и А.В.Папаян, Н.П.Шабалов (1982) выделяют три степени активности патологического процесса в зависимости от доминирования кожных, суставных, абдоминальных или почечных проявлений. У больных с наибольшей степенью активности отмечена выраженная гиперкоагуляция, что документируется укорочением времени свертывания цельной крови, времени рекальцификации плазмы, повышением активности факторов XII, XIII, VII, V, повышением фибринолитической активности цельной крови.

Подобный вывод согласуется с данными Holmberg L., Nilsson J.M. (1974).

Интересные данные приводят Dalens B. et al. (1983), обнаружившие отчетливое снижение уровня фибринстабилизирующего фактора в разгар заболевания и его увеличение в период выздоровления. Авторы рекомендуют определять активность этого фактора у всех больных, так как это может помочь в диагностике ГВ, при наблюдении за динамикой клинических проявлений, прогнозировании исхода заболевания, при оценке риска осложнений.

До недавнего времени оставался практически неосвещенным вопрос о содержании фактора Виллебранда (ФВ) в плазме у больных ГВ. Как известно, этот прокоагулянт является важнейшим плазменным кофактором тромбогенных свойств тромбоцитов и "маркером" повреждения эндотелия сосудов - единственного места в организме, где происходит синтез этого белка. Количественная оценка ФВ в плазме начала проводиться лишь в последние годы (114). Установлено, что уровень ФВ у больных ГВ резко повышен и составляет в среднем $232,6 \pm 12,2 \%$ (при норме $103,7 \pm 4,3\%$).

Наиболее высокий уровень этого фактора обнаруживается при тяжелом течении заболевания. Так, при абдоминально-почечном синдроме, наличии тромботических и язвенно-некротических процессов он достигает 300-450 % от нормы и сохраняется на таком уровне в течение всего острого периода (66, 9). Поэтому нормализация уровня ФВ является важнейшим показателем истинного прекращения васкулита, то есть полного клинико-лабораторного выздоровления, что особенно важно при ведении больных с рецидивирующими, почечными формами геморрагического васкулита. Следовательно, количественное определение ФВ имеет важное прогностическое и диагностическое значение (186).

Поддержание жидкого состояния крови и предупреждение тромбообразования в значительной степени зависит от содержания физиологических антикоагулянтов, наиболее мощным представителем которых является антитромбин III (59, 180, 141). На его долю приходится более 80 % всей антикоагулянтной активности крови. Установлено, что антитромбин III (АТ III) действует в комплексе с гепарином и инактивирует факторы XIIIa, XIa, IXa, VIIa, тромбин (2, 22, 115, 126, 127, 142, 165, 185).

При оценке суммарной активности антитромбинов крови по индексу инактивации тромбина (ИИТ), в первую очередь АТ III (7) было отмечено закономерное и весьма выраженное снижение активности прогрессивных антитромбинов в плазме у большинства больных с ГВ (54). Наиболее значительная депрессия АТ III (ИИТ ниже 1,5) наблюдалась при абдоминальных и почечных формах заболевания. Установлено, что у этих больных плазма обладает повышенной гепаринорезистентностью, что обусловлено как снижением уровня антитромбина III, так и повышением в крови белков острой фазы, связывающих гепарин (которые редко учитываются в клинической практике) (18, 15, 131). В исследованиях К.М. Бишевского (1984) также показано, что при абдоминальной и почечной формах болезни отмечается значительное снижение показателей АТ III (ниже 75 %), причем степень нарушений соответствует тяжести заболевания. В то же время у больных с кожно-суставной формой ГВ уровень АТ III соответствует норме.

Согласно современным данным в патогенезе ГВ важную роль играет процесс множественного тромбирования микрососудов (МТМ), напоминающего синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания - ДВС-синдром (89, 75, 11, 63, 20, 55, 167).

Однако, при более детальном рассмотрении этого процесса было выявлено, что между ними имеются важные для клиники различия.

Нарушения в системе гемокоагуляции при ГВ носят характер локальной и длительной гиперкоагуляции, когда нарушена кинетика образования и инактивации тромбина, повышена антикоагулянтная и фибринолитическая активность. Временные сдвиги в сторону гипокоагуляции могут быть объяснены потреблением факторов свертывания в процессе внутрисосудистого свертывания. Множественный микротромбоваскулит отличается от ДВС-синдрома очаговостью, пристеночностью процесса свертывания, преобладанием гиперкоагуляционных сдвигов, редкостью выраженных признаков коагулопатии и тромбоцитопении потребления.

Как показывает многолетний опыт ведения больных с ГВ, различного рода нарушения в свертывающей системе крови во многом определяют особенности течения, характер и частоту осложнений, а также исходы при геморрагическом васкулите, делая подчас неэффективной его патогенетическую терапию.

Следовательно, значительная гиперкоагуляция и ИТМ при ГВ объясняются снижением АТ III, что способствует дальнейшему прогрессированию патологического процесса и объясняет неэффективность гепаринотерапии. Определенную роль играет снижение уровня и функциональной активности содержания эндогенного гепарина, что усиливает коагуляцию, поддерживая срывы в системе гемостаза (124).

Таким образом, анализ литературных данных о состоянии свертывающей и противосвертывающей систем крови при ГВ свидетельствует о том, что несмотря на повышенный интерес к этой проблеме многие вопросы остаются мало изученными, фрагментарными, либо

противоречивыми. Представляется чрезвычайно перспективным по-
лучить новые данные, а это позволит расширить представление о
патогенезе тромбогенных сдвигов, их роли в развитии и тече-
нии заболевания, внедрить новые, эффективные программы лече-
ния.

I.4. Состояние фибринолиза при геморрагическом васкулите

Менее изучено состояние фибринолитической системы при ГВ.
В основном отмечено повышение уровня продуктов деградации фиб-
риногена (ПДФ) в моче и в плазме больных (125, 15, 80).

Chiappo G.F. и соавт. (1978) рассматривают повышение содер-
жания ПДФ не только как показатель активности фибринолиза в
почках, но и как информативный, диагностический и благоприятный
прогностический признак.

Фибринолиз – сложный процесс, основанный на взаимодействии
плазменных компонентов, форменных элементов крови. Согласно
современным представлениям, высокая тромбогенная активность
при ГВ поддерживается истощением компонентов фибринолитической
системы в кровотоке ребенка (89, 75). Рядом фундаментальных
исследований было доказано, что на начальных этапах процессов
тромбообразования или диссеминированного свертывания крови
различного генеза происходит интенсивное связывание плазмино-
гена фибрином. Кроме этого, активаторы фибринолиза, поступаю-
щие из эндотелия сосудов, быстро трансформируют плазминоген
в плазмин, а последний интенсивно элиминируется из кровотока
(190).

При ГВ в результате множественного пристеночного микро-

тромбообразования быстро снижается содержание плазминогена в крови, о чем свидетельствует удлинение времени лизиса эуглобулиновой фракции. Формирующиеся на таком фоне микротромбы лишены плазминогена и становятся устойчивыми к действию фибринолитиков. Быстрое истощение при ГВ фибринолитических запасов крови приводит к тому, что в течение почти всего периода заболевания не выявляются признаки активного фибринолиза и не обнаруживается значительного повышения ПДФ в плазме (123, 51, 140).

Наиболее мощные и быстро развивающиеся изменения в системе гемостаза наблюдаются при "молниеносной" форме геморрагического васкулита, когда состояние больного прогрессивно ухудшается, по всему телу распространяются массивные, подкожные кровоизлияния, возникают обширные некрозы кожи, развивается острый гломерулонефрит (122, 108, 4). При этой форме заболевания возможно не только снижение, но и полное исчезновение из крови фибриногена, то есть развитие ДВС-синдрома.

В ходе многочисленных исследований было установлено, что при ГВ происходит стойкая активация калликреин-кининовой системы, приводящая к резкому снижению уровня прекалликреина (12, 90, 37, 53, 38, 40). Активация кининов при ГВ может являться отражением общего повышения активности протеолитических систем при данном заболевании. В процессе лечения отмечается достоверное повышение общей протеолитической активности сыворотки и уровня "контактного" прекалликреина плазмы.

У детей, больных ГВ без поражения почек, развивающаяся гипокоагуляция может быть вызвана защитной реакцией противосвертывающей системы на повреждение сосудов иммунными комплексами и выходом в кровь тромбопластических факторов, а также

стазом мелких сосудов из-за разрастания эндотелия сосудистой стенки (3), причем фибринолитическая активность крови четко коррелируется с активностью основного процесса (150).

При развитии гломерулонефрита все изменения системы гемостаза становятся более выраженными. Уменьшается концентрация основного ингибитора тромбина - антитромбина III, снижается уровень фибриногена, что может быть результатом как его потребления, так и увеличения организации комплексов с гепарином. Снижение ферментативного фибринолиза связано с увеличением уровня антиплазминов в результате повышения в крови больных ГВ уровня \mathcal{L}_2 -макроглобулина, а также со снижением количества плазминогена.

Таким образом, присоединение повреждения почек при ГВ влечет за собой не просто увеличение количества пораженных сосудов, оно создает качественно новое состояние, при котором почки играют важную роль в образовании и выделении факторов свертывания крови и фибринолиза (80, 134, 136), а это указывает на необходимость своевременного начала в лечении.

I.5. Современные подходы к коррекции нарушений гемостаза при геморрагическом васкулите у детей

Как было представлено выше, ГВ относится к "классическим" иммунокомплексным заболеваниям, в основе которых лежит повреждение стенки сосудов иммунными комплексами и активированными компонентами системы комплемента. При этом особую опасность представляет поражение почек с возможным развитием быстро прогрессирующего гломерулонефрита, с трансформацией в острую или хроническую почечную недостаточность (79, 84). Частота ее, по данным различных авторов составляет от 1,5 до 7 % (35, 46, 184, 166, 130, 191).

Эти данные показывают необходимость углубленной разработки активных, патогенетических методов лечения всех форм ГВ. Предлагаемая в 50-60 годах терапия антигистаминными средствами, препаратами кальция, витаминами в качестве основного патогенетического лечения оказалась не только малоэффективной, но и очень часто приносила вред больным (75, 12).

Чрезвычайную опасность представляет применение ингибиторов фибринолиза, в частности, эpsilon-аминокапроновой кислоты. Этот препарат, ингибируя фибринолиз, в том числе активность урокиназы в почках, приводит к полному "срыву" антитромботических свойств крови, генерализованным тромбозам, острой почечной недостаточности, гибели больных (75, 46, 13, 39). Как неудивительно, но факт, что в таких книгах, изданных большим тиражом, как "Неотложная помощь в педиатрии" под редакцией В.М. Сидельникова (1976), имеются рекомендации по применению epsilon-аминокапроновой кислоты при ГВ. Несостоятельны в этом плане и рекомендации А.В. Суворовой и соавт. (1986) о применении ингиби-

торов фибринолиза (трасилола, контрикала) при абдоминальной форме ГВ.

Спорным является вопрос о целесообразности использования глюкокортикоидных гормонов, хотя рекомендации по применению их при ГВ имеются во многих работах (48, 67, 92, 46). Но следует обратить внимание на фундаментальные исследования А.В.Харитоновой, которая в 1976 году на IV Всероссийском съезде детских врачей доложила, что глюкокортикоидные гормоны не исключают поражения почек, не укорачивают длительность процесса. В литературе имеется достаточное количество работ, показывающих, что глюкокортикоиды активируют свертывающую систему крови, активируют тромбоциты, угнетают фибринолиз, то есть способствуют тромбогенным сдвигам в системе гемостаза (100, 75, 80, 15, 110).

К тому же эти препараты в средних терапевтических дозах не оказывают влияния на образование, скорость выведения, а главное на патологическое действие ЦИК и активированного компонента (77, 26). Эффект обнаруживается лишь при использовании сверхбольших доз (700-1000 мг в сутки) глюкокортикоидов. Наблюдения, проведенные Л.З.Баркаганом и Б.Ф.Архиповым (1980), полностью совпадают с исследованиями А.В.Харитоновой (1976), свидетельствующие о том, что преднизолон и его аналоги практически не уменьшают выраженность основных клинических синдромов ГВ, не предотвращают поражения почек, не укорачивают длительность течения заболевания.

Анализируя данные обширной литературы последних 10 лет, посвященной иммунокомплексной патологии, следует сделать заключение, что до настоящего времени отсутствуют надежные и эффективные методы выведения ЦИК из организма (26, 184, 138,

130). Единственную надежду можно возложить на плазмаферез, эффективность которого только начинает изучаться. Но уже сейчас имеются сообщения о том, что в ряде случаев он бывает высокоэффективным, а у некоторых больных вызывает обострения в связи с тем, что при плазмаферезе из межтканевых пространств в кровоток вновь поступают патологические ЦИК, которые повреждают эндотелий кровеносных сосудов (27).

Учитывая, что в результате МТМ-синдрома при ГВ развиваются тяжелые осложнения, в литературе имеется достаточно рекомендаций о включении в базисную терапию антитромботических средств (74, 89, 113, 15, 146). Антитромботическая терапия при лечении ГВ применяется в настоящее время довольно широко, однако до сих пор некоторые важные аспекты ее проведения не изучены. Так, в имеющейся литературе не отражены четкие показания к назначению антикоагулянтов, дезагрегантов в зависимости от клинических форм ГВ, исходного состояния системы гемостаза; отсутствуют рекомендации по выбору адаптированных методик для контроля за достаточностью доз антитромботических препаратов, что затрудняет оценку воздействия этих средств на систему гемостаза; не определены сроки применения дезагрегантов и гепарина; не определены конкретные показания к назначению эпсилон-аминокапроновой кислоты и других ингибиторов фибринолиза.

В настоящее время имеется достаточно сведений об эффективности гепаринотерапии при ГВ у детей (89, 92, 113, 85, 46). Гепарин назначают с целью прекращения внутрисосудистого свертывания, восстановления микроциркуляции, он оказывает противовоспалительное, фибринолитическое действие (64).

Однако сведения о дозах и длительности введения этого ан-

тикоагулянта довольно разноречивы. Одни авторы (122, 57, 74) рекомендуют введение гепарина в дозе 150–200 ЕД на 1 кг массы тела в сутки, большинство же исследователей определяют среднюю суточную дозу в 250–600 ЕД и более на 1 кг массы тела (75, 96, 85, 51, 15, 110). Терапия с включением гепарина прекращает внутрисосудистое свертывание, предупреждает вовлечение в процесс почек, сокращает срок пребывания больных в стационаре. Длительность применения гепарина определяется положительной динамикой клинических проявлений ГВ и степенью восстановления нарушений гемостаза (46).

По данным Machoreich R., Aranyi P. (1978), Bauer P.I. et al. (1983) начальные, небольшие дозы гепарина вместе с АТ Ш фиксируются на мембранах клетки эндотелия сосудов и препятствуют пристеночному свертыванию крови. При тяжелом течении ГВ, выраженном тромботическом процессе происходит снижение уровня АТ Ш, коррекция которого обеспечивается внутривенным введением свежезамороженной плазмы из расчета 10–15 мл на 1 кг массы тела (30, 14, 8, 54). Только таким образом преодолевается гепарино-резистентность (196, 158, 162).

В последнее время были получены данные о наличии у больных ГВ гиперагрегации и циркуляции в кровотоке активированных тромбоцитов, что играет значительную роль в реализации тромбирования микрососудов (11, 51, 182). В связи с этим в базисную терапию заболевания рекомендовано включать дезагреганты – курантил, трентал, аспирин и другие (75, 80, 9, 130). Однако ввиду отсутствия простых, доступных и оперативных методов оценки агрегации тромбоцитов, эти средства до настоящего времени применялись эмпирически, без должного лабораторного контроля.

В 1980 году Л.З.Баркаганом и Б.Ф.Архиповым предложен новый, информативный, высокочувствительный гемолизат-агрегационный тест, который рекомендован для контроля за действием дезагрегантов у больных ГВ.

При этом заболевании наименее изучено состояние фибринолитической системы, однако, как было отмечено выше, большинство исследователей выявили угнетение этого ферментативного процесса. Особенно интересна работа Jordan G.M. et al. (1987), в которой показана депрессия высвобождения сосудистых активаторов из эндотелия поврежденной стенки сосудов. Даже эти немногочисленные сведения указывают на целесообразность назначения "мягких" неферментных активаторов фибринолиза при болезни Шенлейна-Геноха. Лишь в нескольких работах (50, 9) имеются рекомендации по назначению никотиновой кислоты при ГВ. Никотиновая кислота и ее производные (теоникол, компламин) являются vasoактивными препаратами и способствуют высвобождению в кровоток сосудистых активаторов плазминогена, однако, этот эффект незначительный и прекращается через 15-20 минут (29). Мощные, ферментные активаторы фибринолиза (стрепто- и урокиназа) при ГВ не применяются, что связано с крайней редкостью клиники тромбозов магистральных сосудов, а также большим спектром осложнений.

Таким образом, тактика комплексной антитромботической терапии предусматривает воздействие на все звенья системы гемостаза. Все выше отмеченные препараты не влияют на тяжесть и продолжительность заболевания, а лишь предотвращают наиболее опасное последствие процесса - множественное микротромбирование сосудов (181). Это в конечном счете гарантирует благоприятный исход ГВ у большинства детей (193, 166).

Г Л А В А П

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ
БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ2.1. Клиническая характеристика обследованных
больных

Под нашим наблюдением находилось 110 детей, страдающих геморрагическим васкулитом (болезнь Шенлейна-Геноха). Их распределение по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных геморрагическим
васкулитом по полу и возрасту

Возраст детей	Мальчики	Девочки
До 3 лет	—	1
3-7 лет	18	29
7-10 лет	19	14
10-14 лет	13	16
Всего:	50	60

Как видно из таблицы 2.1, заболевание у детей возникало чаще всего после 3-летнего возраста, лишь у одного ребенка зарегистрировано до 3 лет. Основная группа больных — в возрасте от 3 до 10 лет. Девочек наблюдалось несколько больше, чем мальчиков (60 и 50).

По современным представлениям в патогенезе болезни иммунных комплексов ведущим является гиперантигемия, поэтому при сборе анамнеза у детей с ГВ особое внимание уделялось патоло-

гическим состояниям, которые способствовали ее возникновению — ожогам, переохлаждениям, хроническим очагам инфекции, глистным инвазиям, острым вирусным инфекциям и т.д. При этом предшествующие заболевания были отмечены у 35 из 110 больных: у 5 детей имели место переохлаждения, у 3 — ожоги, у 4 — глистная инвазия, у 5 больных найден лямблиоз, 10 имели хронические очаги инфекции, 8 перенесли острое респираторное заболевание.

Клиническую характеристику больных мы проводили согласно классификации А.С.Калиниченко (1968) и выделяли следующие формы ГВ в зависимости от преобладания основных синдромов: кожная, кожно-суставная, с присоединением абдоминального и (или) почечного синдромов.

Распределение больных геморрагическим васкулитом по формам заболевания представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Распределение больных геморрагическим васкулитом по формам заболевания

Формы заболевания	Число больных	% от общего числа
Кожная	10	9,1
Кожно-суставная	17	15,4
С присоединением абдоминального синдрома	43	39,1
С присоединением почечного синдрома	40	36,4
Всего:	110	100,0

Как видно из таблицы 2.2, "чисто" кожная форма заболевания отмечена лишь у 10 (9,1 %) детей. Однако кожный синдром является "паспортом" геморрагического васкулита и был зарегистрирован у всех 110 больных. Кожно-суставная форма диагностирована у 17 (15,4 %), присоединение абдоминального синдрома отмечено у 43 (39,1 %), почечного синдрома - у 40 (36,4 %) больных. Аналогичная частота различных форм ГВ описана другими авторами (87, 96, 90,46).

Кожный синдром характеризовался выраженным полиморфизмом. У большинства больных имела место пятнисто-папулезная сыпь, реже сливная, не исчезающая при надавливании и оставляющая после себя пигментацию. Данные о локализации кожных проявлений представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Локализация кожных высыпаний у больных геморрагическим васкулитом

По локализации	Число больных	% от общего числа
Нижние конечности, ягодицы	110	100,0
Верхние конечности, туловище	43	39,1
По всему телу	22	20,0
"Атипичное" расположение: волосистая часть головы, лицо, подошвы, ладони	9	8,1

Как видно из таблицы, типичной локализацией сыпи были нижние конечности и ягодицы (у всех больных). На руках, особенно вокруг локтевых суставов, сыпь отмечалась у 43 (39,1 %) боль-

ных, у 9 (8,1 %) детей с особенно тяжелым течением ГВ наблюдалось атипичное расположение сыпи: волосистая часть головы, лицо, подошвы, ладони, что является редкой локализацией высыпания.

Характеристика интенсивности кожных элементов очень важна для оценки тяжести заболевания и является одним из кардинальных проявлений системного микротромбоваскулита, столь характерного для ГВ. У 18 (16,2 %) больных отмечено наличие язвенно-некротических элементов, что является проявлением микротромбоза в зоне сосуда, обеспечивающего трофику тканей. У одного ребенка имела место буллезно-некротическая форма сыпи после тяжело перенесенного острого респираторного заболевания. Очень редкой ситуацией является тромбоз крупных сосудов: он наблюдался у 4 детей. У 33 (30 %) больных отмечалась сливная сыпь с образованием корочек, что также свидетельствует о нарушении микроциркуляции и микротромбировании в сосудах этого участка кожи, у 57 (51,9 %) - регистрировалась пятнисто-папулезная сыпь без тенденции к слиянию. Важно отметить, что именно у этих больных отмечалось наиболее легкое течение ГВ - его кожно-суставная форма.

Следовательно, кожный синдром является одним из кардинальных клинических проявлений ГВ у детей. Это не только "ключ" к диагностике заболевания, но и важное клиническое проявление, позволяющее судить о степени выраженности нарушений в системе гемостаза и прогнозировать исход. Кроме этого, необходимо подчеркнуть, что наличие сливной сыпи, корочек и язвенно-некротических элементов на коже позволяет клинически выявлять микротромбоваскулит.

Суставной синдром по данным литературы (I49, I47) является вторым по частоте после кожных изменений симптомом при ГВ у детей, что подтверждено также и нашими данными. Таковой отмечался у 87 (79,1 %) больных и характеризовался болями в голеностопных, коленных, локтевых, лучезапястных и межфаланговых суставах кистей. У 75 (86,2 %) детей суставные изменения сопровождались отечностью суставов.

Изолированный кожно-суставной синдром характерен для легкого, быстро купируемого течения заболевания, исключение составляют кожные, рецидивирующие формы, которые отмечены у 3 из 27 детей этой группы. Длительность пребывания больных в стационаре с данной формой ГВ составила 10-22 дня.

Присоединение абдоминального и почечного синдромов характеризует тяжелое течение процесса, поэтому при их наличии мы не считаем целесообразным выделять степени тяжести этого заболевания. Абдоминальный синдром отмечен нами у 77 (70 %) больных. Протекал он чаще всего в виде приступов коликообразных болей, не имеющих определенной локализации и усиливающихся после пальпации живота. Последний был чаще вздут, резко болезненный при пальпации. В межприступном периоде живот становился мягким, безболезненным. Клиническая характеристика абдоминального синдрома у детей с ГВ представлена в таблице 2.4.

Как видно из таблицы 2.4, основным клиническим проявлением абдоминального синдрома были боли в животе - у 77 больных (70 %), тошнота и рвота наблюдались у 40 (36,4 %) детей, а такой грозный симптом как кишечное кровотечение (от единичных сгустков крови в кале до профузного выделения крови) отмечен у 18 (16,4 %) больных.

Таблица 2.4

Клиническая характеристика абдоминального синдрома
у больных геморрагическим васкулитом

Характеристика болевого синдрома	Число больных	% от общего числа
Боли в животе	77	70,0
Тошнота, рвота	40	36,4
Кишечное кровотечение	18	16,4
Средняя продолжительность абдоминального синдрома, дни	$8,2 \pm 1,0$	-

Средняя продолжительность абдоминального синдрома составляла $8,2 \pm 1,0$ дней. Следует отметить, что, как правило, приступ абдоминального синдрома обычно продолжался от 1 до 2 часов, болевые приступы успешно купировались внутривенным введением новокаина, спазмолитиков, гепарина и т.д. Однако у 19 больных это не гарантировало полного купирования болевого синдрома, его рецидивы вновь возникали через 5-7 дней. Длительность лечения детей с данной формой ГВ составила 25-38 дней.

Наиболее прогностически неблагоприятным является почечный синдром, он отмечен у 40 (36,4 %) больных, что соответствует данным литературы (113, 46, 128). Характеристика почечного синдрома представлена в таблице 2.5.

Как видно из таблицы, основным проявлением поражения почек является микрогематурия, она была обнаружена у 29 (26,4 %) больных, макрогематурия - у 9 (8,2 %), лейкоцитурия - у 13 (11,8 %). Мочевой синдром диагностировали при исследовании ана-

лизов мочи не реже 2 раз в неделю. Протеинурия (до 1 г белка на 1 л мочи) отмечена у 13 (11,8 %) детей, наличие нефротического синдрома с выраженными отеками, протеинурией (более 3 г/л белка), гипопроteinемией, гипоальбуминемией – у 3 больных. Функции почек оценивались пробами по Зимницкому и Реберга. Нарушение функции почек отмечено у 5 (4,5 %) детей, признаки острой почечной недостаточности (олигурия, азотемия и т.д.) – у 2 (1,8 %).

Таблица 2.5

Характеристика почечного синдрома у больных
геморрагическим васкулитом

Основные симптомы	Число больных	% от общего числа
Макрогематурия	9	8,2
Микрогематурия	29	26,4
Лейкоцитурия	13	11,8
Протеинурия	13	11,8
Нефротический синдром	3	2,7
Нарушение функции почек	5	4,5
Признаки острой почечной недостаточности	2	1,8

Важно отметить, что у этих больных ГВ протекал в наиболее тяжелой форме: с наличием язвенно-некротических элементов на коже, выраженными суставным и абдоминальным синдромами. Длительность пребывания детей в стационаре с почечным синдромом составила 40–65 дней.

На основании детально проведенного клинико-лабораторного анализа больных ГВ нами в 1980 году впервые был выделен симпто-

мокомплекс, который обозначен как синдром множественного тромбирования микрососудов (МТМ-синдром). Его клиническая характеристика представлена в таблице 2.6.

Таблица 2.6

Клиническая характеристика МТМ-синдрома при геморрагическом васкулите

Основные симптомы	Число больных	% от общего числа
Сливная сыпь с корочками, язвенно-некротические элементы	51	46,4
Венозные тромбозы	4	3,6
Длительный, тяжело протекающий абдоминальный синдром	26	30,9
Макрогематурия, нарушение функций почек, признаки ОПН	16	14,5

Таким образом, МТМ-синдром выявлен нами у 58 (52,7 %) больных. Лабораторная характеристика его представлена в главе 3. Трансформация МТМ-синдрома в классический ДВС-синдром отмечена лишь у одного больного с молниеносной формой ГВ.

Длительность лечения детей с ГВ в стационаре в 1978–1980 гг. составляла от 7–10 до 110–117 дней, в среднем – $37,9 \pm 4,7$ дня. Благодаря разработанной нами интенсивной, антитромботической терапии время пребывания в стационаре в период с 1982 по 1986 гг. сократилось до 30–45 дней, в среднем составило $24,2 \pm 1,7$ дня. ($P < 0,01$). Экономическая эффективность от сокращения пребывания больных в отделении составила 2378 рублей.

Дети, перенесшие ГВ, наблюдались в течение 3–5 лет. Ежеме-

сячно осматривались врачами, проводилось исследование мочи, проба по Нечипоренко. В течение 3 лет с учета были сняты все дети, переболевшие кожно-суставной формой заболевания, а также большинство больных (39) с присоединением абдоминального синдрома и только 4 из них с рецидивирующей сыпью и болями в животе наблюдались в течение 5 лет после выписки из стационара. 30 детей с почечным синдромом были сняты с учета через 3 года, а у 10 отмечалось наличие микрогематурии на протяжении 1,5-2 лет, затем мочевого синдром был полностью купирован.

Подводя итог нашим клинико-лабораторным наблюдениям можно считать, что к 01.09.87 г. ни один случай геморрагического васкулита не закончился летальным исходом, не отмечено ни одного случая трансформации поражения почек в хроническую почечную недостаточность.

2.2. Методы исследования системы гемостаза

При выполнении настоящей работы были использованы следующие тесты.

1. Подсчет количества тромбоцитов по Фонио.
2. Гемолизат-агрегационный тест по Л.З.Баркагану и Б.Ф.Архипову (1980).
3. Определение ристомицин-агрегации тромбоцитов по А.С.Шитиковой (1975) в модификации Б.Ф.Архипова (1981).
4. Аутокоагуляционный тест (АКТ) по Verkarða et al. (1965) в модификации Л.З.Баркагана (1972) и микрокоагуляционный тест (МКТ) по Л.З.Баркагану (1980).
5. Протромбиновое время по Quick A.I. (1935).

6. Содержание антитромбина III по Abilgaard et al. (1970) в модификации К.М. Бишевского (1979) и по индексу инактивации тромбина (ИИТ) в аутокоагуляционном тесте по Л.З. Баркагану (1978).

7. Уровень фактора Виллебранда по Weiss et al. (1973) в модификации О.А. Цыгулевой (1978).

8. Этаноповый тест по Godal et al. (1971).

9. Протамин-сульфатный тест по Latallo et al. (1971).

10. Количественное определение фибриногена по Р.А. Рутберг (1961).

11. XPa-калликреин зависящий лизис по Г.Ф. Еремину и А.Г. Архипову, микрометод по Л.З. Баркагану и А.Н. Копылову (1981).

12. Количественное определение ЦДФ в крови по методу Nanniga, Guest (1967) и иммунологически с антисыворотками фирмы "Wellcome-test" (Англия).

Приводим подробное описание некоторых микротестов.

Микрокоагуляционный тест (МКТ)

П р и н ц и п. МКТ отражает динамику образования и инактивации тромбина исследуемой крови. Высокая чувствительность методики обеспечивается принципом двуступенчатости и разведением крови в 20 раз, а стандартизация и воспроизводимость показаний - использованием в качестве основного реактива гемолизата эритроцитов, максимально активирующего контактную и фосфолипидную фазы гемокоагуляции. В основе МКТ лежит замена тест-плазмы исследуемого на донорскую плазму.

Р е а к т и в ы. 1. 3,8 % раствор цитрата натрия. 2. М/50 (0,222 %) раствор прокаленного хлорида кальция. 3. 2,0 мл плазмы, которую получают из венозной крови доноров, стаби-

лизированной цитратом натрия после ее центрифугирования при 1500 оборотов в минуту в течение 7 минут.

Х о д о п р е д е л е н и я. Кровь исследуемого смешивают с 2,0 мл раствора кальция хлорида и немедленно включают секундомер. Полученную кровь-кальциевую смесь (ККС) помещают на водяную баню при 37°C . Донорскую плазму разливают по 0,2 мл в 10 пробирок и ставят на водяную баню (при 37°C). Вторым секундомером регистрируют время появления первых нитей фибрина после добавления 0,2 мл ККС к образцам донорской плазмы через каждые 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50 и 60 минут инкубации ККС. Результаты определения в секундах переводят в проценты свертывающей активности крови по таблице, представленной в руководстве В.П.Балуды и соавт. (1980, С.140).

И н т е р п р е т а ц и я р е з у л ь т а т о в. Определяют следующие параметры МКТ: $A_2, \%$ - свертывающая активность крови на 2 минуте инкубации ККС, отражает начальные этапы свертывания с образованием первых (пороговых) порций тромбина; $A_6, \%$ - свертывающая активность крови на 6 минуте инкубации ККС, характеризует появление субмаксимальных доз тромбина; $MA, \%$ - максимальная свертывающая активность, определяет наибольшую активность тромбина; $T, \text{ мин.}$ - время достижения максимальной активности свертывания.

При дефиците факторов внутреннего механизма свертывания (XII, XI, IX и VIII), а также факторов V, X, II, как и при действии гепарина уменьшаются параметры A_2 , A_6 и MA и удлиняется время T , то есть регистрируются гипокоагуляционные сдвиги. При увеличении указанных параметров и укорочении времени T констатируется гиперкоагуляция.

Хагеман (ХПа) – зависимый фибринолиз

П р и н ц и п. В кислой среде выпадает в осадок эуглобулиновая фракция, в состав которой входят плазминоген, его активатор, а также свертывающие факторы. Добавление каолина к этой смеси приводит к максимальной активации плазминогена через фактор ХПа и компоненты калликреин-кининовой системы, запускающих внутренний механизм фибринолиза.

Р е а к т и в ы. 1. 3,8 % раствор цитрата натрия. 2. 1 % раствор уксусной кислоты. 3. Суспензия каолина в дистиллированной воде (5 мг/мл). 4. Вероналовый буфер 0,04 М, рН 7,4: 8,5 г веронала растворяется в 1 л дистиллированной воды и смешивается с 153 мл 0,2 М раствора соляной кислоты; 5. 0,277 % (М/40) раствор хлорида кальция.

Х о д о п р е д е л е н и я. 0,05 мл бедной тромбоцитами плазмы, полученной по методу Т.А.Обут в модификации А.Н.Копылова, выливают в пробирку длиной 80 мм, диаметром 8 мм и смешивают с 0,75 мл дистиллированной воды, 0,02 мл уксусной кислоты и 0,05 мл каолина. Смесь помещают на водяную баню (37°С) на 30 минут. После этого смесь центрифугируется при 1000 об/мин в течение 5 минут. Надосадочная жидкость удаляется, осадок осушается с помощью полосок фильтровальной бумаги и тщательно растворяется в 0,1 мл веронального буфера. В пробирку добавляется 0,02 мл раствора хлорида кальция и она помещается на водяную баню при 37°С. Фиксируется момент образования сгустка и отмечается время его полного лизиса. Наблюдение проводится в проходящем свете с интервалом в 1–2 минуты. Критерием лизиса сгустка считается его распад до мельчайших фрагментов и просветления раствора, содержащего каолин.

Интерпретация результатов. Фибринолитическая активность определяется по времени лизиса сгустков эуглобулиновой фракции. В норме полный лизис сгустков происходит за $10,2 \pm 0,9$ минут.

Гемолизат – агрегационный тест

Принцип. Определяется время появления видимых глазом в проходящем свете агрегатов тромбоцитов после добавления в богатую тромбоцитами плазму исследуемого индуктора – гемолизата аутологичных эритроцитов в различных концентрациях.

Реактивы. 1. 3,8 % раствор цитрата натрия. 2. Гемолизат аутологичных эритроцитов. 3. Физиологический раствор хлорида натрия.

Ход определения. Набор крови производят после малотравматичной венепункции желательнo без наложения жгута в силиконированную посуду свободным током (без шприца!): в центрифужную пробирку с предварительно налитым туда 0,1 мл 3,8 % раствора цитрата натрия набирают кровь до метки 1 мл и аккуратно покачиванием перемешивают со стабилизатором. Богатую тромбоцитами плазму получают центрифугированием в течение 5 минут при 1000 об/мин. Плазму разливают в 2 пробирки по 0,2 мл в каждую. Оставшиеся эритроциты трижды отмывают физиологическим раствором хлорида натрия, центрифугируя каждый раз по 10 минут при 1500 об/мин. Затем физиологический раствор удаляют, суспензию отмытых эритроцитов в количестве 0,1 мл гемолизуют в 1 мл дистиллированной воды. Это разведение является основным (маточным) и обозначается как 10^{-1} . Далее из него в 5 пробирках готовят последовательные разведения гемолизата 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , для чего 0,1 мл каждого пре-

дующего разведения вносят в пробирку, содержащую 1 мл дистиллированной воды. Рабочими являются два разведения - 10^{-2} и 10^{-6} , что соответствует конечной концентрации 10^7 и 10^3 гемолизированных эритроцитов в 1 мл исследуемой плазмы после добавления в нее гемолизата. Разведение 10^{-2} обозначается как максимальная доза гемолизата, а 10^{-6} - субпороговая.

Пробирки с 0,2 мл исследуемой плазмы и разведением гемолизата 10^{-2} прогревают одну минуту при 37°C в микротермостате. Затем 0,05 мл гемолизата добавляют в пробирку с плазмой и, включив секундомер, определяют в проходящем свете при постоянном покачивании пробирки время появления первых видимых глазом агрегатов тромбоцитов. Повторяют исследование во второй пробирке с плазмой и разведением гемолизата 10^{-6} .

Интерпретация результатов. Показания теста выражают в секундах времени агрегации (ВА). Результаты теста в секундах переводят в проценты по специальным таблицам, составленным по стандартным кривым разведения, разработанным в нашей клинике (Б.Ф.Архипов, 1983). Агрегационную активность тромбоцитов рассчитывают по следующей формуле:

$$\text{ААТ, \%} = \frac{\text{К}}{\text{Б}} \times 100,$$

где, ААТ - агрегационная активность тромбоцитов;

К - количество тромбоцитов, определяемое по таблицам, соответствующее полученному времени агрегации на максимальные и субпороговые дозы гемолизата;

Б - истинное количество тромбоцитов в исследуемой плазме, определяемое в камере Горяева с помощью светового микроскопа.

Н о р м а т и в н ы е п о к а з а т е л и .

время агрегации, с:	разведение 10^{-2}	- II-I7
	разведение 10^{-6}	- 40-54
ААТ, % -	разведение 10^{-2}	- 80-125
	разведение 10^{-6}	- 85-120

Остальные методики, использованные в работе, детально описаны в монографии В.П.Балуды и соавт. (1980).

Таким образом, исследование системы гемостаза проведено 110 детям с различными формами ГВ при помощи 12 перечисленных методов. Всего проведено 1456 исследований, из них:

подсчет количества тромбоцитов	- 130
ГАТ	- 228
ристомин-агрегация	- 72
АКТ и МКТ	- 404
протромбиновое время	- 80
АТ III	- 224
определение уровня ФВ	- 72
ЭТ	- 52
ПСТ	- 48
определение фибриногена	- 92
ХПа-зависимый фибринолиз	- 32
определение ПДФ	- 22

Г Л А В А 3

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ФОРМАХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА У ДЕТЕЙ3.1. Изменения в системе гемостаза при кожно-
суставной форме геморрагического васкулита

Состояние системы гемостаза изучено у 27 больных кожно-суставной формой геморрагического васкулита. Результаты исследования сосудисто-тромбоцитарного звена представлены в таблице 3.1.

Из таблицы видно, что количество тромбоцитов у этой группы больных не отличалось от нормы и составило в среднем $323,6 \pm 24,7 \times 10^9/\text{л}$. По параметрам ГАТ выявилось следующее: нормальная агрегационная активность кровяных пластинок при индукции максимальными дозами гемолизата ($p > 0,05$), но значительная и достоверная гиперагрегация при индукции субпороговыми концентрациями ($p < 0,01$). Следует обратить внимание, что время агрегации при индукции субпороговыми дозами (разведение гемолизата 10^{-6}) почти в 2 раза было меньше по сравнению с контрольным показателем (см. табл. 3.1). Этот факт был подтвержден исследованием агрегации пластинок при индукции субпороговыми дозами АДФ ($p < 0,001$).

Таким образом, агрегационная активность тромбоцитов при индукции гемолизатом и АДФ усилена уже при "простой", кожно-суставной форме ГВ, причем, следует констатировать активацию в кровотоке пластинок с усиленной реакцией "высвобождения". Это подтверждается отчетливой гиперагрегацией именно на субпороговые дозы гемолизата и АДФ, чувствительно отражающие акти-

вазию тромбоцитов и реакцию "высвобождения" (II9, II).

Таблица 3.1

Параметры сосудисто-тромбоцитарного звена у больных кожно-суставной формой ГВ ($X \pm m$)

Тесты	Больные	Норма	p
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$ (n = 17)	$323,6 \pm 24,7$	$276,0 \pm 5,3$	> 0,05
ГАТ, с: 10^{-2} 10^{-6} (n = 7)	$11,1 \pm 1,1$ $24,0 \pm 6,0$	$13,8 \pm 0,5$ $46,8 \pm 1,4$	> 0,05 < 0,01
Агрегация на субпороговые дозы АДФ, (4×10^{-3} мкМ), % (n = 7)	$134,2 \pm 7,6$	$100,0 \pm 3,9$	< 0,001
Фактор Виллебранда, % (n = 7)	$273,3 \pm 28,0$	$103,7 \pm 4,3$	< 0,001

Отмечено также значительное увеличение содержания в крови больных кожно-суставной формой ГВ уровня фактора Виллебранда более, чем в 2,6 раза по сравнению с нормой ($p < 0,001$). Это свидетельствует о "высвобождении" фактора из эндотелия пораженных сосудов - единственного места его синтеза (II4).

Одним из главных тестов, использованных нами для определения свертывающей активности крови у больных был АКТ. Ниже

приведены его основные параметры у детей с кожно-суставной формой ГВ. При этом получены следующие результаты: значительно, более чем в 2,5 раза, повышен уровень первых (запальных) доз тромбина (параметр A_2) при нормальном образовании максимальной порции тромбина (параметр МА). Скорость образования максимальных доз тромбина (Т), как видно из таблицы 3.2, достоверно уменьшена до 7,4 ($p < 0,001$).

Таблица 3.2

Показатели свертывающей активности и анти-тромбинового потенциала крови у больных кожно-суставной формой ГВ ($\bar{X} \pm m$)

Тесты	n	Больные	Норма	p
АКТ: A_2 , %	25	46,4 \pm 4,2	15,4 \pm 2,9	< 0,001
МА, %	26	99,5 \pm 1,4	100,0 \pm 1,1	> 0,05
Т, мин	26	7,4 \pm 0,4	10,0 \pm 0,0	< 0,001
ИИТ	18	1,7 \pm 0,1	2,1 \pm 0,1	< 0,05
АТ Ш, %	18	66,3 \pm 6,6	100,0 \pm 2,0	< 0,001
Протромбиновый индекс, %	8	98,5 \pm 8,7	100,0 \pm 2,8	> 0,05
Фибриноген, г/л	7	5,3 \pm 0,4	2,8 \pm 0,2	< 0,001
Этаноловый тест	13	положительный	отрицательный	-
		у 5		

Эти данные свидетельствуют о тенденции к гиперкоагуляции у больных с данной формой ГВ. Индивидуальный анализ случаев

показал, что количество первых (запальных) доз тромбина было повышено в 2-5 раз у 21 из 25 больных, лишь у 4 детей (М.Ж., Ц.С., М.К., Г.С.) этот показатель оставался в норме. По параметру МА у 15 из 26 больных имелась незначительная гиперкоагуляция, а у остальных - нормокоагуляция. Обращает на себя внимание, что уже при кожно-суставной форме ГВ отмечалось снижение антитромбинового потенциала крови, средний показатель ИИТ составил $1,7 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Индекс инактивации тромбина ниже нижней границы нормы (1,8) был обнаружен у 11 из 18 больных, а у остальных был нормальным. Этот факт подтвержден и при переводе показателя параметра ИИТ в процентное содержание АТ III по таблице, предложенной Б.Ф.Архиповым (1981). Средний уровень его составил $66,3 \pm 6,6 \%$ ($p < 0,001$).

Для оценки свертывающей активности крови, кроме АКТ, мы использовали тесты определения содержания факторов протромбинового комплекса, уровня фибриногена (таблица 3.2). Содержание факторов протромбинового комплекса (внешний механизм гемостаза) у больных с этой формой ГВ не отличался от нормативных показателей ($p > 0,05$). Обращала на себя внимание достоверно выраженная гиперфибриногенемия, почти в 2 раза превышающая норму ($p < 0,001$). Этот факт объясняется процессами иммунокомплексного воспаления и постоянно выявляется при других заболеваниях этого генеза - нефритах, коллагенозах, васкулитах (77, 70). В настоящее время фибриноген, серомукоид, С-реактивный белок относят к "острофазовым" белкам, уровень которых закономерно повышается при системных васкулитах.

Тринадцать больным на высоте клинических проявлений был определен этаноловый тест. Положительная паракоагуляционная ре-

акция, отражающая тромбинемию и свидетельствующая о процессах микротромбообразования обнаружена у 5 из 13 обследованных, причем, именно у этих больных отмечались наиболее выраженные кожные высыпания. Следовательно, уже при "простой" кожно-суставной форме ГВ имеют место переходящие процессы микротромбообразования (рис. I).

Данные о состоянии фибринолиза у больных кожно-суставной формой ГВ представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Параметры фибринолитической активности крови у больных кожно-суставной формой ГВ ($\bar{X} \pm m$)

Тесты	n	Больные	Норма	p
XIIa-зависимый лизис, мин	7	$31,2 \pm 4,7$	$10,2 \pm 0,9$	$< 0,01$
ПДФ, мг%	5	$3,7 \pm 1,1$	$5,1 \pm 0,4$	$> 0,05$

Из таблицы видно, что у больных ГВ обнаружена значительная депрессия внутреннего (XIIa-зависимого) фибринолиза. Время лизиса фибринового сгустка в этом тесте было удлинено в 3 раза по сравнению с нормой ($p < 0,01$). То есть, несмотря на активацию внутреннего механизма свертывания крови, внутренний механизм фибринолиза не только не активирован, но и значительно депрессирован. Возможно это связано с блокадой внутреннего пути фибринолиза иммунными комплексами. Отсутствие активации фибринолиза подтверждено при определении продуктов деградации фибриногена точным иммунологическим методом с помощью антисывороток

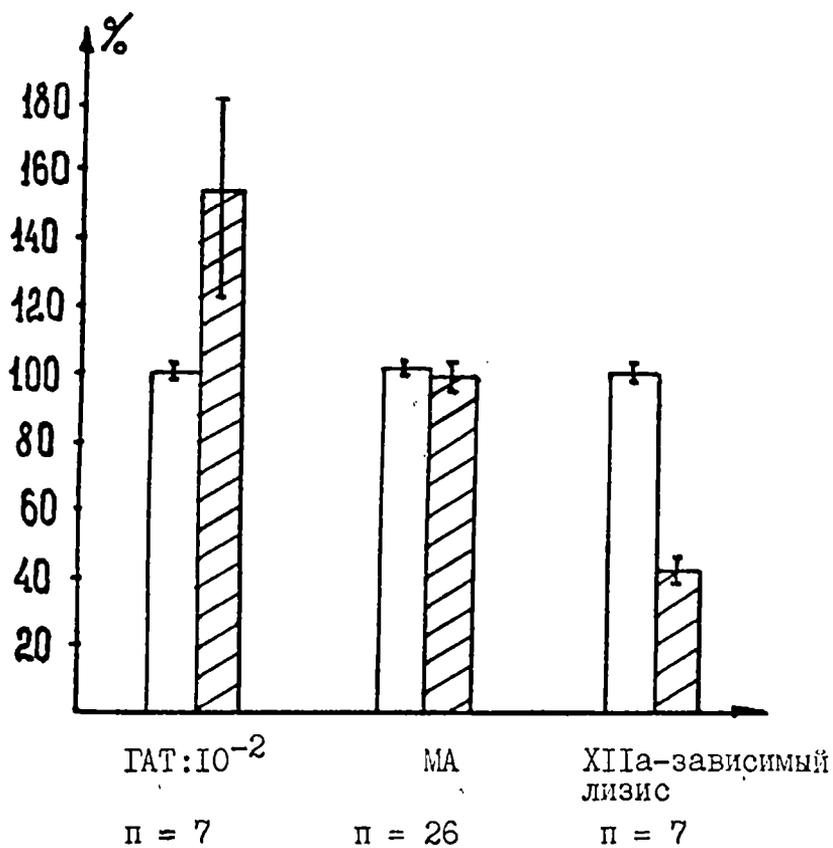


Рис. I. Основные показатели системы гемостаза у больных кожно-суставной формой геморрагического васкулита.

 - контроль.

к фибриногену фирмы " Wellcome-test " (Англия). Уровень ЦДФ у больных с данной формой ГВ был в пределах нормативных значений ($p > 0,05$).

В качестве примера приводим краткую выписку из истории болезни № 2075 от 05.05.83 г. больной С.Ю. 5 лет. Девочка поступила в клинику с выраженными элементами пятнисто-папулезной сыпи на ногах и ягодицах, болями и припухлостью коленных, голеностопных суставов и межфаланговых суставов пальцев стоп. При обследовании были найдены изменения в системе гемостаза, основные параметры которого представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Основные параметры системы гемостаза больной С.Ю.

Тесты		Норма ($\bar{X} \pm m$)
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	310,0	$276,0 \pm 5,3$
ГАТ, с: 10^{-2}	9,0	$13,8 \pm 0,5$
10^{-6}	13,0	$46,8 \pm 1,4$
Ристомин-агрегация, с	22,0	$25,0 \pm 0,7$
Фактор Виллебранда, %	370,0	$103,7 \pm 4,3$
АКТ: A_2 , %	34,0	$15,4 \pm 2,9$
МА, %	100,0	$100,0 \pm 1,1$
Т, мин	10,0	$10,0 \pm 0,0$
ИИТ	2,3	$2,1 \pm 0,1$

Как видно из таблицы, у ребенка имели место выраженная гиперагрегация тромбоцитов, умеренное увеличение первых, "за-

пальных" доз тромбина, значительное повышение содержания уровня фактора Виллебранда. После проведенного лечения дезагрегантами, антикоагулянтами через 4 дня был полностью купирован суставной, а через 11 дней - кожный синдромы. Данный случай свидетельствует о наличии уже при кожно-суставной форме ГВ тромбогенных сдвигов, требующих проведения комплексной антитромботической терапии под контролем высокочувствительных, стандартизированных тестов.

Таким образом, результаты исследований, представленные в этой главе, показывают, что у больных с наименее выраженными клиническими проявлениями ГВ, ограничивающимися кожным и суставным синдромами отмечается вовлечение в процесс всех звеньев системы гемостаза - активация тромбоцитов, внутреннего звена свертывания крови, умеренная депрессия антитромбинового потенциала крови, сочетающаяся у части больных с признаками тромбинемии. В то же время выявлена депрессия внутреннего (XIIa-зависимого) фибринолиза и отсутствие общей активации этой системы, что подтверждается нормальным содержанием в кровотоке продуктов деградации фибриногена и фибрина. Полученные данные убеждают нас в том, что уже при этой форме заболевания необходимо как можно раньше начинать антитромботическую терапию, чтобы предотвратить развитие абдоминального и почечного синдромов.

3.2. Изменения в системе гемостаза при геморрагическом васкулите с присоединением абдоминального синдрома

Обследовано 43 больных, у которых на фоне кожно-суставного синдрома присоединился абдоминальный. Ниже представлены результаты обследования тромбоцитарного звена гемостаза у больных этой группы. Количество тромбоцитов при этой форме заболевания было повышено и составляло в среднем $313,5 \pm 13,3 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$). Наиболее высоким был показатель $546,0 \times 10^9$ /л.

Следует подчеркнуть, что количество тромбоцитов менее $200,0 \times 10^9$ /л не было ни у одного из обследованных больных. Это свидетельствует о том, что при тяжелом течении ГВ, сопровождающимся абдоминальным синдромом, тромбоцитопения, в том числе значительной, не наблюдается, а она является одним из ярких, почти обязательных и первых признаков II и III фаз ДВС-синдрома, о наличии которого при ГВ пишут многие авторы (71, II6, 74, 87, 89).

Агрегационная активность тромбоцитов оценена у 17 детей с абдоминальным синдромом и представлена в таблице 3.5. При этом обнаружена выраженная гиперагрегация тромбоцитов при индукции как максимальными (10^{-2}), так и субпороговыми (10^{-6}) дозами гемолизата эритроцитов. При индукции разведением гемолизата 10^{-2} гиперагрегационный сдвиг (время агрегации менее II секунд) был обнаружен у 13 из 17 больных, а при индукции разведением 10^{-6} (менее 40 секунд) – у всех 17 больных. В среднем время агрегации тромбоцитов при индукции максимальными дозами было укорочено в 1,5 раза по сравнению с нормой, а при индукции субпороговыми дозами более, чем в 2 раза.

Таблица 3.5

Показания ГАТ у больных геморрагическим васкулитом
с присоединением абдоминального синдрома

Инициалы	Параметры ГАТ, с	
	10^{-2}	10^{-6}
1. З.С.	13,0	22,0
2. К.С.	14,0	24,0
3. Б.О.	7,0	18,0
4. Р.Т.	10,1	18,1
5. К.Т.	11,0	35,0
6. В.В.	7,0	-
7. К.Л.	9,0	17,0
8. Х.В.	6,2	13,0
9. Б.А.	8,0	15,2
10.А.Н.	10,0	22,0
11.Н.Н.	9,0	-
12.Г.С.	8,0	19,0
13.К.С.	10,0	-
14.К.В.	9,1	38,0
15.К.О.	8,0	14,1
16.К.М.	13,0	24,0
17.Я.С.	10,0	35,0
Х	9,5	22,4
$\pm m$	0,5	2,1

При индукции агрегации антибиотиком ристомидином также об-

наружена гиперагрегация тромбоцитов, хотя этот сдвиг был менее выражен, чем при воздействии разведений гемолизата эритроцитов (таблица 3.6).

Таблица 3.6

Параметры сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных ГВ с присоединением абдоминального синдрома ($\bar{X} \pm m$)

Тесты	Больные	Норма	p
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$ (n = 34)	$313,5 \pm 13,3$	$276,0 \pm 5,3$	$< 0,05$
ГАТ, с 10^{-2}	$9,5 \pm 0,5$	$13,8 \pm 0,5$	$< 0,001$
10^{-6} (n = 17)	$22,4 \pm 2,1$	$46,8 \pm 1,4$	$< 0,001$
Ристомидинагрегация, с (n = 7)	$18,2 \pm 2,1$	$25,0 \pm 0,7$	$< 0,05$
Фактор Виллебранда, % (n = 12)	$207,1 \pm 23,9$	$103,7 \pm 4,3$	$< 0,01$

Уровень фактора Виллебранда, определенный у 12 больных, оказался в среднем в 2 раза выше по сравнению с нормой. Показательно, что у одного ребенка (Я.С.) с наиболее выраженными язвенно-некротическими элементами на коже и длительно продолжавшимися болями в животе обнаружено повышение уровня ФВ до 450 %.

При исследовании коагуляционного звена гемостаза у больных ГВ с присоединением абдоминального синдрома были выявлены значительные гиперкоагуляционные сдвиги по параметрам A_2 , МА. Основные показатели АКГ представлены в таблице 3.7. При этом было найдено значительное повышение (более, чем в 4 раза) уровня первых доз тромбина (параметр A_2), повышение максимальной порции тромбина (параметр МА), нарастание скорости образования максимальных доз тромбина (Т) до 7,4 мин. ($p < 0,001$). Уровень фибриногена был повышен у 9 из 16 больных с этой формой ГВ (см. табл. 3.7).

Таблица 3.7

Показатели свертывающей активности и антитромбинового потенциала крови у больных ГВ с присоединением абдоминального синдрома ($X \pm m$)

Тесты	n	Больные	Норма	p
I	2	3	4	5
АКТ: A_2 , %	24	$73,2 \pm 4,5$	$15,4 \pm 2,9$	$< 0,001$
МА, %	26	$103,7 \pm 0,5$	$100,0 \pm 1,1$	$< 0,01$
Т, мин	26	$7,4 \pm 0,4$	$10,0 \pm 0,0$	$< 0,001$
ИИТ	16	$1,6 \pm 0,03$	$2,1 \pm 0,1$	$< 0,001$
Протромбиновый индекс, %	19	$107,8 \pm 3,3$	$100,0 \pm 2,8$	$> 0,05$
Фибриноген, г/л	16	$4,1 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,2$	$< 0,01$
Антитромбин Ш, %	16	$60,0 \pm 4,0$	$100,0 \pm 2,0$	$< 0,001$

I	2	3	4	5
Этаноловый тест	12	положительный у 5		
Протамин-суль- фатный тест	5	положительный у 3		

Особенно важные данные, по нашему мнению, получены при исследовании антикоагулянтной активности крови по параметрам ИИТ в аутокоагуляционном тесте и количественному определению уровня АТ III по Abilgaard et al. , результаты которых представлены в таблице 3.7. При этом было выявлено, что в среднем по группе больных ГВ с присоединением абдоминального синдрома антикоагулянтная активность крови (уровень АТ III) оказалась в 1,6 раза ниже по сравнению с нормальным показателем. Следует подчеркнуть, что ИИТ ниже 1,6, характерный для высокой тромбогенной опасности и обнаруживающийся у больных с наследственной тромбофилией (наследственный дефицит АТ III), найден у 6 из 16 детей. Клинически у этих же больных были наиболее выражены проявления кожно-суставного и абдоминального синдромов.

Таким образом, при наличии абдоминального синдрома констатировано еще более значительное потребление АТ III, что характеризует диссеминированный микротромбоваскулит с потреблением этого антикоагулянта у больных ГВ.

Тромбогенные сдвиги усиливаются депрессией внутреннего (ХIIа-зависимого) фибринолиза. В таблице 3.8 представлены основные показатели фибринолитической активности крови у боль-

ных с абдоминальным синдромом.

Таблица 3.8

Параметры фибринолитической активности крови у больных ГВ с присоединением абдоминального синдрома ($X \pm m$)

Тесты	n	Больные	Норма	p
ХПа-зависимый лизис, мин	9	34,4 ± 3,5	10,2 ± 0,9	<0,001
ПДФ, мг%	6	5,3 ± 1,1	5,1 ± 0,4	>0,05

Как видно из таблицы, время лизиса у детей с данной формой ГВ было удлинено в 3 раза по сравнению с нормативными показателями ($p < 0,001$). Уровень ПДФ у данной группы больных был найден в пределах 5-7 мг% и, практически, не отличался от нормы, что еще раз свидетельствует об отсутствии активации фибринолиза при ГВ у детей.

Для иллюстрации приводим краткие выписки из историй болезни. Больная Б.А., 11 лет (история болезни № 4447 от 28.10.81 г.) поступила с выраженной геморрагической сыпью с некротическим компонентом на коже верхних конечностей, туловища, ягодиц и нижних конечностей, болями в коленных, голеностопных суставах, приступообразными, интенсивными болями в животе, не связанными с приемом пищи. С 6 лет девочка страдает хроническим тонзиллитом. При исследовании системы гемостаза (таблица 3.9) были выявлены гиперагрегация тромбоцитов, повышение уровня ФВ, гиперкоагуляция, снижение уровня АТ Ш, угнетение фибринолитической активности крови.

После проведенной антитромботической терапии были купированы основные патологические синдромы (кожный, суставной и абдоминальный), нормализовались агрегационная активность кровяных пластинок, снизился уровень ФВ, коагуляционная активность крови.

Таблица 3.9

Основные параметры системы гемостаза больных Б.А. и В.В.

Тесты	Б о л ь н ы е		Норма
	Б.А.	В.В.	
Количество тром- боцитов, 10^9 /л	280, 0	414,0	$276,0 \pm 5,3$
ГАТ, с:			
10^{-2}	8,2	7,0	$13,8 \pm 0,5$
10^{-6}	15,0	24,1	$46,8 \pm 1,4$
Фактор Вилле- бранда, %	175,0	200,0	$103,7 \pm 4,3$
АКТ: А ₂ , %	93,0	4,5	$15,4 \pm 2,9$
МА, %	100,0	105,0	$100,0 \pm 1,1$
Т, мин	6,0	8,0	$10,0 \pm 0,0$
ИИТ	1,43	1,54	$2,1 \pm 0,1$
Протромбиновый индекс, %	108,0	117,0	$100,0 \pm 2,8$
Фибриноген, г/л	-	4,9	$2,8 \pm 0,2$
АТШ, %	38,0	51,0	$100,0 \pm 2,0$
ХПа-зависимый ли- зис, мин	45, 0	40,0	$10,2 \pm 0,9$

Больной В.В., 6 лет (история болезни № 1574 от 05.04.83 г.) поступил в клинику с жалобами на наличие геморрагической сыпи на нижних конечностях, ягодицах и туловище, припухлости и болей в голеностопных и коленных суставах, интенсивных болей в животе, плохо купируемых спазмолитиками. Месяц назад мальчик лечился по поводу аскаридоза. При обследовании, как и в предыдущем случае, были выявлены выраженные изменения в системе гемостаза (см. табл. 3.9). После проведенного лечения больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, приведенные случаи заболевания свидетельствуют о наличии у больных ГВ с абдоминальным синдромом значительных тромбогенных сдвигов (рис. 2), требующих проведения неотложной терапии, направленной на коррекцию всех звеньев системы гемостаза, что позволяет избежать присоединение более тяжелых осложнений.

Проведено сравнение изменений в системе гемостаза при абдоминальном синдроме ГВ и кожно-суставной форме заболевания. Сравнительная оценка показателей гемостаза этих двух форм представлена в таблице 3.10.

При сравнении агрегационной активности тромбоцитов при "простой" кожно-суставной форме и более тяжелом течении заболевания - присоединении абдоминального синдрома следует отметить, что достоверной разницы между агрегацией тромбоцитов не обнаружено ($p > 0,05$). Однако, при наличии абдоминального синдрома выявлено суммарное укорочение времени агрегации, также, как и при кожно-суставной форме ГВ обнаружено повышение уровня ФВ более, чем в 2 раза по сравнению с нормой. Это свидетельствует о массивном повреждении эндотелия стенки сосудов, хотя

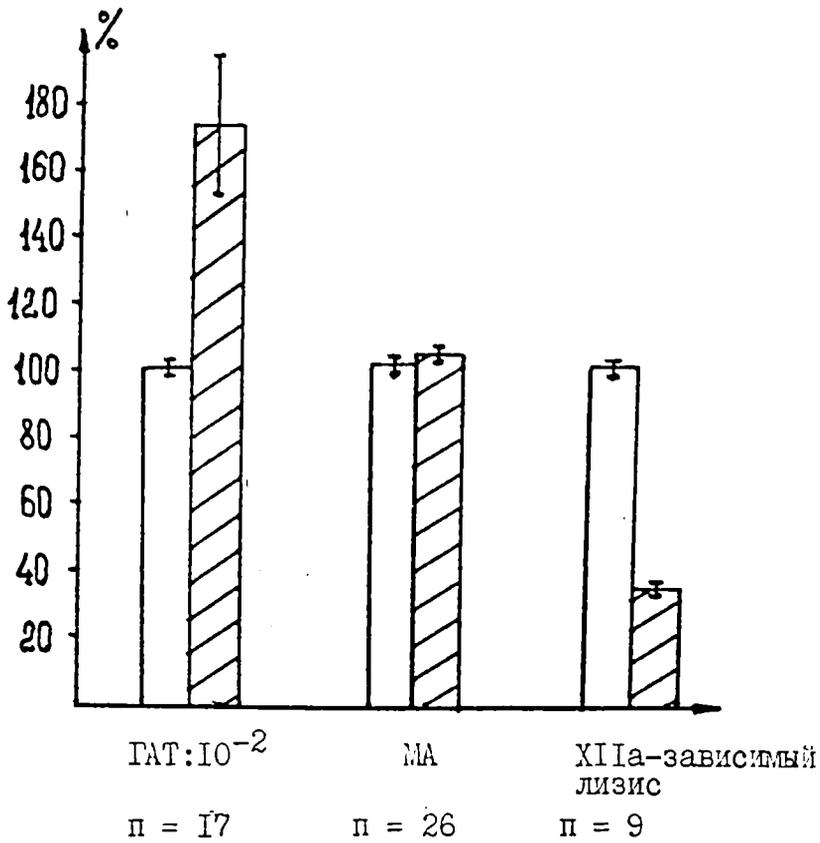


Рис.2. Основные показатели системы гемостаза у больных геморрагическим васкулитом с абдоминальным синдромом.

 - контроль.

достоверной разницы в величине фактора между этими формами не обнаружено ($p > 0,05$). Следует думать, что повышение уровня ФВ больше зависит от распространенности сосудистых поражений, чем от клинических проявлений абдоминального синдрома.

Таблица 3.10

Основные параметры системы гемостаза у больных кожно-суставной формой ГВ и с присоединением абдоминального синдрома ($\bar{X} \pm m$)

Тесты	Кожно-суставная форма	С присоединением абдоминального синдрома	p
ГАТ, с:			
10^{-2}	$11,1 \pm 1,1$	$9,5 \pm 0,5$	$>0,05$
10^{-6}	$24,0 \pm 6,0$	$22,4 \pm 2,1$	$>0,05$
Фактор Вилле-бранда, %	$273,3 \pm 28,0$	$207,1 \pm 23,9$	$>0,05$
АКТ: A_2 , %	$46,4 \pm 4,2$	$73,2 \pm 4,5$	$<0,001$
МА, %	$99,5 \pm 1,4$	$103,7 \pm 0,5$	$<0,01$
T, мин	$7,4 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,4$	$>0,05$
ИИТ	$1,7 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,03$	$>0,05$
АТ III, %	$66,3 \pm 6,6$	$60,0 \pm 4,0$	$>0,05$
ХПв-зависимый лизис	$31,2 \pm 4,7$	$34,4 \pm 3,5$	$>0,05$

При сравнительной оценке коагуляционного звена гемостаза у детей с абдоминальным синдромом был выявлен более значительный гиперкоагуляционный сдвиг по параметрам A_2 и МА (таблица 3.10), чем у пациентов с кожно-суставной формой заболева-

ния ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Также, как и при "простой" форме ГВ, у больных с абдоминальным синдромом было выявлено снижение антикоагулянтной активности крови (параметр ИИТ), причем еще более выраженное, хотя и не достоверное, чем при кожно-суставной форме.

В целом комплексное исследование системы гемостаза у больных ГВ с присоединением абдоминального синдрома позволило констатировать наличие более глубокого микротромбоваскулита и тромбогенных сдвигов, чем у детей с кожно-суставной формой. Отмечалась значительная гиперагрегация тромбоцитов вплоть до циркуляции в кровотоке спонтанных агрегатов пластинок, выраженная гиперкоагуляция вплоть до тромбирования крови в игле. Эти тромбогенные сдвиги обусловлены гуморальным механизмом тромбогенеза - снижением уровня основного физиологического антикоагулянта - АТ III и, возможно, циркуляцией в кровотоке белков "острой" фазы. Сдвиги были также обусловлены и депрессией внутреннего (XIIa-зависимого) фибринолиза.

Отсутствие активации фибринолиза при кожно-суставной форме ГВ и с присоединением абдоминального синдрома доказывается также нормальным содержанием в крови продуктов деградации фибриногена и фибрина.

3.3. Изменения в системе гемостаза при геморрагическом васкулите с присоединением почечного синдрома

Состояние системы гемостаза изучено у 40 больных, у которых на фоне кожного, суставного и абдоминального синдромов присоединился почечный. В таблице 3.II суммированы данные о состоянии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ГВ с почечным синдромом.

Таблица 3.II

Параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ГВ с присоединением почечного синдрома ($\bar{X} \pm m$)

Тесты	Больные	Норма	p
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$ (n = 25)	$296,2 \pm 12,9$	$276,0 \pm 5,3$	>0,05
ГАТ, с:			
10^{-2}	$9,1 \pm 0,5$	$13,8 \pm 0,5$	<0,001
10^{-6} (n = 14)	$18,3 \pm 2,0$	$46,8 \pm 1,4$	<0,001
Ристомидинагрегация, с (n = 7)	$15,4 \pm 2,9$	$25,0 \pm 0,7$	<0,05
Фактор Виллебранда, % (n = 7)	$232,8 \pm 24,1$	$103,7 \pm 4,3$	<0,001

Как видно из таблицы, количество тромбоцитов у этой группы больных практически не отличалось от нормальных показателей. Это еще раз свидетельствует о том, что при данной форме ГВ отсутствует даже тенденция к тромбоцитопении, то есть образование кровяных пластинок мегакариоцитами полностью компенсирует их потребление в процессе течения микротромбоваскулита.

Выявлена выраженная гиперагрегация тромбоцитов при индукции этого процесса разведенными гемолизата эритроцитов и ристомлином. Так, при индукции гемолизатом в разведении 10^{-2} время агрегации укорочено в 1,5 раза, а в разведении 10^{-6} - в 2,5 раза, время ристомлин-агрегации - в 1,6 раза.

Полученные данные тесно взаимосвязаны со степенью повреждения эндотелия сосудов иммунными комплексами и активированным комплементом. Этот факт отчетливо подтверждается при определении в крови уровня ФВ (таблица 3.II), который в среднем составил $232,8 \pm 24,1$ % при норме $103,7 \pm 4,3$ % ($p < 0,001$). У трех больных с наиболее тяжелым течением ГВ, выраженными клиническими проявлениями - язвенно-некротическими элементами на коже, длительным абдоминальным синдромом, макрогематурией уровень фактора был более 300 %. Так, у ребенка С.Л. он составлял 305 %, у П.Т. - 310 %, у С.М. - 320 %.

Приводим краткие выписки из истории болезни этих детей. Больная С.Л. 12 лет (история болезни № 24II от 26.05.83 г.) поступила в клинику с обильной геморрагической сыпью с элементами некроза и корочками на коже нижних конечностей, туловища, верхних конечностей. Отмечались сильные боли в голеностопных, коленных, локтевых суставах, интенсивные, приступообразные боли в животе, усиливавшиеся при пальпации.

При обследовании выявлена значительная гиперагрегация тромбоцитов по параметрам ГАТ: время агрегации в разведении гемолизата 10^{-2} - 6 с, в разведении 10^{-6} - 8 с, время ристомин-агрегации было укорочено до 8 с, уровень ФВ составил 305 %. По параметрам A_2 и МА аутокоагуляционного теста была найдена гиперкоагуляция (44 и 105 % соответственно), уровень АТ III снижен до 84 %. В общем анализе мочи отмечено наличие эритроцитов - до 60-80 в поле зрения.

Больной Л.Т. 8 лет (история болезни № 1057 от 04.03.83 г.) поступил в клинику с пятнисто-папулезной геморрагической сыпью на нижних конечностях и туловище, выраженными болями в голеностопных и коленных суставах, болями в животе, микрогематурией. При обследовании, как и в предыдущем случае, выявлена гипер-агрегация тромбоцитов - в разведении гемолизата 10^{-2} - 9 с, 10^{-6} - 22 с, время ристомин-агрегации составляло IIIc. Уровень ФВ был повышен до 310 %. Параметры A_2 и МА соответствовали 93 и 108 %, то есть обнаружена значительная гиперкоагуляция. Уровень АТ III был снижен до 22 %.

Больной С.М. 5 лет (история болезни № 5557 от 27.10.84 г.) поступил в клинику с жалобами матери на обильную геморрагическую сыпь по всему телу, в том числе на подошвах, ладонях, лице, боли в голеностопных, коленных, локтевых, лучезапястных суставах, сильные, плохо купируемые спазмолитиками, боли в животе, изменение цвета мочи (цвет "мясных помоев"). Элементы сыпи носили буллезно-некротический характер, с обширными глубокими язвами, захватывающими довольно большие участки кожи в основном на ногах и ягодицах. При исследовании системы гемостаза обнаружена ускоренная агрегация тромбоцитов: при индук-

ции гемолизатом в разведении 10^{-2} - 7с, в разведении 10^{-6} - 12с. Уровень ФВ превышал нормальные показатели в 3,1 раза и составлял 320 %. По АКТ выявлена значительная гиперкоагуляция - параметр A_2 - 106 %, МА - 105 %, уровень АТ III составлял 37 %. В общем анализе мочи эритроциты сплошь покрывали поле зрения.

После проведенной антитромботической терапии состояние всех детей улучшилось, отмечена ликвидация кожного, суставного, абдоминального синдромов, постепенное купирование почечного синдрома в течение 28-45 дней. Нормализовалась агрегация тромбоцитов, коагуляционная активность крови, значительно снизился уровень ФВ, повысилась активность АТ III. Все дети были выписаны в удовлетворительном состоянии для дальнейшего наблюдения на участке.

Данные исследования коагуляционной активности и антитромбинового потенциала крови у больных с почечным синдромом представлены в таблице 3.12.

Выявлен значительный гиперкоагуляционный сдвиг по всем параметрам АКТ. Гиперкоагуляционные сдвиги достигали максимальных значений по параметрам МА и A_2 . Следует обратить особое внимание на снижение антитромбиновой активности крови. Индекс инактивации тромбина в среднем составлял $1,5 \pm 0,1$ (при норме $2,1 \pm 0,1$). У 4 из 16 больных ИИТ снижался до уровня, характерного для тромбофилических состояний, в том числе для наследственных тромбофилий (I, I-1, 2). Именно у этих детей - И.О., К.Н., Ш.В., С.В. возникли выраженные венозные тромбозы.

Приведенные данные позволяют констатировать, что при почечной форме ГВ имеется значительный тромбогенный сдвиг, обусловленный потреблением основного физиологического антикоагу-

лянта - АТ Ш, вследствие системного микротромбоваскулита. Это нашло полное подтверждение при количественном определении АТ Ш, уровень которого был ниже тромбофилической границы (60 %) и составлял $52,6 \pm 6,5 \%$ при норме $100,0 \pm 2,0 \%$ ($p < 0,001$).

Таблица 3.12

Показатели свертывающей активности и антитромбинового потенциала крови у больных ГВ с присоединением почечного синдрома ($X \pm m$)

Тесты	n	Больные	Норма	p
АКТ: А ₂ , %	20	$75,9 \pm 4,7$	$15,4 \pm 2,9$	$<0,001$
МА, %	20	$103,7 \pm 0,5$	$100,0 \pm 1,1$	$<0,01$
T, мин	21	$7,7 \pm 0,5$	$10,0 \pm 0,0$	$<0,001$
ИИТ	16	$1,5 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$	$<0,001$
Протромбиновый индекс, %	14	$108,5 \pm 3,8$	$100,0 \pm 2,8$	$>0,05$
Фибриноген, г/л	9	$4,9 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,2$	$<0,001$
Антитромбин Ш, %	16	$52,6 \pm 6,5$	$100,0 \pm 2,0$	$<0,001$
Этаноловый тест	15	положительный у 10		

На процессы диссеминированного микротромбирования реагировал этаноловый тест. Его положительная реакция выявлена у 10 из 15 больных этой группы, что является важным признаком тромбинемии и отражает повышенное количество в крови фибриномономеров.

Так же, как и при других формах ГВ, обнаружена депрессия внутреннего (ХПа-зависимого) фибринолиза, показатель которого

в среднем составил $35,5 \pm 4,8$ мин, при норме $10,2 \pm 0,9$ мин ($p < 0,01$). Уровень ПДФ оказался в норме ($3,9 \pm 0,7$ мг%).

В таблице 3.13 представлены сравнительные данные показателей системы гемостаза у больных ГВ с присоединением абдоминального и почечного синдромом, из которой видно, что существенных различий между этими клиническими формами заболевания по всем параметрам не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 3.13

Основные параметры системы гемостаза у больных ГВ с присоединением абдоминального и почечного синдромов ($\bar{X} \pm m$)

Тесты	С присоединением абдоминального синдрома	С присоединением почечного синдрома	p
ГАТ, с:			
10^{-2}	$9,5 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,5$	$>0,05$
10^{-6}	$22,4 \pm 2,1$	$18,3 \pm 2,0$	$>0,05$
Фактор Виллебранда, %	$207,1 \pm 23,9$	$232,8 \pm 24,1$	$>0,05$
АКТ: A_2 , %	$73,2 \pm 4,5$	$75,9 \pm 4,7$	$>0,05$
МА, %	$103,7 \pm 0,5$	$103,7 \pm 0,5$	$>0,05$
Т, мин	$7,4 \pm 0,4$	$7,7 \pm 0,5$	$>0,05$
ИИТ	$1,6 \pm 0,03$	$1,5 \pm 0,1$	$>0,05$
АТ Ш, %	$60,0 \pm 4,0$	$52,6 \pm 6,5$	$>0,05$
ХПа-зависимый лизис, мин	$34,4 \pm 3,5$	$35,5 \pm 4,8$	$>0,05$

В то же время следует обратить внимание на более высокое содержание уровня ФВ и более значительную депрессию АТ III у больных почечным синдромом. Результаты сравнения уровня ФВ при различных формах ГВ показаны на рис.3. Сравнивая клинические проявления МГМ-синдрома и общую тенденцию лабораторных тестов, следует все-таки указать, что тромбогенные сдвиги у больных ГВ с почечным синдромом выражены более значительно, чем у детей с наличием абдоминального синдрома.

Представлялось интересным сравнить изменения в системе гемостаза в зависимости от степени выраженности почечного синдрома – микрогематурии, макрогематурии и нефротического синдрома. Результаты этих сравнительных данных представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14

Сравнение основных показателей системы гемостаза у больных ГВ с микро-, макрогематурией и нефротическим синдромом ($\bar{X} \pm m$)

	Т е с т ы	
	ГАТ, с:10 ⁻²	АКТ (МА, %)
1. Микрогематурия	10,1 ± 0,8	103,3 ± 0,9
2. Макрогематурия	8,5 ± 1,5	103,4 ± 0,7
3. Нефротический синдром	9,5 ± 0,5	102,0 ± 0,9
P _{I-2}	>0,05	>0,05
P _{I-3}	>0,05	>0,05

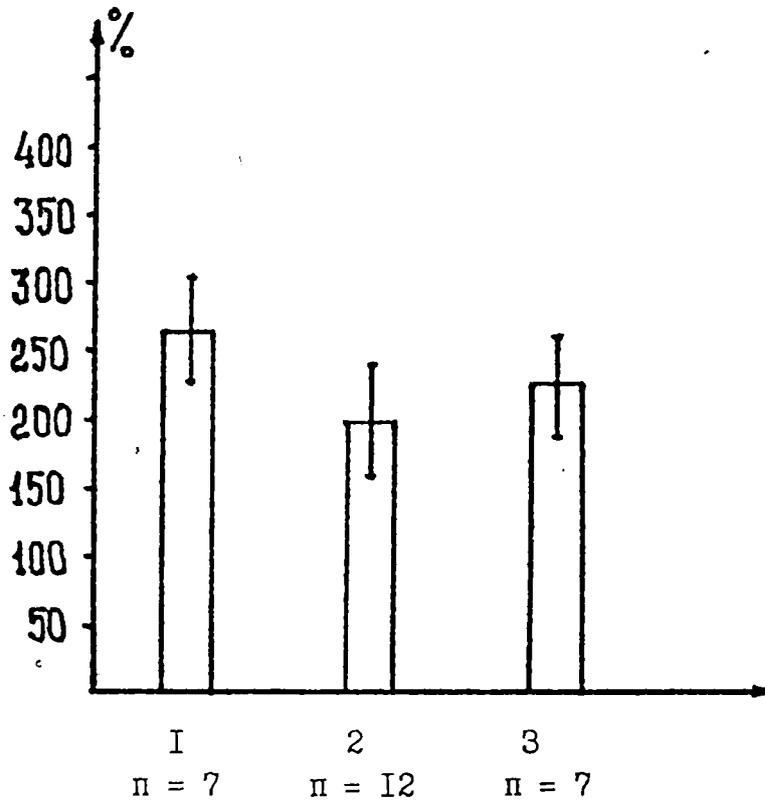


Рис.3. Уровень фактора Виллебранда при различных формах геморрагического васкулита.

I - кожно-суставная форма;

2 - с присоединением абдоминального синдрома;

3 - с присоединением почечного синдрома.

Из таблицы следует, что достоверной разницы между этими тремя проявлениями почечного синдрома по двум, наиболее кардинальным тестам, не обнаружено. Следует думать, что изменения в системе гемостаза у этих групп больных обусловлены не только степенью поражения почек, но и уровнем диссеминации микротромбов в другие органы и ткани — кожу, брыжейку кишечника.

В качестве иллюстрации нарушений в системе гемостаза у больных с почечным синдромом приводим краткую выписку из истории болезни. Больная Ш.В., 5 лет (история болезни № 506 от 09.02.82 г.) поступила в больницу с выраженной пятнисто-папулезной с элементами некроза сыпью на нижних конечностях, туловище, верхних конечностях, слабыми болями в голеностопных и коленных суставах, приступообразными, неинтенсивными болями в животе, макрогематурией. Два месяца назад девочке проводилось лечение по поводу лямблиоза.

При обследовании (см. табл. 3.15) было найдено незначительное повышение числа тромбоцитов, гиперагрегация их, повышение уровня ФВ, гиперкоагуляция, снижение антитромбиновой активности крови, угнетение фибринолиза.

В общем анализе мочи обнаруживалась массивная эритроцитурия. После проведенной антитромботической терапии состояние ребенка улучшилось, основные синдромы были купированы, нормализовались агрегация тромбоцитов, уменьшились уровень ФВ, коагуляционная активность крови, в анализах мочи изменений не было. Ребенок на 55 день был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача.

Таким образом, у больных с наиболее тяжелой в прогностическом плане почечной формой ГВ выявлены значительные тромбо-

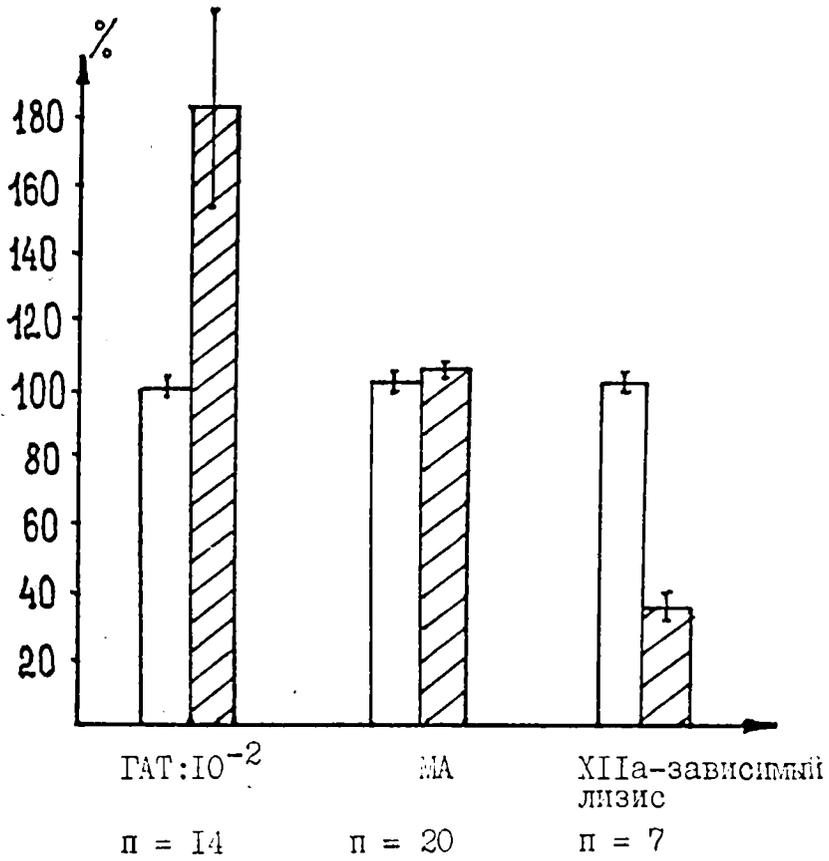


Рис.4. Основные показатели системы гемостаза у больных геморрагическим васкулитом с почечным синдромом.

□ - контроль.

Таблица 3.15

Основные параметры системы гемостаза больной Ш.В.

Тесты		Норма
Количество тромбоцитов, 10^9 /л	362,0	$276,0 \pm 5,3$
ГАТ, с: 10^{-2}	9,3	$13,8 \pm 0,5$
10^{-6}	15,0	$46,8 \pm 1,4$
Фактор Виллебранда, %	190,0	$103,7 \pm 4,3$
АКТ: А ₂ , %	85,0	$15,4 \pm 2,9$
МА, %	100,0	$100,0 \pm 1,1$
Т, мин	6,0	$10,0 \pm 0,0$
ИИТ	1,9	$2,1 \pm 0,1$
АТ Ш, %	82,0	$100,0 \pm 2,0$
ХПа-зависимый лизис, мин	27,0	$10,2 \pm 0,9$

генные сдвиги во всех звеньях системы гемостаза (рис.4). Обнаружены еще большие, хотя и недостоверные, по сравнению с абдоминальной формой активация и гиперагрегация тромбоцитов, такая же существенная гиперкоагуляция, вплоть до свертывания крови в игле при ее заборе, деперессия (потребление) АТ Ш, сочетающаяся с тромбинемией (положительная реакция ЭТ у 66,6 % больных), угнетение ХПа-зависимого фибринолиза. Эти данные констатируют наличие системного микротромбоваскулита, который играет ведущую роль в патогенезе поражения почек при ГВ у детей.

Г Л А В А 4

КОНТРОЛИРУЕМАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА У ДЕТЕЙ

Учитывая полученные данные, изложенные в предыдущих главах, о значительной активации всех звеньев системы гемостаза — гиперагрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции, вплоть до множественного тромбирования микрососудов и депрессии фибринолиза, нами разработана тактика комплексной антитромботической терапии у детей. Это лечение включало в себя контролируемое применение дезагрегантов и антикоагулянтов (гепарина).

I. Тактика терапии дезагреган-
та ми.

Лечение дезагрегантами проведено 27 детям с ГВ (5 — с кожно-суставной формой, 13 — с присоединением абдоминального, 9 — почечного синдромов). Из них 10 больных получали только дипиридамол (курантил) из расчета 2–3 мг на кг массы тела в сутки, а в случае отсутствия антиагрегантного действия сочетали его с метиндолом (индометацином), либо с тренталом (пектокси-филлином) и пармидином.

Дезагрегационный эффект дипиридамола обусловлен ингибированием фосфодиэстеразы, кроме того, он подавляет синтез в тромбоцитах тромбосана A_2 , увеличивает высвобождение простагландинов в кровотоки (34, 130).

Оценку действия препаратов проводили по параметрам гемолит-агрегационного теста, при индукции агрегации разведениями гемолизата — 10^{-2} и 10^{-6} . Данные ГАТ у больных ГВ на фоне лечения дипиридамолом представлены в таблице 4.1, из которой видно, что применение одного этого препарата у всех обследованных

детей практически не вызвало дизагрегационного эффекта ($p > 0,05$). Из них: 4 больных с кожно-суставной формой заболевания, 5 - с присоединением абдоминального, 1 - почечного синдромов.

Таблица 4.1

Данные гемолизат-агрегационного теста у больных ГВ до и на фоне лечения дипиридамолом

Инициалы	Формы заболевания	Параметры ГАТ, с			
		До лечения		На фоне лечения	
		10^{-2} (1)	10^{-6} (2)	10^{-2} (3)	10^{-6} (4)
1	2	3	4	5	6
1. М.В.	Кожно-суставная	10,0	-	10,0	22,0
2. Г.С.	" - "	8,1	19,0	11,3	19,0
3. Ц.С.	С присоединением абдоминального синдрома	8,0	21,0	8,0	20,1
4. Д.К.	С присоединением почечного синдрома	12,0	26,2	12,1	22,0
5. Ц.С.	Кожно-суставная	9,2	21,0	8,0	20,0
6. С.Ю.	Кожно-суставная	15,0	25,1	9,0	13,0
7. К.С.	С присоединением абдоминального синдрома	18,0	45,0	19,0	35,0
8. Р.Т.	" - "	10,1	18,0	10,1	19,1

	1	2	3	4	5	6
9. А.Н. С присоеди- нением абдо- минального синдрома			10,0	22,1	15,1	42,0
Ю.К.О. " - "			8,0	14,0	14,0	25,0
X			10,8	23,4	11,6	23,7
$\pm m$			1,1	2,9	1,1	2,7
$P_{1-3} > 0,05$						
$P_{2-4} > 0,05$						

Гиперагрегационные сдвиги сохранялись как при индукции агрегации субпороговой, так и максимальными концентрациями гемолизата.

Эти результаты совпадают с данными литературы о том, что диглиридамо́л является самым "мягким" дезагрегантом. В то же время препарат не вызывает геморрагических осложнений и может применяться длительно, без лабораторного контроля, в том числе в поликлинических условиях.

Учитывая эти данные, 17 больным (2 - с кожно-суставной формой ГВ, 7 - с присоединением абдоминального, 8 - почечного синдромов) было проведено комплексное лечение дезагрегантами (диглиридамо́л + трентал - 8 детям, диглиридамо́л + индометацин - 7 и диглиридамо́л + пармидин - 2 больным).

По механизму дезагрегационного эффекта трентал наиболее близок к диглиридамо́лу, основное его действие - подавление активности тромбоцитарной фосфодиэстеразы. Индометацин ингибирует активность циклооксигеназы, диглицеридлипазы тромбоцитов.

Пармидин (продектин) угнетает агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, адреналином и коллагеном. Наиболее выражены его дизагрегационные свойства в отношении уже сформировавшихся микроагрегатов кровяных пластинок (34).

В таблице 4.2 представлены основные показатели ГАТ у больных ГВ с применением различных сочетаний дизагрегантов. Результаты исследований, приведенные в таблице, показывают, что у всех обследованных детей был получен выраженный дизагрегационный эффект при сочетанном применении дизагрегантов. Так, время агрегации пластинок удлинилось более чем в 2 раза при индукции как субпороговыми, так и максимальными концентрациями гемолизата ($p < 0,001$). При индукции максимальными дозами время агрегации удлинилось с $8,9 \pm 0,6$ с до $17,9 \pm 2,1$ с и при индукции субпороговыми дозами - с $19,5 \pm 2,1$ с до $42,8 \pm 5,3$ с.

Таблица 4.2

Данные гемолизат-агрегационного теста у больных ГВ до и на фоне сочетанного применения дизагрегантов

Инициалы	Формы заболевания	Препараты	Параметры ГАТ, с			
			До лечения		После лечения	
			10^{-2} (1)	10^{-6} (2)	10^{-2} (3)	10^{-6} (4)
1	2	3	4	5	6	7
1. О.Ж.	Кожно-суставная	Курантил + трентал	5,0	6,0	9,0	14,0
2. Б.Л.	Кожно-суставная	Курантил + индометацин	13,0	21,0	17,0	67,1

I	2	3	4	5	6	7
3. Б.О.	С присоеди- нением аб- доминально- го синдрома	Курантил+ индомета- цин	7,0	18,0	29,1	-
4. К.Т.	" - "	Курантил+ трентал	11,1	35,0	26,0	65,0
5. В.В.	" - "	Курантил+ трентал	7,2	14,2	32,0	-
6. Х.В.	" - "	Курантил+ индомета- цин	6,1	13,1	8,0	18,1
7. К,Л.	" - "	Курантил+ индомета- цин	9,0	17,3	17,1	32,1
8. Б.А.	" - "	Курантил+ трентал	8,0	15,1	10,1	45,0
9. Я.С.	" - "	Курантил+ трентал	10,0	35,1	20,0	44,0
10. Ш.П.	С присоеди- нением по- чечного синдрома	Курантил+ пармидин	10,0	25,0	18,0	40,0
11. М.Д.	" - "	Курантил+ трентал	9,0	15,0	14,1	-
12. И.О.	" - "	Курантил+ пармидин	8,0	15,1	15,0	45,0
13. Ш.В.	" - "	Курантил+ индометацин	9,0	15,1	40,0	85,0
14. А.Н.	" - "	Курантил+ индометацин	14,0	30,0	15,0	32,0

I	2	3	4	5	6	7
I5.Н.В.	С присоеди- нением по- чечного синдрома	Курантил+ индомета- цин	13,1	29,0	15,0	51,0
I6.С.Л.	" - "	Курантил+ трентал	6,0	8,2	9,2	17,2
I7.Ш.А.	" - "	Курантил+ трентал	7,0	20,0	11,1	37,0
X			8,9	19,5	17,9	42,8
± m			0,6	2,1	2,1	5,3
$P_{1-3} < 0,001$						
$P_{2-4} < 0,001$						

При сочетанном применении дезагрегантов надежный эффект получен и у больных с тяжелыми формами ГВ с наличием язвенно-некротических элементов на коже, присоединением абдоминального и почечного синдромов, то есть была преодолена значительная гиперагрегация тромбоцитов, блокирована циркуляция в кровотоке спонтанных агрегатов при выраженной клинике микротромбоваску-лита.

Для иллюстрации приводим краткие выписки из историй болезни 2 детей. Больная Ш.В. (история болезни № 506 от 09.02.82 г.) поступила в клинику с язвенно-некротическими элементами на коже нижних конечностей, туловища, умеренно-выраженным абдоминальным синдромом, макрогематурией. При обследовании ребенка найдена гиперагрегация тромбоцитов (при разведении гемолизата 10^{-2} - 9с, 10^{-6} - 15с).

В комплексную антитромботическую терапию подключены 2 дезагреганта - дипиридамол в дозе 2 мг на кг массы тела в сутки и индометацин в дозе 2 мг на кг/24 час. Одновременно девочке проводилось лечение хронического тонзиллита и кариеса зубов. На 4 сутки от начала терапии время агрегации удлинилось до 40с (разведение гемолизата 10^{-2}) и до 85с (разведение 10^{-6}). Препараты использовались в течение 3-4 недель под контролем ГАТ 1-2 раза в неделю. Поддерживалась умеренная гипоагрегация - до 17-21с при индукции гемолизатом в разведении 10^{-2} и до 50-54с - в разведении 10^{-6} .

На фоне комплексной терапии с дезагрегантами значительно уменьшились кожные проявления, на 9 день купирован абдоминальный синдром, однако микрогематурия сохранялась в течение 1,5 месяцев. При катamnестическом наблюдении в течение 3 лет признаков почечной недостаточности не обнаружено.

Больная С.Л. (история болезни № 2411 от 26.05.83 г.) поступила в больницу с яркой геморрагической сыпью на ногах, ягодицах, туловище, выраженными суставным и абдоминальным синдромами, микрогематурией.

По параметрам ГАТ выявлена значительная гиперагрегация тромбоцитов - 6с при индукции агрегации гемолизатом в дозе 10^{-2} и 8с при индукции в дозе 10^{-6} . Девочке были назначены 2 дезагреганта: дипиридамол в дозе 1,5 мг на кг массы тела в сутки и трентал по 100 мг три раза в день, однократно был дан декарис по поводу аскаридоза. На 4 сутки лечения время агрегации удлинилось до 9с (разведение гемолизата 10^{-2}) и до 17с (разведение гемолизата 10^{-6}). Эти препараты ребенок получал в течение месяца. После проведенного лечения геморрагическая сыпь исчезла, на 9 день был купирован суставной синдром, на 7 - абдоминальный. Микрогема-

турия сохранялась в течение I месяца, при дальнейшем наблюдении в динамике на протяжении 3 лет признаков почечной недостаточности не отмечено.

Таким образом, у описанных больных был получен надежный дизагрегационный эффект от сочетанного применения двух препаратов. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось.

В таблице 4.3 представлены результаты ГАТ на фоне терапии дезагрегантом нового поколения - ибустрином, любезно представленного нам для клинической апробации фирмой "Carla Erba" (Италия). Ибустрин тормозит продукцию тромбоксана A_2 из тромбоцитов, не изменяя активность простаглицлина стенки сосудов, значительно ингибирует агрегацию, вызванную АДФ, коллагеном, адреналином, арахидоновой кислотой.

Таблица 4.3

Данные гемолизат-агрегационного теста у больных ГВ до и на фоне лечения ибустрином

Инициалы	Формы заболевания	Параметры ГАТ, с			
		До лечения		На фоне лечения	
		10^{-2}	10^{-6}	10^{-2}	10^{-6}
1. К.В.	Кожно-суставная	I4	28	21	42
2. М.И.	" - "	I3	27	27	54
3. А.А.	" - "	Спонтанная агрегация I2			25
4. В.К.	С присоединением абдоминального и почечного синдромов	Спонтанная агрегация I3			26

Ввиду ограниченного количества препарата лечение проведено только 4 больным с ГВ (3 - с кожно-суставной формой и 1 - с присоединением абдоминального и почечного синдромов в дозе 100 мг три раза в день. При этом был получен выраженный дизагрегационный эффект, аналогичный действию 2 дезагрегантов. Время агрегации удлинилось в 2 раза при индукции как максимальными, так и субпороговыми дозами гемолизата.

Следует обратить особое внимание, что ни у одного из больных, которым проводилось лечение различными схемами дезагрегантов сроком от 3 недель до 4 месяцев, не наблюдалось каких-либо геморрагических осложнений, лишь у 2 детей были отмечены единичные экхимозы на ногах.

Дезагреганты входили в базовую терапию больных с ГВ и использовались при всех формах заболевания. Дополнительным показанием являлась гиперагрегация тромбоцитов, выявленная по параметру ГАТ (время агрегации при разведении гемолизата эритроцитов 10^{-2} от 6 до 14с). Терапия считалась эффективной, если отмечалась положительная клиническая динамика, особенно в плане купирования микроциркуляторных нарушений и время агрегации при индукции гемолизатом в дозе 10^{-2} удлинялось в 2-3 раза.

Таким образом, нами впервые в педиатрической практике осуществлено контролируемое применение дезагрегантов при геморрагическом васкулите, причем до 1981 года лечение больных (44 ребенка с различными формами ГВ) проводилось только одним препаратом без контроля за его дизагрегационным действием. Последний стал возможен после разработки и широкой клинической апробации гемоллизат-агрегационного теста.

Результаты исследований показали, что применение одного

дипиридамола не приводит к надежному дизагрегационному эффекту. В то же время сочетание этого препарата с другими дизагрегантами (трентал, индометацин) дает стойкую дизагрегацию тромбоцитов (рис.5). Хорошие результаты получены и при использовании дизагреганта нового поколения - ибустрина. Применение этих препаратов особенно показано и потому, что гепарин, вводимый большинству больных, является довольно мощным индуктором агрегации тромбоцитов (I5), поэтому проведение гепаринотерапии без дизагрегантов нецелесообразно.

2. К о н т р о л и р у е м о е л е ч е н и е г е п а - р и н о м.

Лечение гепарином проведено 46 больным ГВ (2 - с кожно-суставной формой, 27 - с присоединением абдоминального, 17 - почечного синдромов). Основными показаниями для гепаринотерапии являлись следующие клинические признаки:

- наличие массивных язвенно-некротических элементов на коже;
- выраженные абдоминальный и почечный синдромы;
- длительное, рецидивирующее течение заболевания.

Дополнительными критериями являлись следующие лабораторные показатели:

- гиперкоагуляционный сдвиг по параметру МА (аутокоагуляционного теста) - от 9с (I03,0 %) до 7с (I08,0 %);
- наличие положительных результатов паракоагуляционных тестов.

Для лечения больных использовался гепарин фирмы "Гедеон Рихтер" (Венгрия) и отечественный гепарин Каунасского завода эндокринных препаратов (в I мл - 5 тысяч единиц) Первоначальная

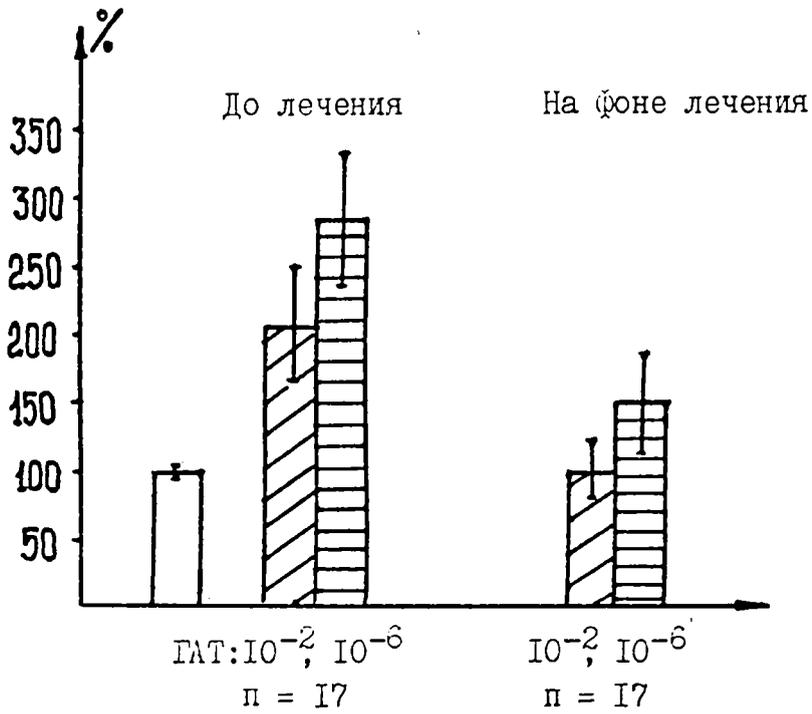
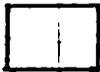


Рис.5. Агрегационная активность тромбоцитов у больных геморрагическим васкулитом до и на фоне сочетанного применения дезагрегантов.



- контроль.

суточная доза составляла 300-400 ед/кг массы тела и вводилась в подкожную клетчатку живота (по методике Vin et Wessler) через равные промежутки времени, а при наличии стойкого абдоминального синдрома - внутривенно, длительно капельно на физиологическом растворе. Эффективность гепаринотерапии оценивалась по динамике клинических проявлений и по достижению гипокоагуляции (по параметрам АКТ). При этом использовался метод, разработанный в нашей клинике Л.С.Баркаганом (1977).

Доза гепарина считалась достаточной, если:

- отмечалась положительная клиническая динамика;
- достигалась норма- или умеренная гипокоагуляция (параметр МА от I2с (88,0 %) до I8с (70,0 %);
- результаты паракоагуляционных тестов (этанолового и протамин-сульфатного) были стойко отрицательными.

Из таблицы 4.4 видно, 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, т.е. параметр МА высокочувствительного и стандартизированного теста не изменялся на фоне применения гепарина в этих дозах.

Данные этих наблюдений убеждают в том, что часто рекомендуемые в литературе дозы гепарина из расчета 200-300 ед/кг/24 час. практически не эффективны, хотя паракоагуляционные тесты становятся отрицательными. При тяжелом течении заболевания гепаринорезистентность отмечалась на фоне введения гепарина в дозе 400 ед/кг массы тела в сутки. В дальнейшей работе она была определена как "стартовая" доза препарата. При отсутствии гипокоагуляционного эффекта ее ступенеобразно нара-

Таблица 4.4

Параметр МА ауто- и микроагуляционного тестов при использовании гепарина в суточной дозе 200-400 ед/кг массы тела у больных с различными формами ГВ

Инициалы	Формы заболевания	Доза гепарина, ед/кг массы в сутки	Параметр МА, %	
			До лечения (1)	На фоне лечения (2)
1	2	3	4	5
1. С.Ю.	Кожно-суставная	300	100,0	105,0
2. К.Н.	" - "	300	105,0	103,0
3. Д.Л.	С присоединением абдоминального синдрома	300	93,0	96,0
4. Ч.С.	" - "	400	100,0	108,0
5. С.Р.	" - "	300	108,0	108,0
6. Я.С.	" - "	400	103,0	105,0
7. Б.Н.	" - "	300	105,0	105,0
8. Б.В.	" - "	300	100,0	100,0
9. К.О.	" - "	200	110,0	105,0
10. К.В.	" - "	300	85,0	88,0
11. Г.С.	" - "	300	100,0	105,0
12. К.С.	" - "	300	105,0	105,0
13. А.Н.	" - "	400	105,0	103,0
14. В.В.	" - "	400	105,0	103,0
15. К.Л.	" - "	400	103,0	103,0
16. К.Т.	" - "	250	100,0	105,0
17. Х.С.	С присоединением по-			

1	2	3	4	5
	чечного синдрома	300	100,0	100,0
18.Б.Я.	" - "	200	103,0	105,0
19.С.М.	" - "	400	105,0	105,0
X		318,4	101,8	103,0
± m		14,9	1,3	1,1
Норма				
X ± m			100,0 ± 1,1	100,0 ± 1,1
$P_{1-2} > 0,05$				

щивали по 100 ед/кг, вплоть до достижения гипокоагуляции. Такая терапия, как видно из таблицы 4.5, проведена 27 больным (13 - с присоединением абдоминального, 14 - почечного синдромов).

Таблица 4.5

Параметр МА ауто- и микрокоагуляционного тестов при использовании гепарина в суточной дозе 400-700 ед/кг массы тела у больных с различными формами ГВ

Инициалы	Формы заболевания	Доза гепарина, ед/кг массы в сутки	Параметр МА, %	
			До лечения (1)	На фоне лечения (2)
1	2	3	4	5
И. Д.Л.	С присоединением абдоминального синдрома	500	106,0	88,0

I	2	3	4	5
2. Ч.С.	С присоединением аб- доминантного синдрома	700	108,0	93,0
3. С.Р.	" - "	550	108,0	85,0
4. Я.С.	" - "	400	105,0	85,0
5. А.Н.	" - "	450	103,0	82,0
6. В.В.	" -"	500	103,0	88,0
7. Б.А.	" - "	400	100,0	82,0
8. В.В.	" - "	350	105,0	85,0
9. К.А.	" - "	350	108,0	79,0
10.И.Л.	" - "	500	101,0	73,0
11.К.Н.	" - "	500	101,0	93,0
12.П.С.	" - "	400	105,0	88,0
13.Р.Т.	" - "	400	105,0	85,0
14.С.В.	С присоединением по- чечного синдрома	400	105,0	88,0
15.С.О.	" - "	400	103,0	88,0
16.Б.С.	" - "	400	103,0	90,5
17.Ж.М.	" - "	500	100,0	76,0
18.Е.П.	" - "	450	103,0	93,0
19.П.Т.	" - "	500	108,0	85,0
20.Н.В.	" - "	500	100,0	85,0
21.А.Н.	" - "	350	108,0	100,0
22.А.А.	" - "	500	103,0	85,0
23.П.Л.	" - "	400	105,0	100,0
24.Т.Д.	" - "	400	105,0	69,0
25.М.Д.	" - "	400	105,0	93,0

I	2	3	4	5
26. Т.Ж.	С присоединением почечного синдрома	450	103,0	62,0
27. Ш.П.	" - "	400	103,0	93,0
X		446,3	103,8	85,6
$\pm m$		14,5	0,5	1,5
Норма				
X $\pm m$			100,0 \pm 1,1	100,0 \pm 1,1
$P_{I-2} < 0,001$				

Средняя суточная доза гепарина составила $446,3 \pm 14,5$ ед/кг массы тела. Гипокоагуляция была достигнута у всех детей. Параметр MA колебался в диапазоне от 62 до 100%, а средняя величина его у больных ГВ составила $85,6 \pm 1,5$ %. На рисунке 6 показана аутокоагулограмма больной Р.Т. до и на фоне подкожного введения гепарина в дозе 400 ед/кг/24 час.

У 4 детей (Х.С., Д.Л., К.Н., Ч.С.) гипокоагуляционный эффект не был получен даже при назначении гепарина в дозе 600-700 ед/кг массы тела в сутки. У них имели место тяжелые клинические проявления заболевания - выраженный кожно-суставной, рецидивирующие абдоминальный и почечный синдромы.

Гепаринорезистентность у этих больных была обусловлена значительным потреблением АТ Ш. Уровень этого белка у Х.С. был равен 62 %, у Д.Л. - 19 %, у К.Н. - 60 %, у Ч.С. - 45 %. Кроме того, гепаринорезистентность усиливалась наличием в крови больных белков "острой фазы" - фибриногена, СРБ и др. (15).

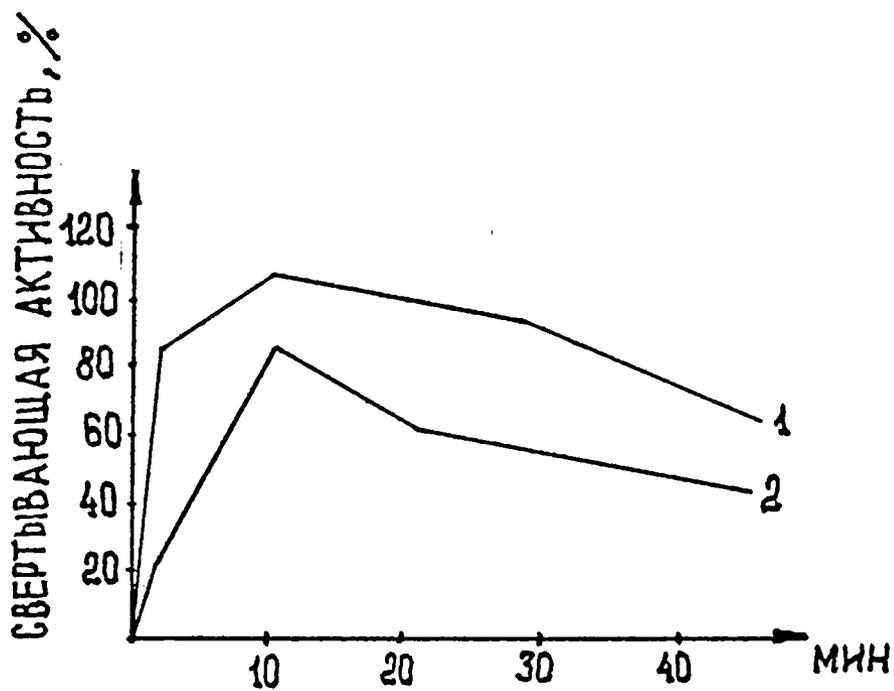


Рис.6. Аутокоагулограмма больной Р.Т. до (1) и на фоне (2) подкожного введения гепарина в дозе 400 ед/кг массы тела в сутки.

Учитывая это, для достижения гипокоагуляции нами успешно при лечении ГВ были использованы трансфузии гепарина вместе со свежезамороженной плазмой из расчета 10–15 мл/кг массы тела. При этом гипокоагуляционный эффект был достигнут у всех 4 детей, а у Х.С. и Д.Л. отмечена значительная гипокоагуляция (рис.7). Отрицательных, либо побочных эффектов после введения плазмы мы не наблюдали.

Этот первый опыт применения свежезамороженной плазмы вместе с гепарином требует дальнейшего изучения, но уже сейчас можно сказать, что введение этих препаратов показано только при наиболее тяжелых формах ГВ с наличием тромбозов, снижением уровня АТ Ш ниже 60 %, при неэффективности гепаринотерапии даже в дозах, превышающих 500–600 ед/кг массы тела в сутки. Учитывая эти строгие показания, переливание плазмы проведено только 4 детям. Наши клинические наблюдения показывают, что абдоминальный синдром является "сигналом" к возможному возникновению почечного синдрома (через 24–72 часа) и поэтому необходимо ежедневное исследование мочи, а активная контролируемая антитромботическая терапия предупреждает появление гематурии.

Таким образом, в данной главе представлено рациональное использование антитромботических средств в комплексной терапии ГВ у детей. В нашей клинике предложено и внедрено в широкую клиническую практику назначение таких доз гепарина, которые гарантируют достижение нормо-, либо умеренной гипокоагуляции по параметрам АКТ, а также переводят показания паракоагуляционных тестов в стойкоотрицательные. Разработана тактика контролируемой антиагрегационной терапии с помощью оригинального гемолизат-агрегационного теста. Применение выше указанных медикамен-

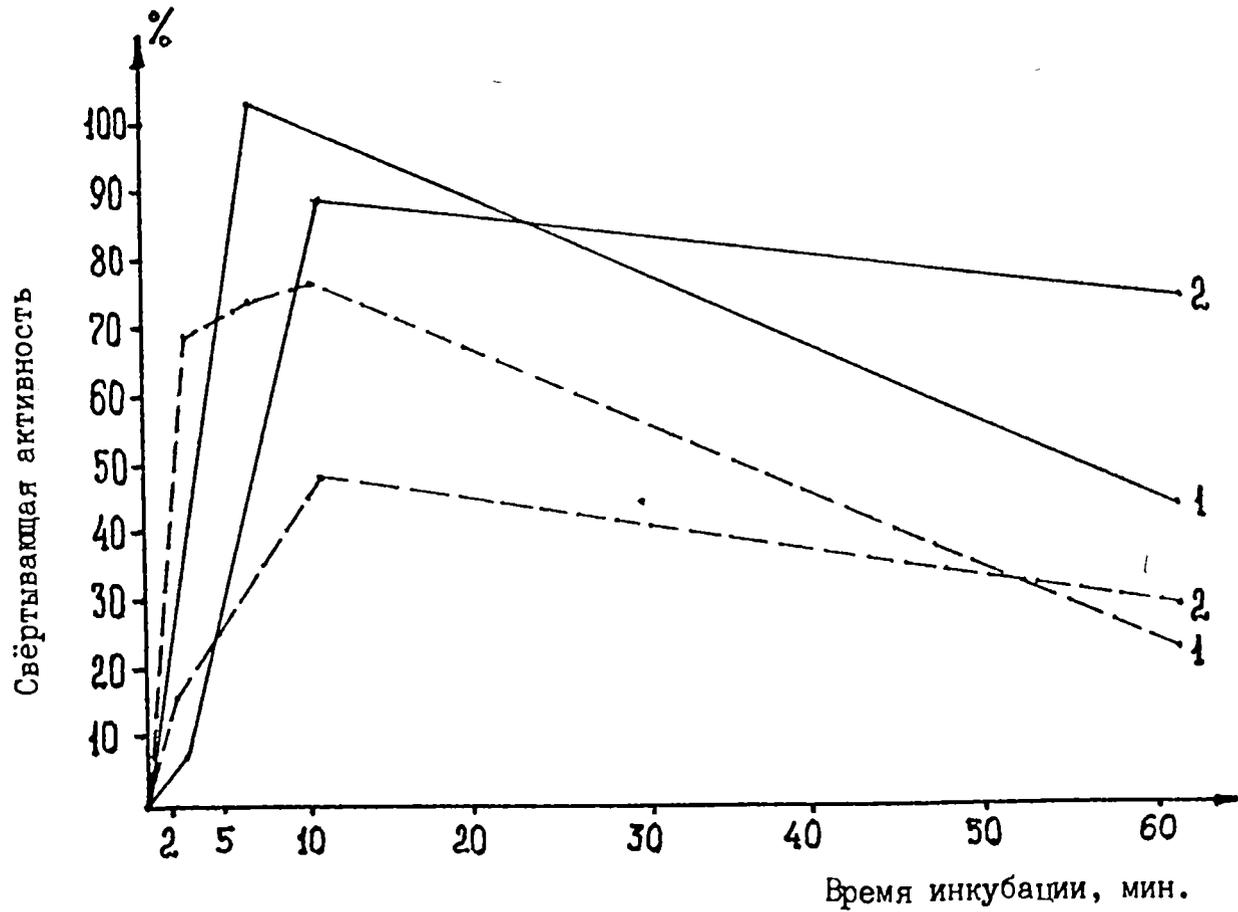


Рис.7. Аутокоагулограммы больных Х.С.(1) и Д.Л.(2) до и после плазменно-гепариновой инфузии (гепарин в дозе 250 ед/кг массы тела, плазма - 10 мл/кг).

— до инфузии
 - - - после инфузии

тов позволило эффективно предотвращать рецидивирование кожного, купировать суставной и абдоминальный синдромы, а главное – "профилактировать" возникновение почечного синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа посвящена изучению нарушений в системе гемостаза при геморрагическом васкулите у детей, одном из наиболее распространенных заболеваний в педиатрической практике. Хотя в основе заболевания лежит генерализованное поражение сосудов циркулирующими иммунными комплексами и активированными компонентами системы комплемента, главенствующая роль в развёртывании клинических проявлений, возникновении почечного синдрома принадлежит активации всех звеньев системы гемостаза.

Комплексное изучение сосудисто-тромбоцитарного звена, гемокоагуляции и фибринолиза у 110 больных ГВ показало выраженные сдвиги во всех этих звеньях. Эти сдвиги впервые были выявлены при использовании "набора" современных, стандартизированных, высокочувствительных тестов, большинство которых разработано и апробировано в нашей клинике. Оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза проводилась с помощью ГАТ и определения уровня фактора Виллебранда, своеобразного "маркера" степени повреждения эндотелия сосудов — единственного места в организме, где синтезируется этот белок. Состояние свертывающей системы крови изучено на основе исследования результатов АКТ, фибриногена, протромбина, наличие тромбинемии регистрировалось этаноловым и протамин-сульфатным тестами. Состояние фибринолиза оценивалось с помощью XPa-зависимого лизиса и определения уровня ПДФ.

Результаты многолетних исследований показали, что уже при наиболее легком течении ГВ — кожно-суставной форме заболевания закономерно выявляются гиперагрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, признаки тромбинемии, депрессия фибринолиза. Следова-

тельно, уже эта форма нуждается в проведении активной анти-тромботической терапии, прежде всего для предупреждения дальнейшей генерализации процесса – предотвращения развития абдоминального и почечного синдромов.

Тромбогенные сдвиги в системе гемостаза оказались еще более выраженными при присоединении абдоминального синдрома. Значительная гиперагрегация тромбоцитов, вплоть до циркуляции в кровотоке спонтанных агрегатов обнаружена у 76,5%, гиперкоагуляция, вплоть до максимальных значений – у 73,1%, угнетение фибринолиза – у всех обследованных больных данной группы. Признаки тромбинемии по показателям ЭТ и ПСТ обнаруживались у части детей. Гиперкоагуляционные сдвиги и высокий тромбогенный риск были обусловлены снижением (потреблением) основного физиологического антикоагулянта крови (АТ Ш) до 60%. Снижение уровня этого белка выявлено у 93,3% больных абдоминальной формой ГВ. Однотипные сдвиги в системе гемостаза были найдены и у детей с почечной формой заболевания, но следует подчеркнуть, что уровень АТ Ш был еще ниже (53%), чем у больных с абдоминальным синдромом.

Впервые при обследовании детей с ГВ проведено определение уровня ФВ, который синтезируется в эндотелии сосудов и повышение которого свидетельствует о генерализации и тяжести сосудистых поражений циркулирующими иммунными комплексами. Повышение уровня фактора было обнаружено у всех (26) обследованных больных с различными формами ГВ, но наиболее высокий уровень (выше 300%) закономерно регистрировался при наличии таких тромбогенных проявлений, как язвенно-некротические элементы на коже, тяжело протекающие абдоминальный и почечный синдромы,

то есть при наиболее манифестном течении ГВ.

Таким образом, комплексное исследование системы гемостаза — сосудисто-тромбоцитарного, гемокоагуляции и фибринолиза показало активацию всех этих звеньев с развитием тромбогенного сдвига, коррелирующего с тяжестью клинических проявлений. Все это, после детального анализа, позволило нам обосновать наличие при ГВ у детей патогномичного синдрома множественного тромбирования микрососудов — МТМ-синдрома, подобного хроническому диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. Критериями для постановки этого синдрома у больных являются следующие признаки:

- массивная, сливная кожная сыпь, особенно с язвенно-некротическими элементами;
- выраженный абдоминальный синдром (боли в животе, кишечное кровотечение);
- почечный синдром;
- выраженные гиперкоагуляционные сдвиги по параметрам микро- и аутокоагуляционных тестов, сочетающиеся с положительными реакциями паракоагуляционных тестов;
- снижение уровня АТ III ниже 60 %;
- повышение уровня ФВ более 200 %.

Используя эти критерии (при наличии 3 и более признаков), МТМ-синдром выявлен нами у 58 (52,7 %) больных, из них — 3 детей (5,2 %) с кожно-суставной формой заболевания, 30 (51,7 %) — с присоединением абдоминального, 25 (43,1 %) — почечного синдромов.

Результаты наших исследований не позволяют согласиться с мнением некоторых авторов (74, 87, 73), что при ГВ развивается

ся "классический" ДВС-синдром. Синдром множественного тромбирования микрососудов имеет ряд кардинальных клинико-лабораторных отличий, а именно: при ГВ у детей никогда (кроме редко встречающихся форм) не встречается генерализованной кровоточивости (петехии, гематомы, кровотечение из мест инъекций и т.д.), а геморрагические проявления являются следствием тромбозов и некрозов; практически никогда не возникают тромбоцитопения и коагулопатия потребления, столь характерные для ДВС-синдрома, то есть образование тромбоцитов в костном мозге и синтез факторов свертывания значительно превышает их потребление. Характерным примером является гиперфибриногенемия, как следствие иммунокомплексного воспаления.

Указанные различия имеют принципиально важное значение для проведения терапии, в том числе ургентной. При ГВ категорически противопоказаны антиферментные препараты (эпсилон-аминокапроновая кислота, контрикал, гордокс), используемые в базисной терапии ДВС-синдрома. Назначение этих лекарств в качестве "гемостатических средств" приводит к блокированию фибринолитической активности, тромбозу сосудов почек и развитию острой почечной недостаточности. Антитромботическая терапия в таких случаях бывает неэффективной. Введение свежзамороженной плазмы (базисная терапия декомпенсированного ДВС-синдрома) показано лишь в редких случаях значительного потребления АТШ и возникновения венозных тромбозов.

Разработка в клинике высокочувствительных и стандартизированных микротестов позволила впервые обосновать тактику антитромботической терапии дезагрегантами и антикоагулянтами. Наш опыт показал, что дезагреганты (дипиридамол, трентал, ин-

дометацин) должны назначаться всем больным ГВ, а их применение должно контролироваться параметрами ГАТ. Кроме того, было показано, что гепарин в общепринятых дозах (200–300 ед на кг массы тела) не дает антикоагулянтного эффекта. Это связано со снижением в крови уровня АТ III и циркулирующей в кровотоке белков "острой фазы" – фибриногена, СРБ, α_1 -кислого мукопротеина.

В работе представлены клиничко-лабораторные показания к гепаринотерапии и выбор оптимальных дозировок, индуцируемых нормо- или умеренную гипокоагуляцию. Геморрагических осложнений при проведении контролируемой антитромботической терапии мы не обнаружили ни у одного из больных.

Основным результатом нашей работы является разработка методов ранней диагностики и контролируемого лечения нарушений гемостаза у детей с ГВ. Катамнестическое наблюдение за всеми больными, в том числе за 40 с поражением почек, показало полное отсутствие развития хронической почечной недостаточности, наиболее грозного осложнения заболевания, в то время, как по данным А.А.Ильина (1984), Silber D.L. (1972), Amato G.M., et al. (1984) ХПН развивается у 1,5–7 % больных.

Разработка антитромботической терапии позволила уменьшить срок пребывания детей в стационаре с 37–40 до 24–25 дней. Экономическая эффективность от сокращения этого срока составила 2378 рублей.

ВЫВОДЫ

1. Объективную оценку состояния системы гемостаза при ГВ у детей дают стандартизированные и высокочувствительные микротесты – гемолизат-агрегационный, микрокоагуляционный, определения уровня фактора Виллебранда и фактор (XIIIa)-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 почечными 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 III, 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, протамина-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 проведения лабораторного контроля не требуется.

3. Антикоагуляционная терапия гепарином показана при наличии язвенно-некротических элементов на коже, венозных тромбозов, присоединении абдоминального и почечного синдромов. Малые и средние дозы гепарина (от 100 до 300 ед/кг массы тела в сутки) не оказывают какого-либо антикоагуляционного эффекта в связи с наличием в кровотоке белков "острой фазы", снижени-

ем уровня антитромбина III. 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 синдромом) даже эти дозы не приводят к гипокоагуляции в связи с полным потреблением АТ III. Поэтому в этих случаях гепарин следует сочетать с капельными инфузиями свежезамороженной плазмы (10–15 мл/кг массы тела), как источника АТ III и плазминогена.

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

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 микротромбоваскулита, предотвращает развитие острой почечной недостаточности.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Абрамов Р.К. Содержание иммуноглобулинов сыворотки крови у детей больных геморрагическим васкулитом и гемофилией//Тезисы докладов: IV Всероссийский съезд детских врачей. - Саратов. - 1973. - С. 304-305.
2. Андрееенко Г.В., Полянцева Л.Р., Подорольская Л.В. Антитромбин III и его роль в клинической патологии//Терапевтический архив. - 1980. - № 2. - С. 141-145.
3. Андрееенко Г.В., Рынейская В.А., Подорольская Л.В., Малинина Л.И., Козарезова Т.И. Показатели фибринолиза и гемокоагуляции при геморрагическом васкулите у детей//Педиатрия. - 1981. - № 8. - С. 10-13.
4. Акжигитов Г.Н., Моргунова М.А., Веллев А.А. Абдоминальный синдром и хирургические осложнения при болезни Шенлейна - Геноха у детей//Советская медицина. - 1985. - № 2. - С. 66-70.
5. Балабина Н.М. Клинико-патогенетическая характеристика геморрагического васкулита. Автореферат дис. к.м.н. - Новосибирск. - 1987. - 24с.
6. Баркаган Л.З. Диагностика десеминированного внутрисосудистого свертывания при гемолитических анемиях и геморрагическом васкулите у детей. Тактика гепаринотерапии//Вопросы трансфузиологии и гематологии в педиатрической практике: Материалы Всесоюзной конференции. - Баку. - 1977. - С.167-169.
7. Баркаган Л.З., Цемахович В.А. Анализ механизма аутокоагуляционного теста//Лабораторное дело. - 1978. - № 8. - С.485-489.

8. Баркаган Л.З. Методы и тактика распознавания нарушений свертываемости крови//Лабораторное дело. - 1980. - № 4. - С.195-199.
9. Баркаган Л.З. Диагностика и терапия нарушений гемостаза у детей на основе унифицированной системы микротестов. Автореферат дис. д.м.н. - М. - 1984. - 36 с.
10. Баркаган Л.З., Архипов Б.Ф. Унификация и стандартизация методов исследования системы гемостаза с помощью гемолизата эритроцитов//Новые методы научных исследований в клинической и экспериментальной медицине: Научные труды Сиб.отд. АМН СССР.- - Новосибирск. - 1980. - С.13-14.
11. Баркаган Л.З., Архипов Б.Ф. Патогенез и коррекция нарушений гемостаза при геморрагическом васкулите Шенлейна-Геноха //Терапевтический архив. - 1980. - № 9. - С. 59-62.
12. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - М. - 1980. - 336 с.
13. Баркаган З.С., Баркаган Л.З., Бишевский К.М., Еремин Г.Ф. Актуальные аспекты патогенеза, номенклатуры и терапии геморрагического васкулита //Тромбообразование и патология гемостаза: Сборник трудов. - Томск. - 1982. - С. 2-5.
14. Баркаган З.С., Лычев В.Г., Бишевский К.М. Современные проблемы диагностики и патогенетической терапии синдрома ДВС крови//Терапевтический архив. - 1979. - № 9. - С.11-19.
15. Баркаган З.С., Лычев В.Г., Бишевский К.М., Цыпкина Л.П., Глазунова Г.А. Механизмы гепаринорезистентности и их клиническое значение //Терапевтический архив. - 1982. - № 8. - С. 77-82.
16. Бебешко В.Г., Донская С.Б., Галкина С.Г. Особенности измене-

- ний протеолитических и иммунной систем организма у детей при различных формах геморрагического васкулита //Педиатрия. - 1987. - № 8. - С. 49-52.
17. Бисярина В.П., Веримеевич Л.И., Бреймаер Г.М. Иммуноглобулины сыворотки крови при геморрагическом васкулите у детей //Материалы У Всероссийского съезда детских врачей. - Казань. - 1977. - С.146-147.
18. Бишевский К.М. Метод определения антитромбинового резерва плазмы и его значение для распознавания тромбогенной опасности//Лабораторная диагностика: Тез. докладов II Всероссийского съезда врачей-лаборантов. - Москва. - 1979. - С.166-167.
19. Бишевский К.М. Антитромбин III и гепаринорезистентность плазмы при ДВС-синдромах, микротромбоваскулитах и тромбозах. Автореферат дис. к.м.н. - Новосибирск. - 1984. - 19 с.
20. Бокарев И.Н. Хроническое внутрисосудистое свертывание крови как тип агрегатного состояния крови //Система регуляции агрегатного состояния крови в норме к патологии: Тезисы Всесоюзного совещания. - М. - 1982. - С. 102-105.
21. Бреймаер Г.М. О клинико-иммуно-биохимической характеристике геморрагического васкулита у детей //Вопросы охраны материнства и детства. - 1977. - № 4. - С. 60-61.
22. Бишевский А.Ш., Соколовский С.Р. Защитный эффект гепарина и фсфадилсерина при экзогенной тромбопластинемии//Бюллетень экспериментальной медицины и биологии. - 1982. - № 12. - С.23-25.
23. Веналис А.И., Матулис А.А., Мишкините Г.А., Станкайте-не Д.И. Иммунологическая и биохимическая характеристика

- ЦИК при ревматоидном артрите и системной красной волчанке //Терапевтический архив. - 1983. - № 7. - С. 24-28.
24. Веримеевич Л.И., Бреймаер Г.М. Содержание сывороточных иммуноглобулинов при геморрагическом васкулите у детей//Педиатрия. - 1977. - № 8. - С.26-27.
25. Волкославская В.Н. К клинике и патогенезу геморрагических васкулитов. Автореферат дис.к.м.н. - Харьков. - 1971. - 24 с.
26. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д., Андреева Н.Е. Патогенез иммунных комплексов//Терапевтический архив. - 1979. - № 9. - С.3-12.
27. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Бриллиант М.Д. Плазмаферез в клинической практике//Терапевтический архив. - 1984. - № 6. - С.3-9.
28. Гаврилов А.А. Функциональное состояние почек у детей, больных геморрагическим васкулитом, по данным радионуклидных исследований. Автореферат дис.к.м.н. - Москва. - 1984. - 19 с.
29. Фибринолиз: современные фундаментальные и клинические концепции/Под ред. П.Дж.Гаффи, С.Балкув-Улетица. - М. - 1982. - 240 с.
30. Гервазиев В.Б., Баркаган Л.Б. Значение количественного контроля для обеспечения равномерности антикоагулянтного действия гепарина//Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология и клиническое применение: Тезисы III Всесоюзной конференции. - Москва. - 1973. - С.72-73.
31. Гольцов А.И. К характеристике поражения почек при геморрагическом васкулите у детей. Автореферат дис.к.м.н. -

- Москва. - 1974. - 27 с.
32. Гордовская Н.Б., Тарева И.Е., Сперанский А.И., Рязанцева Т.А., Краснова Т.Н. Циркулирующие иммунные комплексы у больных волчаночным нефритом и хроническим гломерулонефритом//Терапевтический архив. - 1983. - № 4. - С.108-111.
33. Гуревич П.С. Иммунокомплексные болезни//Архив патологии. - 1983. - № II. - С.37-44.
34. Гуревич В.С., Стрижак И.Г., Галустьян Г.Э., Лапотников В.А., Бондаренко Б.Б. Применение антиагрегантов при заболеваниях органов кровообращения в амбулаторно-поликлинических учреждениях//Методические рекомендации. - Л. - 1986. - 14с.
35. Данилина Э.А. Висцеральные поражения при геморрагическом васкулите//Труды VIII Всероссийского съезда детских врачей.- Москва. - 1964. - С.48-50.
36. Дегтярева Э.М., Копылева О.Д. Особенности поражения почек при геморрагическом васкулите у детей//Вопросы охраны материнства и детства. - 1986. - № 10. - С.14-17.
37. Донская С.Б. Показатели калликреин-кининовой, свертывающей и фибринолитической систем при геморрагическом васкулите у детей//Поражения сосудистой стенки и гемостаз: Тезисы докладов II Всесоюзной конференции. - Москва. - 1983. - С. 274-275.
38. Донська С.Б. Показники калікреїн-кінінової системи крові та інгібітор протеїназ при геморагічному васкуліті у дітей. // Педіатрія, акушерство і гінекологія. - 1984. - №2. -С.23-24.
39. Донская С.Б. Роль нарушений протеолитических систем и некоторых иммунных факторов в генезе синдрома кровоточивости при геморрагических заболеваниях у детей. Автореферат дис.

- к.м.н. - Клев. - 1985. - 27 с.
40. Донская С.Б., Галкина С.Г. Калликреин-кининовая система крови и ингибиторы протеиназ при геморрагическом васкулите и гемофилии у детей//Республ.межведомст.сборник "Гематология и переливание крови". - Киев. - 1985. - № 20. - С.67-69.
41. Зубова В.А. Некоторые показатели гемокоагуляции и тромбоцитопоза при геморрагическом васкулите и тромбоцитопенической пурпуре у детей. Автореферат дис.к.м.н. - Донецк. - 1970. - 22 с.
42. Игнатова М.С., Матвеев М.П., Гаврюшова А.П. Эффективность комплексной терапии геморрагического васкулита у детей //Труды УШ Всероссийского съезда детских врачей. - Москва.- - 1964. - С. 403-406.
43. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. - М. - 1982. - 527 с.
44. Ильин А.А. Геморрагический васкулит (аллергическая пурпура) у детей. Автореферат дис.д.м.н. - Фрунзе. - 1974. - 32 с.
45. Ильин А.А. Некоторые критерии активности геморрагического васкулита у детей//Вопросы охраны материнства и детства. - 1976. - № 4. - С.30-32.
46. Ильин А.А. Геморрагический васкулит у детей. - Л. - 1984.- - 112 с.
47. Калиниченко А.С. К патогенезу, клинике и лечению геморрагического васкулита у детей. Автореферат дис.к.м.н. - Харьков. - 1965. - 21 с.
48. Калиниченко А.С. К вопросу о классификации геморрагическо-

- го васкулита у детей //Педиатрия. - 1968. - № 4. - С.3-5.
49. Кисляк Н.С., Титов В.Н., Манин В.Н., Панченко М.Д., Досимов Ж.Б., Гуревич О.Е., Осипов С.Г., Румянцев А.Г. Циркулирующие иммунные комплексы при геморрагическом васкулите и некоторых заболеваниях крови у детей//Педиатрия. - 1981.- - № 8. - С.6-10.
50. Козарезова Т.И. Состояние свертывающей системы крови, фибринолиза крови и мочи у детей, больных геморрагическим васкулитом. Автореферат дис.к.м.н. - Москва. - 1980. - - 22 с.
51. Козарезова Т.И. Состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови при геморрагическом васкулите у детей //Наследственные и приобретенные болезни крови у детей: Труды института. - Москва. - 1980. - том 132, вып. 26 - С.44-46.
52. Козарезова Т.И., Панченко М.Д., Якунина Л.Н. Изменение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов при геморрагическом васкулите у детей //Педиатрия. - 1980. - № 7.- - С.46-49.
53. 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.
54. Кузнецов Н.Н. Роль антитромбина III и фибринолиза в гемостазиологических нарушениях у детей с аллергическим диатезом

- и иммунокомплексными заболеваниями в сравнительном аспекте. Автореферат дис.к.м.н. - Свердловск. - 1982. - 20 с.
55. Кузнецов Ю.А. Гемореологические и капилляротрофические нарушения при системных васкулитах и пути их коррекции. Автореферат дис.к.м.н. - Ярославль. - 1984. - 24 с.
56. Кузник Б.И., Патеюк В.Г. Общие сведения о гипер-гипокоагуляционном синдроме и его лечении //Проблемы гематологии и переливания крови. - 1979. - № 7. - С. 34-38.
57. Кузьмина Л.А. Эпидемиология и клиническая характеристика геморрагического васкулита у детей, г.Иркутск. Автореферат дис.к.м.н. - Кемерово. - 1975. - 21 с.
58. Кучерин Н.А. Экономические аспекты заболеваемости и производительности труда. - Л. - 1978. - 240 с.
59. Лагутина Н.Я., Федулов Г.А. Антитромбин III //Проблемы гематологии и переливания крови. - 1982. - № 3. - С.42-50.
60. Лакин Г.Ф. Биометрия. - М. - 1980. - 290 с.
61. Лесницкий А.И. Сравнительные данные о функциональных и патогистологических изменениях кожи у больных хронической узловатой эритемой и геморрагическим васкулитом. Автореферат дис.к.м.н. - Киев. - 1971. - 29 с.
62. Лесницкий А.И. Патогистологические нарушения при аллергических васкулитах кожи //Врачебное дело. - 1976. - № 8. - С.79-83.
63. Лычев В.Г., Баркаган Л.З. Диагностическое значение этанолового и протамин-сульфатного тестов при тромбогеморрагических синдромах и тромбозах //Лабораторное дело. - 1980. - № 5. - С.275-279.
64. Люсов В.А., Парфенов А.С. Некоторые дискуссионные вопросы

- биологического действия гепарина //I Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов: Тезисы докладов. - М. - 1979. - С.244-245.
65. Мазурин А.В., Плахута Т.Г. Некоторые вопросы лечения геморрагического васкулита у детей //Тезисы докладов IV Всероссийского съезда детских врачей. - Саратов. - 1973. - С.313-314.
66. Марамзина Л.В., Анмут С.Я., Рожкова Л.Е. Активность фактора Виллебранда при иммунокомплексных и аллергических васкулитах у детей //Тезисы докладов научно-исследовательских работ студентов и молодых ученых, посвященные 50-летию НГМИ. - Новосибирск. - 1985. - С.104-105.
67. Матвеев М.П. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха) у детей //Педиатрия. - 1971. - № 8. - С.58-65.
68. Матевосян Э.Г., Ташчан Д.А., Галстян Т.В. Содержание серотонина и гистамина в крови при геморрагическом васкулите //Педиатрия. - 1978. - № 12. - С.27-29.
69. Матевосян Э.Г., Хурцудян А.А. К состоянию свертывающей системы при геморрагическом васкулите у детей //Журнал экспериментальной и клинической медицины. - 1978. - № 5. - С.74-78.
70. Матулис А.А., Веналис А.И., Мипкинито Г.А., Тамулявичене И.В., Карлене В.С. Некоторые количественные и качественные характеристики циркулирующих иммунных комплексов при ревматическом васкулите //Терапевтический архив. - 1985. - № 8. - С.72-75.
71. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. - М. - 1970. - 304 с.

72. Мачабели М.С. Тромбогеморрагический синдром (этиология, патогенез, диагностика, лечение) // Геморрагические диатезы: Материалы 2 Пленума правления Всесоюзного Научного общества гематологов и трансфузиологов. - Львов. - С.97-100.
73. Мачабели М.С. Тромбогеморрагический синдром как результат мышечного перенапряжения // Тр. Саратовский медицинский институт. - Саратов. - 1984. - Т.Ш. - С.123-130.
74. Мерзляк Е.И. Состояние гемокоагуляции при ревматизме, гломерулонефрите, геморрагическом васкулите у детей. Автореферат дис.д.м.н. - Москва. - 1975. - 42 с.
75. Моргунова М.А. Состояние гемокоагуляции при болезни Шенлейна-Геноха у детей и влияние патогенетической терапии на течение и исход заболевания. Автореферат дис.к.м.н. - Москва. - 1978. - 19 с.
76. Насонов Е.Л., Сура В.В., Борисов И.А., Тилофеева Е.Б. Циркулирующие иммунные комплексы при ревматических болезнях // Терапевтический архив. - 1981. - № 12. - С.118-126.
77. Насонова В.А. Ревматоидный артрит в современной ревматологии // Терапевтический архив. - 1978. - № 9. - С.3-7.
78. Насонова В.А., Сигридин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. - М. - 1985. - 288 с.
79. Наумова В.И., Тумакова Л.А., Фонарева Л.П. О поражении почек при геморрагическом васкулите у детей // Педиатрия. - 1973. - № 8. - С.66-68.
80. Нестерова В.В. Распознавание, анализ и коррекция нарушений гемостаза при иммунных заболеваниях у детей. Автореферат дис.к.м.н. - Хабаровск. - 1982. - 20 с.
81. Нетяхата Э.Н. К клинике и дифференциальной диагностике аб-

- доминантной пурпуры у детей //Клиническая хирургия. - 1971. - № 4. - С.76-78.
82. Николаев А.Ю., Тареева И.Е., Пальцев М.А., Щербин А.А., Варшавский В.А. Клинико-морфологические особенности и течение гломерулонефрита при геморрагическом васкулите//Терапевтический архив. - 1987. - № 8. - С.44-48.
83. Осипов С.Г., Бахов Н.И., Сидоренко Б.А., Титов В.Н. Иммуные комплексы в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца //Терапевтический архив. - 1981. - № 8. - С.31-34.
84. Панченко М.Д., Потапова И.Н., Гольцов А.И., Туманова Л.А. К характеристике поражения почек при геморрагическом васкулите у детей//Труды IV Всероссийского съезда детских врачей. - Москва. - 1976. - С.127-130.
85. Панченко М.Д., Рынейская В.А., Козарезова Т.И., Гуревич О.Е., Артеменко А.Г., Брашнина Н.П. Результаты лечения гепарином больных геморрагическим васкулитом //Педиатрия. - 1979. - № 8. - С.22-26.
86. Панченко М.Д., Гуревич О.Е., Байдунов Л.В., Смирнов В.В., Изотова Т.А., Соколов П.П. Исследование иммунологического статуса при геморрагическом васкулите у детей //Педиатрия.- 1982. - № 8. - С.24-27.
87. Папаян А.В. Внутрисосудистое свертывание в патогенезе заболеваний почек у детей. Автореферат дис.д.м.н. - Ленинград. - 1974. - 34 с.
88. Папаян А.В., Алексеев Н.А., Петрова Э.М., Пшеничная К.И. Тромбогеморрагический синдром при геморрагическом васкулите у детей //Тезисы докладов IV Всероссийского съезда детских врачей. - Саратов. - 1973. - С.319-320.

89. Папаян А.В., Алексеев Н.А., Пшеничная К.И., Якубчик Ф.М., Щирица Г.Т. О патогенезе геморрагического синдрома при геморрагическом васкулите у детей //Педиатрия. - 1976. - № 8. - С.62-68.
90. Папаян А.В., Шабалов Н.П. Геморрагические диатезы у детей. - Л. - 1982. - 286 с.
91. Плахута Т.Г., Филин В.А., Якунина Л.Н. Содержание иммуноглобулинов крови у детей с гемофилией и геморрагическим васкулитом//Вопросы охраны материнства и детства. - 1976.- - № II. - С.81-83.
92. Плахута Т.Г. Лечение геморрагического васкулита у детей //Педиатрия. - 1977. - № 8. - С.70-75.
93. Потанин Н.В. Болезнь Шенлейна-Геноха (геморрагический васкулит) у детей. Автореферат дис.д.м.н. - Ленинград. - 1967.- - 36 с.
94. Потанин Н.В. О геморрагическом синдроме при болезни Шенлейна-Геноха (геморрагическом васкулите) у детей//Тезисы к зональной научно-практической конференции по службе крови и гематологии. - Киров. - 1970. - С.98-99.
95. Провизион Л.Н., Нешков Н.С., Шатилов А.В., Калпахчян П.И. Случай тяжелой аллергической реакции на минилил//Клиническая медицина. - 1984. - № 7. - С.132-133.
96. Пшеничная К.И. Роль гемокоагуляционных нарушений в патогенезе геморрагического и почечного синдромов при геморрагическом васкулите у детей. Автореферат дис.к.м.н. - Ленинград. - 1978. - 20 с.
97. Романов А.Ф., Шляхтенкова Т.В. К вопросу об иммунологических механизмах патогенеза болезни Шенлейна-Геноха у детей

- //Тезисы докладов IV Всероссийского съезда детских врачей.-
- Саратов. - 1973. - С.322-324.
98. Свешникова О.С. Этиология, патогенез, клиника и лечение болезни Верльгофа и болезни Шенлейна-Геноха у детей. Автореферат дис.д.м.н. - Киев. - 1965. - 36 с.
99. Семенкова Е.Н., Николаев А.Ю. Особенности поражения почек при некоторых системных васкулитах//Терапевтический архив.-
- 1986. - № 8. - С.140-143.
100. Сергеев П.В., Сейфулла Р.Д., Майский А.И. Физико-химические механизмы и гормональная регуляция свертывания крови. - М.-
- 1974. - 263 с.
101. Серебряный В.Л., Баркаган Л.З. Нарушения гемостаза при нефротическом синдроме у детей//Педиатрия. - № 2. - 1987. -
С.91-94.
102. Неотложная помощь в педиатрии/Под ред.В.М.Сидельникова. -
Киев. - 1976. - 176 с.
103. Соколинская С.Г. Клиническая и нейрогуморальная характеристика геморрагического васкулита у детей. Автореферат дис. к.м.н. - Фрунзе. - 1971. - 26 с.
104. Суворова А.В., Анисимова Г.А., Волоскова Н.К. Коррекция фибринолиза при геморрагическом васкулите с проявлениями абдоминального синдрома у детей//Тезисы докладов научно-практической конференции работников службы крови РСФСР, посвященной итогам 50-летней деятельности служб дважды орденоносного Кузбасса. - Кемерово. - 1986. - С.106-107.
105. Тур А.Ф. Роль аллергии в патогенезе заболеваний системы крови у детей//Материалы IX Всесоюзного съезда детских врачей. - М. - 1971. - С.149-155.

106. Уиллоуби М. Детская гематология. - М. - 1981. - 672 с.
107. Усоните Я.Ю. Геморрагический васкулит у детей (патогенез, клиника, лечение). Автореферат дис.к.м.н. - Вильнюс. - - 1964. - 25 с.
108. Федоров А.В. Роль нарушений системы гемостаза в патогенезе геморрагического васкулита у детей//Вопросы охраны материнства и детства. - 1979. - № 7. - С.36-40.
109. Федорова Л.Г., Краснощекова Н.Н. Динамическая функция тромбоцитов при геморрагическом васкулите у детей//Функциональные свойства тромбоцитов в норме и при патологических состояниях: Материалы Всесоюзной конференции. - Обнинск. - - 1975. - С.82-83.
110. Федорова Ш.Г. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза в патогенезе геморрагического васкулита у детей. Автореферат дис.к.м.н. - - Ленинград. - 1983. - 22 с.
111. Фишер А.А., Калужная Е.Н., Саха С.К. Влияние индометацина на основные параметры желудочной секреции, агрегационной активности кровяных пластинок и фибринолиза//Терапевтический архив. - 1987. - № 2. - С.34-39.
112. Харитонов А.В. Вопросы клиники и патогенеза геморрагического васкулита у детей. Автореферат дис.д.м.н. - Свердловск. - 1970. - 31 с.
113. Харитонов А.В. Современные вопросы геморрагического васкулита//Труды IV Всероссийского съезда детских врачей. - Москва. - 1976. - С.120-127.
114. Цигулева О.А. Характеристика активности фактора Виллебранда в плазме больных геморрагическим васкулитом//Тромбооб-

- разование и патология гемостаза: Сборник трудов. - Томск. - 1982. - С.5-9.
- II5. Чупрова А.В. Механизмы становления свертывающей и фибринолитической систем крови в периоде новорожденности. Автореферат дис.к.м.н. - Иваново. - 1985. - 19 с.
- II6. Шевченко М.А. Состояние гемокоагуляции при болезни Шенлейна-Геноха у детей//Сборник научных работ Волгоградского медицинского института. - Волгоград. - 1972. - С.348-351.
- II7. Шилкина Н.П., Кузнецов Ю.А., Можейко М.Е. Циркулирующие иммунные комплексы при системных васкулитах//Ревматология.- 1985. - № 1. - С. 35-38.
- II8. Шилкина Н.П., Кузнецов Ю.А., Лужинский А.Н. Некоторые аспекты патогенеза системных васкулитов//Терапевтический архив. - 1986. - № 7. - С.62-67.
- II9. Шитикова А.С. Изменение тромбоцитов под действием иммунных факторов//Терапевтический архив. - 1982. - № 9. - С.121-127.
- I20. Шляхтенкова Т.В. Серологические признаки стрептококковой инфекции при болезни Шенлейна-Геноха (геморрагическом васкулите) у детей//Педиатрия. - 1976. - № 8. - С.65-66.
- I21. Шербакова Р.А. Функциональное состояние почек при геморрагическом васкулите у детей. Автореферат дис.к.м.н. - Баку. - 1971. - 27 с.
- I22. Якобсон Б.С. Содержание гепарина и фибринолитическая активность крови при болезни Шенлейна-Геноха у детей. Автореферат дис.к.м.н. - Томск. - 1968. - 32 с.
- I23. Якобсон Б.С. Фибринолитическая активность крови при болезни Шенлейна-Геноха у детей//Вопросы педиатрии и терапии:

Сборник научных трудов Красноярского медицинского института. - 1970. - № 9. - С.31-33.

124. Якобсон Б.С. К вопросу о патогенезе болезни Шенлейна-Геноха. Педиатрия. - 1971. - № 8. - С.46-51.

125. Ярыгин Н.Е., Насонова В.А., Потехина Р.Н. Системные аллергические васкулиты. - М. - 1980. - 328 с.

126. Abildgaard H. Inhibition of the thrombin-fibrinogen reaction by α_2 -macroglobulin. // *Thrombos.Diathes.haemorrh.* - 1969. - v. 21. - N.2. - p.173-180.
127. Abildgaard H. Biological action and clinical significance of antithrombin III. // *Vox.Sang.* - 1983. - v. 44. - N.6. - p.409-410.
128. Agozzino A., Di Giorgio M., Travia A., Amato G.M. Sindrome di Schoenlein-Henoci Studio pteliminare di 152 casi. // *Minerwa pediatr.* - 1983. - v. 35. - N.9. - p.441-445.
129. Alestra P., Chiara P., Saura G., Leoni j. Recenti acquisizioni sui meccanicmi patogenetici del danno vascolare da immunocomplessi nella sindrome di Schonlein-Henoch. // *Clin. psichiat.* - 1980. - v. 62. - N.1. - p.33-43.
130. Amato G.M., Agozzino A., Di Giorgio M., Travia A. Sindrome di Schoenlein-Henoch. Conziderazioni cliniche su 275 casi. // *Minerva pediatr.* - 1984. - v. 36. - N.10. - p.493-496.
131. Andersen P., Godal H.C. The anticoagulant effect of heparin antithrombin III using purified fibrinogen as substrate. // *Haemostasis.* - 1977. - v. 6. - p.329-338.
132. Asamer H., Wohlfarth B., Schabel F., Stuhlinger W. Klinik und Immunologie des Schonlein-Henoch-Syndroms. // *Schwiz. med. Wschr.* - 1974. - v. 34. - N.104. - p.1188-1192.
133. Austin H.A. Henoch Schonlein nephritis: prognostic features and the challenge of therapy. // *Am.J.Kidney Dis.* - 1983. - v. 2(5). - N.3. - p.512-520.
134. Ballard H., Eisinger R.P., Galla G. Renel Manifestation of the Henoch-Schoenlein syndrome in adults. // *Amer.J.Med.* - 1970. - v.48. - N.3. - p.328-335.

135. Barberio G., Manganaro R., Ruggeri C., Cambria R., Gattarello B., Gemelli M. Comportamento dei parametri della coagulazione nella sindrome di Schonlein-Henoch. Valore diagnostico del fattore. // *Minerva pediatr.* - 1981. - v. 8. - N.33. - p.877-820.
136. Bardare M., Gabordi F., Barbiano di Belgiolosog. Die Glomerulonephrities beim Schonlein-Henoch-Syndrom im Kindesalter. // *Helv.paediat.Acta.* - 1975. - v. 30. - N.3. - p.297-305.
137. Bauer P.I., Machoreich R., Aranyi P. et al. Mechanism of thrombin binding to endothelial cells. // *Blood.* - 1983. - v. 61. - N.2. - p.368-372.
138. Berio A., Cottafava F., Torchio A. et al. La sindrome di Schonlein-Henoch con interessamento renale. // *Minerva pediat.* - 1978. - v.30. - N.14. - p.1167-1170.
139. Berkarete B., Akokan G., Derman U. Self-coagulogram. // *Thrombos.Diathes.haemorrh.* - 1965. - v. 1122. - N.13. - p.297-304.
140. Bianchini G. Fibrin deposits and fibrinolytic activity in Schonlein-Henoch syndrome. // *Int.J.Dermat.* - 1983. - V. 22. - N.2. - p.103-106.
141. Bick R.L., Bick M.D., Fekete B.S. Antithrombin III patterns in disseminated intravascular coagulation. // *Amer.J.Clin. Pathol.* - 1980. - v. 73. - N.4. - p.577-583.
142. Biggs R., Denson K., Akman N. et al. Antithrombin III, anti-factor Xa and heparin. // *Brit.Haematol.* - 1970. - v. 19. - N.3. - p.283-305.
143. Blazer S., Alon W., Berant M., Korman S.H. Henoch-Schonlein syndrome - paucity of renal disease. Review of 71 children.

- // Jsr.J.Med.Sci. - 1981. - v. 17. - N.1. - p.41-44.
144. Бойкинов Б., Кунчева П. Върху нефротичния синдром при болестта на Schonlein-Henoch. // Педиатрия. - 1972. - v.11. - N.5. - p.385-389.
145. Carter R.M. Immune complex disease. // Ann.rhenm.Dis. - 1973. - v.32. - N.2. - p.265-271.
146. Chiappo G.F., Mignone F., Ogerro R. et al. Complicanze renali nella sindrome di Schoenlein-Henoch in eta pediatrica. // Minerva pediat. - 1978. - v.30. - N.24. - p.1933-1941.
147. Coovadia H.M. Henoch-Schonlein purpura in Black and Indian children in Natal. // Safr.Med.J. - 1982. - v. 18. - N.62 (13). - p.433-434.
148. Coppo R. Circulating immune complexes containing A, G, and M patients with primary A, nephropathy and with Henoch-Schonlein nephritis. Corelation with clinical and evistologic signs of activity. // Clin.Nephrol. - 1982. - v.18. - N.5. - p.230-239.
149. Coy M.J. Henoch-Schonlein purpura and prognancy. // Am.J. Obstet. Gynecol. - 1984. - v.15. - N.141. - p.469-470.
150. Cunliffe W.J. and Sudhakaran M.J. The Association Between Cutaneous Vasculitis and Decreased Blood Fibrinolytic Activity. // Br.J.Derm. - 1971. - v.84. - N.99. - p.128-130.
151. Dalens B., Frareade P., Labbe A., Bezou M.G. Diagnostic and and prognostic value of fibrin stabilising factor in Schonlein-Henoch syndrome. // Arch.Dis.Childr. - 1983. - v.58. - N.1. - p.12-14.
152. Garcia E., Santos F., Suarez Z.D. et al. Sindrome de Schonlein-Henoch: Revision de una serie de 142 casos. // An.esp. Pediatr. - 1985. - v.22. - N.8. - p.557-563.

153. Glasier C.M., Siegel M.J., Alister W.H., Shackelford G. Henoch-Schonlein syndrome in children: gastrointestinal manifestation. // A.J.R. - 1981. - v.136. - N.6. - p.1081-1085.
154. Goldman L.P., Lindeberg R.L. Henoch-Schonlein purpura Gastrointestinal manifestation with endoscopic correlation. // Am. J.Gastroenterol. - 1981. - v.75. - N.5. - p.337-360.
155. Gupta A.P., Bhuyan B.K., Nagech S., Jain S. Henoch-Schonlein nephritis: case report. // Indian Pediatr. - 1980. - v.17. - N.9. - p.171-173.
156. Habib R., Leny M. Les Nephropathies du purpura rhumatoide chez L'enfant. Etude clinique et anatomique de 60 observations. // Arch.gran.Pediat. - 1972. - v.29. - N.3. - p.305-314.
157. Hall R.P., Laneley T.J., Heck J.A., Katz S.J. Ig A-containing circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis Henoch-Schonlein purpura, systemic lupus erythematosus and other disease. // Clin.Exp. Immunol. - 1980. - v.40. - N.3. - p.431-437.
158. Henny C.P., Buller H.R. Spontaneous liver rupture in pregnancy associated with severe disease management of the coagulation disorder prior surgery. // Thrombos.Haemost. - 1981. - v.46. - N.11. - p.1250-1261.
159. Henriksson P., Hedner U., Nilsson J.M. Factor (fibrin stabilising-factor) in Henoch Schonlein's purpura. // Acta paediat.Scand. - 1977. - v.66. - N.3. - p.273-277.
160. Herve J.P., Pogamp P., Gall L., Ramme M.P., Chevet D. La nephropatie du purpura rhumatoide. Correlations anatomocliniques et etude immunopatologique de vingt-cinq observations.

- // Sem. Hop. Paris. - 1982. - v.58. - N.1. - p.7-12.
161. Holmberg L., Nilsson J.M. A.H.F. Related Protein in Clinical Praxis. // Scand. J. Haematol. - 1974, - v.12. - N.3. - p.221-231.
162. Huchws E.R. , Dareies S.C., Brozovic M. Fresh frozen plasma for vasa-occlusive sickle cell disease. // Lancet. - 1981. - v.82. - N.3. - p.1310-1311.
163. Jordan G.M., Allen N.B., Pizzo S.V. Defective release of tissue plasminogen activator in systemic and cutaneous vasculitis. // Am. J. Med. - 1987. - v.82. - N.3. - p.397-400.
164. Kenzie P.E., Hawke D., Woodroffe A.J. Serum and tissue immune complexes in infective endocarditis. // J. Clin. Lab. Immunol. - 1980. - v.4. - p.125-132.
165. Kosenow W., Fabel W. Anaphylactoide Purpura (Schoenlein-Syndrom). // Pediatr. Prax. - 1981. - v.241. - N.3. - p.429-436.
166. Koskimies O., Mir S., Rapola J., Vilska J. Henoch-Schönlein nephritis: Long-term prognosis of unselected patients. // Arch. Dis. Childh. - 1981. - v.56. - N.6. - p.482-484.
167. Lawley T.J., Hall R.P. Circulating immune complexes in dermatologic disease. // Springer Semin. Immunopathol. - 1981. - v.4. - N.3. - p.221-240.
168. Machroich R., Aranyi P. Effect of heparin and thrombin inactivation by antithrombin III. // Biochem. J. - 1978. - v.173. - N.2. - p.173-179.
169. Mignone F., Bona F., Ciravegna P. Incidenza della infezione streptococcica nella sindrome di Schoenlein-Henoch con complicanza renale. // Minerva pediatr. - 1983. - v.35. - N.10.

- p.499-502.
170. Mikhailidis D.P., Barradas M.A., Maris A. Fibrinogen mediated activation of platelet aggregation and thromboxane A₂ release: pathological implications in vascular disease. // J. Clin. Pathol. - 1985. - v.3. - N.8. - p.1116-1171.
171. Mishkova R. Immunological changes in Schönlein Henoch patients. // Vutz. Boles. - 1984. - v.23. - N.4. - p.89-91.
172. Magymanyai Z. Prevention of Henoch-Schonlein nephropathy (preliminary report). // Orv. Hetial. - 1982. - v.12. - N.123. - p.2283-2284.
173. Otieno L.S. Schonlein-Henoch syndrome with nephropathy. // East. Afr. Med. J. - 1982. - v.59. - N.5. - p.352-356.
174. Pela J., Falcini F., Materassi M., Bartolozzi G. La sindrome di Schoenlein-Henoch. Interessamento renale e prognosi. // Pediatr. Med. Chir. - 1986. - v.8. - N.3. - p.321-324.
175. Piot M., Gout J.P., Baudain P., Faure G. Ureterohydronephrose au cours D'un purpura rhumatoide ureterite stenosante. // Pediatrie. - 1981. - v.36. - N.4. - p.277-517.
176. Prentice C.R.M. Acquired Coagulation Disorders. // Clin. Haemat. - 1985. - v.14. - N.2. - p.413-442.
177. Ritter J.M., Ongar M.A., Orchard M.A., Lewis P.J. Prostacyclin synthesis is stimulated by serum factor formed during coagulation. // Thromb. Haemost. - 1983. - v.49. - N.1. - p.58-68.
178. Robinson M.F., Roberts J.L., Jones J.V., Lemis P.J. Circulating Immune Complex Assays in Patients with Lupus and Membranous Glomerulonephritis. // Clin. Immunol. - 1979. - v.14. - N.3. - p.348-360.

179. Rogner G. Der Einsatz von Antikoagulanten in der Kinderheilkunde. // Kinderärztl. Prax. - 1967. - v.35. - N.11. - p.485-494.
180. Rosenberg R.D., Damus P.S. The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. // J. Biol. Chem. - 1973. - v.248. - N.22. - p.6490-6505.
181. Russo E.M., Vedova F.D. Perforazione intestinale in corso di Sindrome di Schönlein-Henoch. // Minerva pediat. - 1980. - v.32. - N.1. - p.71-73.
182. Sardella M., Arturi L., Caroni G. Aggregazione piastrinica e sindrome di Schoenlein-Henoch. // Minerva pediat. - 1983. - v.35. - N.22. - p.1085-1096.
183. Saulsbury F.T., Kesler P.W. Thrombocytosis in Henoch-Schönlein purpura. // Clin. Pediatr. - 1983. - v.22. - N.3. - p.185-187.
184. Silber D.L. Henoch-Schoenlein Syndrome. // Pediat. Clin. N. Amer. - 1972. - v.19. - N.4. - p.1047-1060.
185. Stead N., Kaplan A., Rosenberg R. Inhibition of activated factor XII by antithrombin heparin cofactor. // J. Biol. Chem. - 1976. - v.251. - N.21. - p.6481-6488.
186. Steven R., Nusinow D., Augusto B.F., Theodore S. Increased von Willebrand factor antigen in the plasma of patients with vasculitis. - 1984. - v.27. - N.12. - p.1405-1410.
187. Stevenson J.B., Leong L.A., Chen A.H., Barder W.B. Henoch-Schonlein purpura demonstration of Jg A deposits in involved skin intestine and kidney. // Arch. Pathol. Lab. Med. - 1982. - v.106. - N.4. - p.192-195.
188. Tanaka H. Circulating immune complex and complement in children with various glomerulonephrides especially the cases

- with Jg A nephropathy or Henoch-Schönlein purpura nephritis. // Aug. - 1984. - v.26. - N.8. - p.1131-1142.
189. Vacher J., Udenstock R. Contribution a L'etude du purpura rhumatoide de L'enfant. (A propos de 44 observations). // Rev. Int. Pediat. - 1972. - v.30. - N.7. - p.14.
190. Verstraete M., Vermylen J., Schetz J. Biochemical changes noted during intermittent administration of streptokinase. // Thrombos. Haemost. - 1978. - v.39. - N.1. - p.61-68.
191. Vilalta R., Callis L., Vila A., Gallego S. Nefropatia en la purpura de Schoenlein-Henoch. Aspectos evolutivos a largo plazaaen 55 observaciones. // An. esp. Pediatr. - 1984. - v.21. - N.2. - p.107-112.
192. Vittorio B., Carla R.M., Benedeta B.M., Govanni G. Heparin counterachs the antiaggregating effect of prostacyclin by potenting platelet aggregating. // Thrombos. Haemost. - 1983. - v.49. - N.2. - p.81-83.
193. Wässer S., Hauschild G., Schöne D. Das Schoenlein-Henoch-Syndrom. // Pediat. Prax. - 1970. - v.9. - N.1. - p.43-54.
194. Watanabe W., Taniguchi E., Ichihashi H. Anaphylactoide purpura und Komplement systeins besondere im Hinblick auf C_{3a} und Jg A. // Klin. Pediat. - 1977. - v.189. - N.5-s. - p.337-342.
195. Wenner H.P. Circulating immune complexes in Henoch Schonlein purpura. // Int. J. Dermatol. - 1983. - v.22. - N.6. - p.383-385.
196. Wolf G. Fresh frozen plasma: effects and sideeffects. // Bibl. Haematol. - 1980. - v.4. - N.6. - p.186-206.
197. Zannino L., Rovere A., Jarre L. La sindrome di Schönlein-Henoch Note cliniche e patogenetiche. Contributo casistico. //

Minerva pediat. - 1978. - v.30. - N.11. - p.927-935.

—