

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

Верпинина Галина Александровна

У Д К

616-056.43:611-018.52:616-053.36/.5.

СОСТОЯНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ТРОМБОЦИТОВ И
ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ
ДИАТЕЗОМ И АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ

14.00.09 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск
1987

Работа выполнена в Свердловском государственном ордена Трудового Красного Знамени медицинском институте МЗ РСФСР на кафедре детских болезней с основами физиотерапии.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор О.А.Снявская.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, ^{профессор} Л.З.Баркаган,

доктор медицинских наук Н.П.Торопова.

Ведущее учреждение:

Институт педиатрии АМН СССР, г.Москва.

Защита состоится " ^{12 июня} 29 " мая 1987 г. в 13 час. на заседании специализированного Ученого Совета К.084.10.02 Свердловского государственного ордена Трудового Красного Знамени медицинского института (г. Свердловск, ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Свердловского медицинского института (г.Свердловск, ул. Ермакова, 7).

Автореферат разослан "28 " апреля 1987 г.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. Значительное распространение и учащение аллергических заболеваний, особенно среди детей, регистрируемое во всем мире, неустанно привлекает внимание педиатров (Н.А. Тюрин, 1974; С.Ю.Каганов, 1980; И.М.Воронцов, 1983; Ю.Е.Вельтищев, 1984; О.А.Синявская, 1985; И.И.Балаболкин, 1986).

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости детей аллергодерматозами, возникающими из аллергического диатеза (Н.П.Торопова, 1981; О.А.Синявская, 1985). Наряду с этим многими авторами показано, что истоками иммунокомплексных заболеваний в раннем детском возрасте является собственно аллергический диатез и его эволютивные кожные формы (И.К.Пагава, 1967; О.А.Синявская, 1968; Ю.Е.Малаховский и соавт., 1979; Н.Н.Кузнецов, 1982).

При аллергодерматозах у детей установлены нарушения гуморального и клеточного звеньев иммунитета, функционального состояния ЦНС, ее вегетативного отдела, состояния коагуляционного и фибринолитического звеньев гемостаза (А.М.Градинаров, 1976; Н.Ф.Чернова, 1981; М.М.Чекоданова, 1964; О.А.Синявская, 1968; Ведрова И.Н. и соавт., 1980; В.П.Качанов и соавт., 1980; Н.Н.Кузнецов, 1982). Однако многие звенья патогенеза аллергического диатеза остаются малоизученными, а, между тем, исследование одного из компонентов системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) – тромбоцитарного гемостаза – позволило бы раскрыть еще один механизм, участвующий в аллергическом процессе и определяющий, в известной степени, его течение.

Доказано, что многие функциональные системы организма имеют иерархическую подчиненность, в том числе и система РАСК является нейро-гуморально-управляемой (А.А.Маркосян, 1966; О.К.Гаврилов, 1981). В последние десятилетия советскими исследователями вскрыты

гипоталамические нейрогуморальные механизмы регуляции иммунитета (Е.А.Корнева и соавт., 1978; Е.А.Корнева, 1984-1986; Л.В.Девойно и соавт., 1983; Г.Н.Крыжановский, 1985; Л.П.Сизякина и соавт., 1986). Этими авторами доказана общность структур головного мозга, регулирующих иммунный ответ и реакции ответа ЦНС на различные стрессовые агенты. Подтверждением такой общности является большое сходство в процессах лиганд-рецепторного взаимодействия на мембранах нервных и иммунокомпетентных клеток.

Особая роль в регуляции агрегатного состояния крови отводится тромбоцитам, имеющим на своей мембране рецепторы к биологически активным веществам (бета- и альфа-адренорецепторы, серотониновые, гистаминовые, холинорецепторы, простагландиновые и т.д., связанные с аденилат-гуанилатциклазной системой (Р.А.Маркосян и соавт., 1981; Н.Б.Черняк, 1981; Alexander e.a., 1978; Lenz e.a., 1978). В то же время на тромбоцитах найдены рецепторы к иммуноглобулинам, липопротеидам низкой плотности, в них содержится митогенный фактор, с которым связывают развитие атеросклероза и онкологических заболеваний (М.Б.Стемерман, 1983).

Экспериментаторы и клиницисты интенсивно изучают динамические функции тромбоцитов при сердечно-сосудистой, неврологической, акушерской, иммунокомплексной, эндокринной, психиатрической и другой патологии, в том числе, при аллергических заболеваниях (Л.-М.С.Япертене, 1980; Э.С.Габриелян и соавт., 1985; В.А.Ткачук, и соавт., 1985; М.Ю.Меньшиков и соавт., 1986; Т.В.Первова, 1986). Ряд авторов изучал обмен биологически активных веществ при экземе и нейродермите. Однако проведенные исследования не позволяли уточнить природу взаимодействия рецепторов тромбоцитов с ними. Тем более эти исследования не проводились при аллергическом ди-

атезе, а между тем, важно иметь представление о функциональном состоянии тромбоцитов в зависимости от стадии аллергического процесса.

В связи с указанным представляется важным изучить и проанализировать в динамике патологического процесса функциональную активность тромбоцитов, спонтанную и стимулированную стандартными физиологическими дозами биологически активных веществ (адреналином, гистамином, серотонином), сопоставить данные показатели с клинической формой, давностью заболевания, тяжестью течения, преморбидным фоном, сопутствующими состояниями, определяющими его тяжесть.

В этом плане работ в отечественной и зарубежной литературе нам не встретилось. Однако изучение гемостаза с представленных позиций имеет несомненно большое значение как с теоретической, так и с практической точки зрения, в плане уточнения патогенеза и прогноза заболевания.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Основной целью работы явилось выявление и анализ нарушений динамических функций тромбоцитов в сопоставлении с показателями плазменного гемостаза у детей с аллергическим диатезом и его эволютивными кожными формами в зависимости от степени тяжести патологического процесса с позиций адаптивно-приспособительных реакций.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ. I. Определить показатели, характеризующие динамические функции тромбоцитов в плазме, индуцированные адреналином, гистамином, серотонином, АДФ, с помощью современных, доступных для практического здравоохранения методов, в зависимости от тяжести аллергического поражения кожи, сопутствующих заболеваний и периода течения патологического процесса.

2. Выявить характер изменения спонтанной и стимулированной адреналином ретенционной активности тромбоцитов цельной крови в период манифестных проявлений и в стадии клинической ремиссии аллергодерматоза.

3. Проанализировать выявленные изменения тромбоцитарного гемостаза в сопоставлении с тестами, характеризующими коагуляционный гемостаз в динамике патологического процесса.

4. На основе выявленных нарушений динамических функций тромбоцитов апробировать ряд дезагрегантных препаратов, таких как трентал, курантил, никотиновая кислота, пирроксан, антигистаминные и антисеротониновые (перитол, стугерон) средства в комплексной терапии детей, страдающих аллергодерматозами.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Установлены неоднородные изменения динамических свойств тромбоцитов в плазме и цельной крови, индуцированные биологически активными веществами, а также различные их соотношения с показателями плазменного гемостаза у детей с аллергическим диатезом и его эволютивными кожными формами в зависимости от клинической формы, степени тяжести, давности заболевания, сопутствующих состояний, позволяющие прогнозировать течение основного процесса, возможность его рецидивов.

Определена индивидуальная степень повреждения адаптивно-приспособительных реакций функциональных систем, входящих в систему РАСК, зависящая от неблагоприятного преморбидного фона, функционального состояния органов пищеварения, ЦНС, подкорковых структур, гуморального гомеостаза, от присоединения инфекции, у наблюдаемых детей. Впервые использование в работе гистамина в качестве индуктора агрегации тромбоцитов позволяет с большей достоверностью судить о степени гипергистаминемии, как повреждающего фактора.

Выявленная высокая чувствительность показателей тромбоцитарного гемостаза свидетельствует о большой клинической значимости динамических функций тромбоцитов, которые являются более яркими индикаторами, чем показатели плазменного гемостаза, а значит, характеризуют наличие и тяжесть существующего "полома" в организме ребенка, страдающего аллергией.

На этом основании определена дифференцированная дезагрегантная терапия в коррекции реологических нарушений у детей с аллергодерматозами.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ. Предложен новый подход в лечении детей, страдающих аллергодерматозами, на основе исследований спонтанной и стимулированной адреналином ретенционной активности тромбоцитов цельной крови, агрегатограммы при индукции агрегации тромбоцитов в плазме адреналином, гистамином, серотонином и АДФ в сопоставлении с показателями плазменного гемостаза. Включение в комплексную терапию детей с изучаемой патологией дифференцированно тех или иных дезагрегантов в зависимости от индивидуальных изменений в агрегатограмме и фазы течения аллергического воспалительного процесса позволяет корректировать имеющиеся реологические нарушения у детей с эволютивными кожными формами аллергического диатеза.

Рекомендован новый способ регистрации изменений функциональной активности тромбоцитов – метод спонтанной и стимулированной адреналином ретенционной активности тромбоцитов цельной крови, легко выполнимый, доступный для любой лаборатории, требующий микрообъемы цельной крови, с целью правильной интерпретации нарушений динамических свойств тромбоцитов и их своевременной коррекции.

Проведенные исследования показали, что изучаемые показатели

являются прогностически значимыми, позволяющими выявлять угрозу рецидива и возможность трансформации патологического процесса в более тяжелые формы аллергодерматозов.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ. Результаты исследования внедрены в практику областной детской клинической больницы, специализированной детской больницы № 19, детских клинических больниц № 5, № 11, НИИ кожно-венерологических болезней г. Свердловска, городской детской больницы № 3 г. Нижнего Тагила. Организован отдел по исследованию динамических функций тромбоцитов в лаборатории гемостаза областной детской клинической больницы, филиал которого функционирует в городской детской больнице № 3 г. Нижнего Тагила.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные положения и выводы диссертации доложены на годичных научных сессиях Свердловского медицинского института (1984-1986 гг.), на научной конференции молодых ученых и специалистов (1986), на республиканских курсах повышения квалификации педиатров и детских дерматологов РСФСР "Организация помощи детям, страдающим аллергодерматозами" в г. Свердловске (1983-1986 гг.), на заседании проблемной комиссии по педиатрии СГМИ. По материалам диссертации опубликовано 6 работ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ. Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, указателя литературы. Библиография включает 208 источников отечественной и 152 - иностранной литературы. Иллюстрации: 6 таблиц, 24 рисунка, 19 выписок из историй болезни и историй развития.

На защиту выносятся следующие основные положения:

1. При аллергическом диатезе и его эволютивных кожных формах у детей имеются выраженные изменения в тромбоцитарном звене

гемостаза в виде как повышения, так и понижения спонтанной и стимулированной адреналином ретенционной активности тромбоцитов, их агрегабельности, индуцированной адреналином, гистамином, серотонином, АДФ.

2. Выраженность указанных изменений зависит от клинической формы, тяжести патологического процесса, длительности заболевания, связана с неблагоприятными факторами в пре- и постнатальном периодах развития, ^{зависит от} сопутствующих заболеваний и фазы течения аллергического процесса.

3. Показатели, характеризующие спонтанную и стимулированную адреналином ретенционную активность тромбоцитов цельной крови, являются прогностически значимыми в течении основного процесса, возможности его рецидива, нестойкой ремиссии и трансформации в более тяжелые формы аллергодерматозов.

4. Динамические функции тромбоцитов, стимулированные биологически активными веществами, полнее отражают изменение нейрогуморальной регуляции в организме детей, страдающих кожной аллергией, чем показатели плазменного гемостаза.

5. В период клинической ремиссии или клинического улучшения кожного процесса после курса комплексной терапии у детей с диссемированными формами экземы и нейродермита, с нетяжелыми, но торпидно протекающими формами, на фоне резидуальных проявлений перинатальной энцефалопатии, не происходит нормализации функциональной активности тромбоцитов в отличие от показателей коагуляционного потенциала.

6. В соответствии с выявленными нарушениями динамических свойств тромбоцитов в комплексную терапию детей с аллергодерматозами необходимо включать индивидуальные дезагрегантные препараты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. Для решения поставленных задач было проведено обследование 160 детей, страдающих эволютивными кожными формами аллергического диатеза. Контрольные исследования выполнены у 21 практически здорового ребенка. Всем детям проведено клиничко-лабораторное обследование, включающее анализ данных анамнеза, объективное клиническое обследование, оценку психо-физического развития, осмотр врача-дерматолога с целью уточнения морфологического процесса, невропатолога, по показаниям осмотр врачей других специальностей. Лабораторно-инструментальные методы включали: общий анализ крови, мочи, протеинограмму, патофизиологическую гепатограмму, иммунограмму, копрограмму, посев кала на дисбактериоз, части детей по показаниям проведено функциональное исследование желудочной секреции, фиброгастроскопия, ректороманоскопия.

Гемостазиологическое обследование у указанного контингента больных проводилось автором работы в лаборатории гемостаза при кафедре детских болезней с основами физиотерапии СГМИ и областной детской клинической больнице по следующим тестам: подсчет количества тромбоцитов методом фазово-контрастной микроскопии по Briesch et al; спонтанная ретенционная активность тромбоцитов цальной крови к стеклу по Marx et Darleth; микроскопическая агрегация тромбоцитов - по O'Brien в модификации П.Ф.Киричука и Д.М.Пучиньяна с использованием мешалки собственной конструкции (60 об/мин); концентрация фибриногена - по P.A.Рутберг; протромбиновое время - по Quick в модификации В.Н.Туголукова; протаминсульфатный тест - по Lipinski et al в модификации В.Г.Лычева; этаноловый тест - по Godal et al в модификации В.Г.Лычева; тромбоэластографическое исследование - на аппарате IKG-02; фибринолиз цальной крови, стимулированный стрептокиназой - по И.К.Слобжанкиной, З.Д.Федоровой в модифи-

кации Г.Я.Левина.

Исследование тромбоцитарного и плазменного гемостаза проводилось больным в период манифестных проявлений и в период клинической ремиссии или клинического улучшения аллергодерматоза.

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики на электронно-вычислительной машине "Электроника ДЗ-28"(заводской номер 535, программы 682, 1499, 7074).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Динамическое наблюдение за 160 больными с манифестными проявлениями аллергического диатеза и аллергодерматозов осуществлялось на протяжении от нескольких месяцев до трех лет. Возраст больных колебался от 2 месяцев до 10 лет. В возрасте до 3 лет наблюдалось 75,6% детей.

При анализе частоты аллергических заболеваний у родственников детей выявлена наследственная отягощенность у 61,5% больных. Родители 38,8% детей к моменту зачатия страдали хроническими заболеваниями. Отягощенный анамнез в ante- и интранатальном периодах развития отмечен у 75% больных. У 28,7% детей аллергический диатез протекал на фоне резидуальных проявлений перинатальной энцефалопатии в виде гипертонзионного, гипертонзионно-гидроцефального синдрома, малой церебральной дисфункции, малой пирамидной недостаточности.

При сборе анамнеза удалось выявить, что пищевые продукты были причиной манифестных проявлений аллергического диатеза у 45% больных и у 67,5% они явились причиной рецидивов кожного аллергического процесса. Искусственное вскармливание с первых месяцев жизни имели 51,2% детей.

Обращает на себя внимание высокая заболеваемость детей с аллергодерматозами. В структуре заболеваемости острые респираторно-вирусные инфекции имелись у 21,8% больных с частотой от 4 и более раз в году. При целенаправленном обследовании мы установили широкое распространение очагов хронической инфекции. У 83,7% детей зарегистрирован дисбактериоз кишечника, у 52,5% — хронический энтерит и энтероколит, у 21,8% больных — реактивный гепатит.

При анализе анамнестических данных оказалось, что причиной обострения кожного процесса у 7,5% детей явилось возникновение респираторных заболеваний, у 78% больных причиной рецидивов заболевания оказалось сочетание различных причиннозначимых факторов.

Для всех обследованных детей было характерным раннее начало симптомов поражения кожи — в основном, в первые 4 месяца жизни.

В течении кожного процесса у 43,7% детей нами отмечена сезонность обострения.

По данным клинического обследования удовлетворительное состояние было у 22% больных, среднее тяжелое — у 73%, у 5% — тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена распространенностью кожного процесса, наличием несанированных очагов инфекции, интоксикацией.

В работе использована рабочая классификация, разработанная сотрудниками кафедры детских болезней с основами физиотерапии СГМУ и детскими дерматологами Свердловского НИИ кожно-венерологических болезней.

Минимальные проявления аллергического диатеза имели 15 детей, 74 ребенка было с экземой (истинной, себорейной, смешанной), 71 больной — с нейродермитом.

Спонтанная ретенционная активность тромбоцитов цельной крови определена в периоде манифестных проявлений у 160 детей, в пе-

риоде ремиссии или клинического улучшения - у II5 больных; ретенция тромбоцитов цельной крови, стимулированная адреналином - у 52 детей и 40 - соответственно; агрегация тромбоцитов в плазме, индуцированная адреналином, гистамином, серотонином и АДФ - у 150 и 105 - соответственно; показатели плазменного гемостаза - у 160 детей в острый период и у II5 больных - в период клинической ремиссии.

При анализе полученных собственных данных обследованных детей больные с кожным процессом в виде экземы и нейродермита были нами разделены на 2 группы с учетом клинико-морфологических показателей, тяжести и давности кожного процесса, сопутствующих заболеваний,отягощающих течение аллергического процесса.

В I группу вошли 50 детей с ограниченным кожным процессом и с диссеминированными формами с нетяжелым течением, небольшой давностью заболевания и нетяжелыми сопутствующими заболеваниями.

2 группу составили 95 больных с диссеминированной детской экземой и диссеминированным нейродермитом со значительной давностью процесса, нередко осложненным вторичным инфицированием, реактивным гепатитом, хроническим энтероколитом, иммунологической недостаточностью, на фоне которой отмечалось присоединение интеркуррентных заболеваний, гипотрофии, полигиповитаминоза, метаболических расстройств. Большинство детей этой группы имели резидуальные проявления перинатальной энцефалопатии.

Как показали проведенные нами исследования, у детей с аллергическим диатезом показатели тромбоцитарного и плазменного гемостаза (агрегация тромбоцитов, индуцированная адреналином, гистамином, серотонином, АДФ, показатели тромбоэластографии, концентрация факторов протромбинового комплекса, фибриногена) не отличались

достоверно от таковых здоровой группы детей ($P > 0,05$), а количество тромбоцитов и их спонтанная ретенционная активность, характеризующая адгезивно-агрегационную способность тромбоцитов, были достоверно повышены ($P < 0,05$, $P < 0,05$ соответственно). Табл. I. Имеющиеся изменения ретенционной активности тромбоцитов цельной крови у детей с минимальными проявлениями аллергического диатеза нами расценивались как состояние напряжения в адаптационных механизмах с небольшими отклонениями в функциональных системах организма при минимальной выраженности аллергии. При определении паракоагуляционных тестов – свидетелей избыточной тромбоинемии, у всех детей этой группы были получены отрицательные результаты.

При анализе тестов, характеризующих плазменный гемостаз, у части больных I и 2 групп нами были выявлены во многих случаях статистически достоверные показатели, соответствующие гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома, но процент паракоагуляционных тестов во 2 группе был значительно выше (см. табл. I).

В I группе больных было выявлено статистически достоверное повышение количества тромбоцитов, ретенционной активности цельной крови, как спонтанной, так и стимулированной адреналином, агрегации тромбоцитов, индуцированной адреналином, гистамином, серотонином, АДФ ($P < 0,05$; $P < 0,05$; $P < 0,05$; $P < 0,05$; $P < 0,001$; $P < 0,001$; $P < 0,05$ соответственно).

У больных 2 группы получены противоположные результаты, характеризующие динамические функции тромбоцитов. Это указывает на фазность изменений тромбоцитарных функций, по-видимому, связанную с длительностью и массивностью гистамин-, адреналин-, серотонинемического состояния, т.е. у детей I группы выявлено состояние гиперсенситивности тромбоцитов к индукторам агрегации в виде биоло-

гически активных веществ, в то время как у больных 2 группы обнаружена гипосенсиitivность тромбоцитов.

Гипосенсиitivность тромбоцитов характеризует значительную тяжесть аллергического процесса у детей с отягощенным ante- и интранатальными периодами развития, отягощенной аллергической наследственностью, часто болеющих ОРВИ и имеющих перинатальную энцефалопатию, иммунную недостаточность, сопутствующие заболевания органов пищеварения, вторичное инфицирование кожных покровов.

Таблица I.

ПОКАЗАТЕЛИ ТРОМБОЦИТАРНОГО И ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА
У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДИАТЕЗОМ (АД) И АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ КОЖНОГО ПРОЦЕССА
И ПЕРИОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гемокоагуляционные показатели	Параметры	Здоровая группа детей	АД, острый период	I группа, острый период	II группа, острый период	АД, период ремиссии	I группа, период ремиссии	II группа, период ремиссии
Количество тромбоцитов (10 л)	M ⁺	229,5	371,1	357,3	390,4	297,5	317,6	373,9
	m	7,4	27,0	19,1	19,3	11,4	12,5	13,9
	P ₁		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	P ₂			>0,05				
	P ₃				>0,05			
	P ₄					<0,05	<0,05	>0,05
Спонтанная ретенция тромбоцитов цельной крови к стеклу (%)	M ⁺	35,6	61,1	57,6	10,8	35,9	32,6	17,0
	m	2,2	3,3	2,2	1,2	1,6	1,4	1,4
	P ₁		<0,05	<0,05	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001
	P ₂			>0,05				
	P ₃				<0,001			
	P ₄					<0,05	<0,05	<0,05
Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)	M ⁺	64,1	67,5	79,2	45,3	65,1	67,1	54,0
	m	4,1	0,9	0,8	0,8	0,9	0,6	0,7
	P ₁		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	P ₂			<0,05				
	P ₃				<0,001			
	P ₄					>0,05	<0,05	<0,05

Продолжение табл. 1

Гемокоагуляционные показатели	Параметры	Здоровая группа детей	АД, острый период	I группа, острый период	II группа, острый период	АД, период ремиссии	I группа, период ремиссии	II группа, период ремиссии
Гистамин-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)	M ⁺	30,4	27,7	44,3	15,2	26,5	27,5	20,0
	m	2,8	1,0	1,3	1,1	1,0	1,0	0,9
	P ₁		>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05
	P ₂			<0,001				
	P ₃				<0,001			
Серотонин-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)	P ₄					>0,05	<0,05	<0,05
	M ⁺	39,6	42,7	55,7	24,5	40,7	39,1	33,5
	m	1,8	1,0	1,4	1,2	0,8	0,7	1,5
	P ₁		>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05
	P ₂			<0,001				
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)	P ₃			<0,001				
	P ₄					>0,05	<0,05	<0,05
	M ⁺	92,3	91,0	96,0	78,8	90,0	89,6	86,6
	m	0,9	0,3	0,4	2,1	0,4	0,8	0,7
	P ₁		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Ретенция тромбоцитов цельной крови к стеклу, стимулированная адреналином (%)	P ₂			<0,05				
	P ₃			<0,001				
	P ₄					>0,05	<0,05	<0,05
	M ⁺	76,6		84,7	51,1		72,1	56,7
	m	2,8		2,4	4,4		1,9	3,2
Концентрация фибриногена (мг/л)	P ₁			<0,05	<0,05		>0,05	<0,05
	P ₂			<0,05				
	P ₃				>0,05			
	P ₄					>0,05	<0,05	<0,05
	M ⁺	2269	2200	3211	2970	2050	2386	2446
	m	72	65,5	272,2	130	40,8	122,8	11,6
	P ₁		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P ₂			<0,05				
	P ₃				>0,05			
	P ₄					>0,05	<0,05	<0,05

Продолжение табл. I

Гемокоагуляционные показатели	Параметры	Здоровая группа детей	АД, острый период	I группа, острый период	II группа, острый период	АД, период ремиссии	I группа, период ремиссии	II группа, период ремиссии
ПТИ (%)	M ⁺	91,2	92,3	96,8	95,3	90,5	90,3	90,2
	m	2,5	2,1	1,8	1,6	2,2	1,6	1,8
	P ₁		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P ₂			<0,05				
	P ₃				>0,05			
	P ₄					>0,05	<0,05	<0,05
Тромбоэластограмма: "г" (мм)	M ⁺	33,2	32,3	27,1	26,5	31,8	33,1	33,4
	m	0,8	0,6	0,6	0,4	0,5	0,4	0,3
	P ₁		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P ₂			<0,05				
	P ₃				>0,05			
	P ₄					>0,05	<0,05	<0,05
"к" (мм)	M ⁺	11,2	10,9	8,6	7,7	10,8	12,6	11,2
	m	0,2	0,2	0,5	0,3	0,2	0,4	0,3
	P ₁		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P ₂			<0,05				
	P ₃				>0,05			
	P ₄					>0,05	<0,05	<0,05
"МА" (мм)	M ⁺	42,1	41,9	48,9	53,1	41,1	41,6	43,2
	m	0,7	0,5	1,1	1,0	0,4	0,7	0,8
	P ₁		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P ₂			<0,05				
	P ₃				<0,05			
	P ₄					>0,05	<0,05	<0,05
Этаноловый тест/% положит. результатов/		0	0	30,0	68,0	0	0	0
Протамин-сульфатный тест/% положит. результатов/		0	0	25,0	50,0	0	0	0

Примечание: P_1 - достоверность различий в данной группе по сравнению с контрольной группой детей; P_2 - достоверность различий показателей I группы от показателей при АД в остром периоде; P_3 - достоверность различий показателей 2 группы от показателей I группы в остром периоде; P_4 - достоверность различия показателей при АД, I, 2 групп в период ремиссии от соответствующих показателей в этих группах в остром периоде.

При анализе показателей ретенционной активности тромбоцитов цельной крови, стимулированной адреналином, у части больных 2 группы был выявлен парадоксальный ответ - феномен дезагрегации. Как правило, у этих детей отмечались проявления перинатальной энцефалопатии в виде малой церебральной дисфункции, малой пирамидной недостаточности, гипертензионного и гипертензионно-гидроцефального синдрома.

Хотя нами получены статистически достоверные изменения, и в большинстве случаев отмечался параллелизм в данных, характеризующих динамические функции тромбоцитов с различными индукторами агрегации, у 22 больных такого параллелизма не выявлено, как в I, так и во 2 группах больных. Обнаруженная мозаичность изменений тромбоцитарных функций требует дальнейшего набора клинических и лабораторных данных для расшифровки особенностей патогенеза этого многокомпонентного, полиэтиологического, характеризующегося стадийностью заболевания.

Нас интересовало изменение изучаемых показателей в период клинической ремиссии или клинического улучшения у исследуемого контингента детей. Разрешение этого вопроса было важно с точки зрения установления глубины "полома", возможностей компенсации нарушенных жидкостных констант крови при аллергодерматозах, особенно при формах, сопровождающихся тяжелыми сопутствующими забо-

лениями, и далее наметить пути дифференцированного подхода к терапии этих детей.

Исследование показателей, характеризующих плазменный гемостаз и динамические функции тромбоцитов при вышеуказанных условиях (индуцирование агрегации адреналином, гистамином, серотонином, АДФ, спонтанная ретенция тромбоцитов к стеклу и стимулированная адреналином) в динамике патологического процесса, показало большую значимость последних.

Так у детей с минимальными проявлениями аллергического диатеза в период клинического благополучия отмечена нормализация всех исследуемых тестов, в частности, спонтанной ретенционной активности тромбоцитов цельной крови к стеклу (данные статистически достоверны, $P \leq 0,05$).

У больных с очаговыми и распространенными формами экземы и нейродермита с небольшой давностью заболевания, незначительной тяжестью процесса, при отсутствии тяжелого сопутствующего фона (I группа больных) в период клинической ремиссии выявлено понижение до нормального уровня исходно повышенных показателей, характеризующих функциональную активность тромбоцитов, параллельно с нормализацией тестов коагуляционного и фибринолитического потенциалов. Данные статистически достоверны.

В противоположность I группе только у небольшого числа больных 2 группы исходно сниженные показатели динамических свойств тромбоцитов, индуцированные разными индукторами, повышались до нормального уровня, в то время как у большинства детей этой группы тесты, характеризующие агрегабельность тромбоцитов, стимулированную адреналином, гистамином, серотонином, АДФ, ретенционную активность, спонтанную и стимулированную адреналином, имели лишь

тенденцию к нормализации, или нормализовались только отдельные показатели агрегатограммы, несмотря на то, что со стороны плазменного гемостаза выявлялись тесты, не отличающиеся от таковых эд-ро-вой группы детей, за исключением угнетенного фибринолиза у детей с нейродерматом (см. табл. I).

При анализе историй болезни больных 2 группы выяснилось, что одной из причин неполной лабораторной ремиссии или отсутствия положительной динамики в изучаемых тестах явилось наличие внутричерепной гипертензии в результате постгипоксической и посттравматической энцефалопатии и выраженной иммунологической недостаточности. Известно, что адренергические, серотонинергические системы участвуют в нейро-гуморальной регуляции иммунитета, что существуют центральные механизмы регуляции системы РАСК. Нашими данными также подтверждена эта связь, что видно на примере изучения динамических функций тромбоцитов у детей с аллергодерматозами при наличии у них перинатальной энцефалопатии в виде гипертензионного, гипертензионно-гидроцефального синдрома, малой церебральной дисфункции, малой пирамидной недостаточности, дефицита иммуноглобулинов класса G и A. Именно у этих детей, даже в период клинического улучшения состояния, оставались измененными показатели функциональной активности тромбоцитов, что, по-видимому, было связано с нарушением нейро-гуморальной регуляции у данных больных.

У большинства больных 2 группы имевшийся дисбактериоз кишечника и энтероколит были обусловлены грамотрицательной условно патогенной кишечной флорой, что могло поддерживать торпидное течение аллергодерматоза. Вероятно, с указанным были связаны и сохраняющиеся изменения со стороны динамических функций тром-

боцитов.

Среди больных 2 группы у 9,4% из них отмечена гиперэозинофилия, кожный процесс у этих детей был в виде так называемой бляшечной формы, сопровождающийся высоким содержанием уровня Ig E и циркулирующих иммунных комплексов. Наряду с этим мы выявили у указанной группы детей и длительно сохранявшиеся изменения динамических свойств тромбоцитов.

Особого внимания требуют дети с минимальными проявлениями аллергического диатеза, а также с очаговой и диссеминированной нетяжелой экземой, у которых выявлены в период манифестных проявлений аллергодерматоза и сохранявшиеся в период клинической ремиссии низкие показатели спонтанной и стимулированной адреналином ретенционной активности тромбоцитов цельной крови к стеклу. Эти больные угрожаемы по трансформации в более тяжелые формы аллергодерматозов.

Обнаруженные нами фазовые изменения динамических функций тромбоцитов и плазменных компонентов гемостаза, особенно выраженные при распространенных, часто рецидивирующих формах аллергодерматозов, отягощенных перинатальной энцефалопатией, иммунной недостаточностью, сопутствующими заболеваниями органов пищеварения, гипотрофией, характеризуют значительный "полюс" адаптивно-приспособительных механизмов у больных с изучаемой патологией.

Выявленные нарушения в агрегатном состоянии крови, а также значительные трудности в лечении детей, страдающих тяжелыми формами этой патологии, побуждают искать новые патогенетически обоснованные методы их терапии.

Понимая, что полученные нами изменения функциональной актив-

ности тромбоцитов как с повышением, так и с понижением их динамических свойств, у обследованных больных имеют одни истоки, а именно первично повышенную адгезивность и агрегабельность в течении аллергического воспалительного процесса, мы апробировали ряд лекарственных средств специфического действия на тромбоцитарные функции. При этом учитывался индивидуальный характер выявляемых нарушений в агрегатограмме.

Мы использовали альфа-адреноблокатор (пирроксан), бета-адреномиметики и блокаторы ФДЭ цАМФ (трентал, курантил, никотиновая кислота), антигистаминные и антисеротониновые препараты (перитол, стугерон). Нами также учитывалось, что большинство из этих средств обладают и нейротропным действием. Включение указанных дезагрегантов в комплексную терапию детей с аллергодерматозами с учетом индивидуальных изменений в агрегатограмме наряду с антитромбиновым средством – гепарином позволяло добиваться нормализации или улучшения показателей динамических функций тромбоцитов и положительной клинической динамики.

Проведенные исследования подтверждают литературные данные о том, что тромбоциты связаны не только с реологией в целом, но и характеризуют состояние иммунологических реакций, качественное состояние соединительной ткани, гисто-гематических барьеров, их проницаемости.

Таким образом, полученные результаты исследования динамических свойств тромбоцитов, спонтанные и индуцированные биологически активными веществами, у детей с аллергическим диатезом и его эволютивными кожными формами, оцениваемые с позиций общего адаптивного синдрома, свидетельствуют о нарушении почти у всех больных нейро-гуморальной регуляции, подтверждают большую зна-

чимостью тромбоцитов в текущем аллергическом воспалении и его исходах.

Нами подтверждено положение об общепатологическом значении жидкостных констант крови, вовлекающихся в патологический процесс при любых стрессовых состояниях и заболеваниях.

Следует подчеркнуть большую важность и перспективность гемостазиологического обследования больных с аллергодерматозами, включающего исследование динамических функций тромбоцитов, стимулированных биологически активными веществами. С помощью этих тестов можно оценить степень активности заболевания, выявить его тяжесть, прогнозировать его течение, исход, возможность рецидива и трансформации в более тяжелые формы.

Проведенная работа позволяет наметить новые направления по изучению патогенеза аллергического диатеза и его эволютивных кожных форм у детей, целенаправленно проводить терапевтическую коррекцию и прогнозировать течение заболевания.

ВЫВОДЫ.

1. У детей с эволютивными кожными формами аллергического диатеза выявлены неоднородные показатели агрегатограммы тромбоцитов плазмы в зависимости от тяжести аллергического поражения кожи, сопутствующих заболеваний и периода течения патологического процесса: повышение функциональной активности тромбоцитов при очаговых и диссеминированных формах с небольшой давностью заболевания; снижение этих тестов при тяжелых, с осложнениями, длительно протекающих формах.

2. В период улучшения кожного процесса отмечена нормализация измененных показателей агрегатограммы лишь у больных с очаговыми и неосложненными формами, в то время как у детей с тяжелым тече-

нием аллергодерматозов в период клинической ремиссии длительно сохраняются низкие показатели динамических функций тромбоцитов. Это свидетельствует о неоднозначном "поломе" адаптивно-приспособительных реакций у данной группы детей.

3. У детей с минимальными проявлениями аллергического диатеза имеется повышение спонтанной ретенционной активности тромбоцитов цельной крови к стеклу. У больных с очаговыми и неосложненными формами аллергодерматозов также отмечается повышение спонтанной и стимулированной адреналином ретенционной активности тромбоцитов цельной крови. У детей с тяжелым, осложненным различными причинами кожным процессом регистрируется резкое снижение ретенции, стимулированной адреналином, не нормализующееся в стадию клинической ремиссии.

4. Показатели, характеризующие спонтанную и стимулированную адреналином ретенцию тромбоцитов цельной крови являются более чувствительными к изменениям нейро-гуморальной регуляции, чем исследуемые тесты в плазме, они служат прогностическими в течении основного процесса, возможности его рецидива, нестойкой ремиссии, трансформации в более тяжелые формы аллергодерматозов.

5. В период манифестных проявлений кожного аллергического процесса у большинства детей отмечены признаки ДВС-синдрома, гиперкоагуляционные сдвиги в тестах плазменного гемостаза, нормализующиеся в отличие от показателей тромбоцитарного гемостаза в период ремиссии патологического процесса, что подчеркивает высокую чувствительность тромбоцитов к измененной нейро-гуморальной регуляции в организме детей, страдающих аллергией.

6. Всем детям с изменениями функциональной активности тромбоцитов показана дифференцированная дезагрег^натная терапия с

учетом индивидуальной агрегатограммы для коррекции реологических нарушений наряду с препаратами, нормализующими коагуляционный гемостаз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Полученные нами данные по исследованию тромбоцитарного и плазменного гемостаза позволяют рекомендовать для диагностики нарушений функциональной активности тромбоцитов, определения степени "полома" адаптивно-приспособительных реакций организма тест спонтанной и стимулированной адреналином ретенционной активности тромбоцитов цельной крови к стеклу. Указанный тест достаточно объективен, легко выполняем, не требует дефицитных реактивов и специальной аппаратуры, для его постановки требуется микрообъем крови.

2. При сохраняющихся изменениях функциональной активности тромбоцитов у детей в периоде клинической ремиссии аллергодерматоза необходимо продолжение тщательного диспансерного наблюдения, проведения противорецидивного лечения.

3. При выявлении нарушения функциональной активности тромбоцитов дезагрегантная, антигистаминная и антисеротониновая терапия должна проводиться под контролем агрегатограммы.

ОПУБЛИКОВАННЫЕ РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Регуляция агрегатного состояния крови у детей с аллергодерматозами /Соавт. Н.Н.Кузнецов //Внедрение результатов научных исследований в практику здравоохранения, в научные исследования и в некоторые отрасли промышленности: Тез.докл.науч.сессии Свердл. мед. ин-та.-Свердловск, 1983.- С. 133.

2. Распознавание, анализ и коррекция гемокоагуляционных нарушений у детей с различными формами аллергодерматозов /Соавт. Н.Н.Кузнецов, А.В.Шалагин //Системная и органная патология при хронических дерматозах: Сб.науч.тр. Свердл. мед. ин-та.-Свердловск, 1983.- С. 165-167.

3. Показатели гемокоагуляции и динамические функции тромбоцитов у детей в манифестную фазу аллергического диатеза и его эволютивных кожных форм /Соавт. Н.Н.Кузнецов, Н.И.Гурина //Роль аллергически измененной реактивности в детской патологии: Науч. тр. Казань, 1985. - Т.65. - С. 57 - 60.

4. Функциональная активность адренорецепторов клеток крови больных бронхиальной астмой и нейродермитом /Соавт. Н.Н.Кузнецов и др. // Нейро-гуморальная регуляция иммунного гомеостаза: Тез. докл. Всесоюз. симпози. "Регуляция иммунного гомеостаза". Суздаль, 5-7 мая 1986. - Л., 1986.- С. 210-211.

5. Функциональная активность тромбоцитов как показатель состояния клеточного гемостаза у детей с кожными формами аллергии // Разработка и использование новых методов диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. конф. молодых ученых СГМИ.- Свердловск, 1986.- С. 11-12.

6. Сапониновый гемолиз как показатель резистентности биологических мембран к повреждающим агентам, его связь с агрегатным состоянием крови и системой гемокоагуляции / Соавт. Н.Н.Кузнецов и др. //Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике: Тез. докл. Всесоюз. конф. Москва, 25-26 февраля 1987.- М., 1987.- С. 129.