

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С
ЭВОЛЮТИВНЫМИ КОЖНЫМИ ФОРМАМИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО
ДИАТЕЗА

Г.А.Вершинина, Н.Н.Кузнецов

Значительное распространение и учащение аллергических заболеваний, особенно среди детей, регистрируемое во всем мире, привлекает большое внимание педиатров.

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости детей аллергодерматозами.

Патогенез аллергических заболеваний остается до настоящего времени далеко не выясненным. В последнее десятилетие советскими исследователями вскрыты гипоталамические нейро-гуморальные механизмы регуляции иммунитета [6,9,10,11,13]. Перспективным направлением в изучении иммунного гомеостаза является исследование нейро-химических механизмов его нервной регуляции.

Работами [2,6,11] доказана общность структур головного мозга, регулирующих иммунный ответ и реакции ответа ЦНС на различные стрессовые агенты. Подтверждением этой общности является большое сходство в процессах лиганд-рецепторного взаимодействия на мембранах нервных и иммунокомпетентных клеток, выражающееся в активации или супрессии обеих функциональных систем одними и теми же нейромодуляторами и нейротрансмиттерами.

Педиатрами, невропатологами, иммунологами подчеркивается большая отягощенность пре-, пери- и интранатального повреждения ЦНС у больных с иммунопатологическими и аллергическими заболеваниями. Поэтому логичным представляется изучение особенностей реагирования многих функциональных систем организма детей с аллер-

гическим диатезом и его эволютивными кожными формами в виде экземы и нейродермита, имеющих и не имеющих проявлений энцефалопатии.

К важнейшим функциональным системам жизнеобеспечения организма относится система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), иерархически подчиненная, как и иммунная система, центральным механизмам регуляции. Особая роль в регуляции агрегатного состояния крови отводится тромбоцитам, имеющим на своей мембране рецепторы к нейротрансмиттерам (β_2 - и α_2 -адренорецепторы, серотониновые, холинорецепторы, простагландиновые и т.д.), связанные с аденилатгуанилатциклазной системой. В то же время на тромбоцитах найдены рецепторы к иммуноглобулинам, компонентам комплемента, липопротеидам низкой плотности, в них содержится митогенный фактор, с которым связывают развитие атеросклероза и онкологических заболеваний.

Экспериментаторами и клиницистами интенсивно изучаются динамические функции тромбоцитов при сердечно-сосудистой, неврологической, акушерской, иммунокомплексной, эндокринной, психиатрической и другой патологии, в т.ч. при аллергических заболеваниях [1, 16, 18]. А между тем при аллергическом диатезе и аллергодерматозах они не исследованы.

В связи с указанным мы в своей работе определяли динамические функции тромбоцитов, спонтанные и индуцированные биологически активными веществами нейротрансмиттерного действия, у детей с эволютивными кожными формами аллергического диатеза, сопоставляя изучаемые показатели с клинической формой, давностью заболевания, преморбидным фоном, сопутствующими заболеваниями.

Всего был обследован 181 ребенок, из них 21 составил группу здоровых детей, 15 детей были с минимальными проявлениями аллергического диатеза, 74 - с экземой (истинной, себорейной, смешан-

ной), 7I - с нейродермитом (ограниченным, диссеминированным, диффузным). Преимущественно обследованы дети раннего возраста.

Больные с кожным процессом в виде экземы и нейродермита нами разделены на 2 группы с учетом клинико-морфологических данных, тяжести и давности кожного процесса, сопутствующих заболеваний. Первую группу составили 50 детей с ограниченным кожным процессом и диссеминированными формами с нетяжелым течением, небольшой давностью заболевания и нетяжелыми сопутствующими заболеваниями. Во вторую вошли 95 больных с диссеминированной экземой и диссеминированным и диффузным нейродермитом с торпидным течением, значительной давностью кожного процесса, нередко осложненным вторичным инфицированием, реактивным гепатитом, хроническим энтероколитом, иммунологической недостаточностью, на фоне которой отмечалось присоединение интеркуррентных заболеваний, гипотрофии, полигиповитаминозов, метаболических расстройств. Важно подчеркнуть, что большинство детей этой группы имели резидуальные проявления перинатальной энцефалопатии.

Исследование тромбоцитарного гемостаза проводилось следующими методами: подсчет количества тромбоцитов - методом фазово-контрастной микроскопии по Brecher (1953), ретенционная активность тромбоцитов цельной крови к стеклу - по Marx et Darlath (1957), микроскопическая агрегация тромбоцитов - по Born (1962) в модификации П.Ф.Киричука и Д.М.Пучиньяна (1983) с использованием мешалки собственной конструкции (60 об/мин). Состояние плазменного гемостаза оценивалось тромбозластографическим методом на аппарате ГКМ-02, концентрация факторов протромбинового комплекса - по Quick в модификации В.Н.Туголукова (1952), концентрация фибриногена - по Р.А.Рутберг (1961), этаноловый тест - по Gadal в модификации В.Г.Лычева (1975), протаминсульфатный

тест – по Lipinski в модификации В.Г.Лычева (1975). Описание указанных методик приводится в работах [8,12].

Гемостазиологическое обследование проводилось больным в стадию манифестных проявлений, клинического улучшения и клинической ремиссии.

При анализе тестов, характеризующих плазменный гемостаз, у детей с минимальными проявлениями аллергического диатеза нами не выявлено статистически достоверных отличий от здоровых детей ($p > 0,05$). В то же время при выраженных проявлениях кожного процесса в виде экземы и нейродермита получены статистически достоверные показатели, соответствующие во многих случаях гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома. Наши данные совпадают с результатами исследований авторов, занимавшихся изучением плазменного гемостаза при истинной экземе и нейродермите как у детей, так и у взрослых [7].

Оригинальным в нашей работе является исследование динамических функций тромбоцитов, спонтанных и стимулированных биологически активными веществами – адреналином, гистамином, серотонином, наряду с общепринятым индуктором агрегации АДФ. Выбор таких индукторов агрегации при аллергодерматозах связан с тем, что доказаны изменения в обмене катехоламинов, гистамина и серотонина, в нейро-вегетативной сфере у указанного контингента больных [3,4,5,15,17], а тромбоцитарные функции, во многом зависящие от концентрации биологически активных веществ в организме, от нейро-вегетативного баланса, с таких позиций изучены крайне мало или совсем не изучены.

У детей с минимальными проявлениями аллергического кожного процесса получены показатели, характеризующие агрегабельность тромбоцитов, индуцированную адреналином, гистамином, серотони-

ном и АДФ не отличавшиеся достоверно от показателей здоровых детей ($p > 0,05$).

В первой группе выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение агрегации тромбоцитов, индуцированной адреналином, гистамином, серотонином и АДФ, параллельно с гиперкоагуляционной направленностью тестов, характеризующих плазменный гемостаз.

У больных второй группы получены противоположные результаты, характеризующие динамические функции тромбоцитов, хотя плазменный гемостаз имел ту же направленность, но процент тестов наличия избыточной тромбоинемии был значительно выше ($p < 0,05$).

Выявленные нарушения указывают на фазность изменений тромбоцитарных функций, по-видимому, связанную с длительностью и массивностью адреналин-, гистамин-, серотонинемического состояния, т.е. на состояние гиперсенситивности тромбоцитов к индукторам агрегации у больных первой группы, в то время как у больных второй группы отмечена гипосенситивность тромбоцитов.

Гипосенситивность тромбоцитов характеризует значительную тяжесть аллергического процесса у детей, особенно в случаях с отягощенными ante- и интранатальными периодами их развития, отягощенной аллергической наследственностью, часто болеющих ОРВИ и имеющих сопутствующие заболевания органов пищеварения, вторичное инфицирование кожных элементов, иммунологическую недостаточность.

Хотя нами в целом получены статистически достоверные изменения и в большинстве случаев - параллелизм в данных, характеризующих динамические функции тромбоцитов с различными индукторами агрегации, у 22 больных, как первой, так и второй группы такого параллелизма не отмечено. Обнаруженная мозаичность изменений тромбоцитарных функций у этих больных может быть расшифрована позже, при накоплении достаточного клинического материала и ла-

бораторных данных.

Наряду с исследованием плазменного гемостаза и динамических функций тромбоцитов, определяемых в богатой ими плазме, нами исследовался феномен спонтанной ретенционной активности тромбоцитов цельной крови к стеклу. Данный тест более приближен к естественным условиям текучести крови по микрососуду, в динамике его выполнения на тромбоциты оказывают влияние нейтрофилы, эритроциты, моноциты и выделяемые из них биологически активные вещества, т.е. создаются условия, максимально приближенные к таковым в организме: кроме того, для постановки этого теста требуется микроколичество цельной крови (0,1 мл).

У детей с минимальными проявлениями аллергического кожного процесса ретенционная активность тромбоцитов к стеклу, включающая их адгезию и агрегацию, была достоверно повышена ($p < 0,05$), что характеризует напряжение в адаптационных механизмах, отклонение в функциональных системах организма.

У больных первой группы отмечено повышение ретенционной активности тромбоцитов к стеклу ($p < 0,05$), в то время как у детей второй группы выявлены резко сниженные показатели теста, характеризующие адгезивно-агрегационную способность тромбоцитов ($p < 0,001$).

Значительную информацию в характеристике патологического процесса мы получили, проводя ретенционный тест с предварительной стимуляцией тромбоцитов цельной крови адреналином. При этом для больных первой группы было характерно статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение ретенционной активности, стимулированной адреналином. Во второй группе выявлено угнетение активации адреналином ретенционной активности тромбоцитов цельной крови, а у части детей был получен даже парадоксальный ответ - феномен де-

загребации.

Особого внимания требует группа больных с нетяжелым, но торпидным кожным процессом, у которых были выявлены остаточные проявления пери- и интранатальной энцефалопатии. У этих детей, как правило, ретенционная активность тромбоцитов цельной крови к стеклу, стимулированная адреналином, была резко сниженной или парадоксальной, что можно расценить как отражение хронического дистресс-синдрома, требующего комплексного лечения с коррекцией нарушенного гемо-, ликворобращения, нормализации процессов метаболизма в ЦНС нейро-вегетативноактивными и нейротропными средствами.

Полученные нами данные являются подтверждением неспецифических следствий стресса, выражающихся снижением адренореактивности организма, в частности, адренореактивности тромбоцитов, в основе которой может лежать нарушение трансмембранной передачи сигналов от адренорецепторов к исполнительным ферментным системам клеток (рецепторная и каталитическая части аденилат-, гуанилатциклазы, протеинкиназа и др.). Это проявлялось фазами колебаниями функциональной активности адренорецепторов тромбоцитов у детей с аллергическим диатезом и его эволютивными кожными формами, а именно от гиперсенситивности до гипо- и десенситивности в ответ на стимуляцию адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов адреналином.

Исследование показателей, характеризующих плазменный гемостаз и динамические функции тромбоцитов в период ремиссии или клинического улучшения, показало большую информативность последних. Так, у детей с минимальными проявлениями аллергического диатеза в период клинического благополучия отмечена нормализация повышенной спонтанной ретенционной активности тромбоцитов цель-

ной крови к стеклу. У больных первой группы в период клинической ремиссии выявлено понижение до нормального уровня исходно повышенных показателей, характеризующих динамические функции тромбоцитов, наряду с нормализацией тестов коагуляционного и фибринолитического потенциалов. У большинства детей второй 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 уже регистрировались тесты, не отличавшиеся от таковых здоровой группы детей, за исключением угнетенного фибринолиза при нейродермите.

Обнаруженные нарушения в агрегатном состоянии крови у детей с аллергодерматозами, а также значительные трудности в их лечении побуждают искать новые патогенетически обоснованные методы терапии.

Понимая, что полученные нами изменения функциональной активности тромбоцитов как с повышением, так и с понижением их динамических свойств у обследованных детей, 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, способных изменять биоэнергетику кровяных пластинок. С этой целью нами применялись α -адреноблокаторы (пирроксан, бутироксан), β -адреномиметики и блокаторы ФДЭ ЦАМФ (трентал, курантил, никотиновая кислота), антигистаминные и антисеротониновые препараты (перитол, стугерон) с учетом индивидуальной агрегатограммы, что позволило добиться нормализации

или улучшения показателей динамических свойств тромбоцитов и положительной клинической динамики.

Изученные тесты, отражая нейро-вегетативную регуляцию, отражают динамику кожного аллергического процесса как такового и меняются часто параллельно текущему аллергическому воспалению. В то же время исследуемые показатели не позволяют говорить о специфических изменениях тромбоцитарных функций, свойственных только аллергодерматозам, а характеризуют фазные изменения в адгезивно-агрегационных свойствах тромбоцитов, связанных с нарушенным их метаболизмом, который может иметь место при любой другой патологии.

Таким образом, полученные результаты исследования динамических свойств тромбоцитов, спонтанных и индуцированных биологически активными веществами, у детей с эволютивными кожными формами аллергического диатеза, оцениваемые с позиций общего адаптивного синдрома, свидетельствуют об изменчивости их функциональной активности, зависимой от нейро-вегетативно-гуморальной регуляции, подтверждают большую значимость тромбоцитов в аллергическом патологическом процессе и его исходе и обосновывают необходимость включения в комплексную терапию указанного контингента больных дезагрегантных препаратов, подбираемых индивидуально, большинство из которых обладают и нейротропным действием.

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	Контрольная группа детей		Минимальные проявления АД. Острый период		I группа. Острый период		2 группа. Острый период		Минимальные проявления АД. Период ремиссии		I группа. Период ремиссии		2 группа. Период ремиссии	
		М±	σ	М±	σ	М±	σ	М±	σ	М±	σ	М±	σ	М±	σ
Количество тромбоцитов (10 ⁹ /л)	М±	229,5	7,4	371,1	27,0	357,3	19,1	390,4	19,3	297,5	11,4	317,6	12,5	373,9	13,9
	Р1			<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05	
	Р2					>0,05									
	Р3 Р4							>0,05				<0,05		>0,05	
Спонтанная ретенция тромбоцитов цельной крови к стеклу (%)	М±	35,6	2,2	61,1	3,3	57,6	2,2	10,8	1,2	35,9	1,6	32,6	1,4	17,0	1,4
	Р1			<0,05		<0,05		<0,001		>0,05		>0,05		<0,001	
	Р2					>0,05									
	Р3 Р4							<0,001				<0,05		<0,05	
Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)	М±	64,1	4,1	67,5	0,9	72,2	0,8	45,3	0,8	65,1	0,9	67,5	0,6	54,0	0,7
	Р1			>0,05		<0,05		<0,05		>0,05		>0,05		<0,05	
	Р2														
	Р3 Р4					<0,05		<0,001				<0,05		<0,05	
Гистамин-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)	М±	30,4	2,8	27,7	1,0	44,3	1,3	15,2	1,1	26,5	1,0	27,5	1,0	20,0	0,9
	Р1			>0,05		<0,001		<0,001		>0,05		>0,05		<0,05	
	Р2					<0,001									
	Р3 Р4							<0,001				<0,05		<0,05	
Серотонин-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)	М±	39,6	1,8	42,7	1,0	55,7	1,4	24,5	1,2	40,7	0,8	39,1	0,7	33,5	1,5
	Р1			>0,05		<0,001		<0,001		>0,05		>0,05		<0,05	
	Р2					<0,001									
	Р3 Р4							<0,001				<0,05		<0,05	
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)	М±	92,3	0,9	91,0	0,3	96,0	0,4	78,8	2,1	90,0	0,4	89,6	0,8	86,6	0,7
	Р1			>0,05		<0,05		<0,05		>0,05		>0,05		<0,05	
	Р2					<0,05									
	Р3 Р4							<0,001				<0,05		<0,05	

Гемокоагуляционные показатели

Параметры	Контрольная группа детей		Минимальные проявления АД. Острый период		I группа. Острый период		2 группа. Острый период		Минимальные проявления АД. Период ремиссии		I группа. Период ремиссии		2 группа. Период ремиссии	
	M±	m	M±	m	M±	m	M±	m	M±	m	M±	m	M±	m
Ретенция тромбоцитов цельной крови к стеклу, стимулированная адреналином (%)	M±	76,6			84,7		51,1		72,1		56,7			
	m	2,8			2,4		4,4		1,9		3,2			
	p1				<0,05		<0,05		>0,05		<0,05			
	p2													
Концентрация фибриногена (мг/л)	M±	2269	2200	3211	2970	2050	2386	2446						
	m	72	65	272	130	40,8	122,8	111						
	p1		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05					
	p2			<0,05										
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						
	p1		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05					
	p2			>0,05										
Тромбоэластограмма мм: "ш"	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						
	p1		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05					
	p2			>0,05										
"к"	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						
	p1		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05					
	p2			<0,05										
"МА"	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						
	p1		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05					
	p2			<0,05										
Этаноловый тест (% положительных результатов)		0	0	30,0	68,0	0	0	0						
		0	0	25,0	50,0	0	0	0						
Протамина-сульфатный тест (% положительных результатов)														

Примечание: p_1 - достоверность различий в данной группе по сравнению с контрольной; p_2 - достоверность различий показателей I группы от показателей при минимальных проявлениях АД в остром периоде; p_3 - достоверность различий показателей 2 группы от показателей I группы в остром периоде; p_4 - достоверность различий показателей при минимальных проявлениях АД I и 2 групп в острый период от соответствующих показателей в этих группах в период ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агрегация тромбоцитов у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения / Э.С.Габриелян, С.Э.Акопов, Ю.С.Тунян и др. // Клинич.медицина. - 1985. - № 3. - С.68-71.

2. Антитела к нейромедиаторам - модуляторы иммунопатологических и поведенческих реакций / Евсеев В.А., Магаев С.В., Давыдова Т.В. и др. // Тез.докл. к IV Всесоюз.симпозиуму "Регуляция иммунного гомеостаза" Суздаль, 5-7 мая 1986 г. - Л., 1986. - С.107-108.

3. Бурькина Г.Н. Нейровегетативные дисфункции при экземе и их фармакологическая коррекция пирроксаном и бутироксаном (клинико-экспериментальные исследования): Автореф.дис...док.мед.наук. - М., 1984.

4. Бедрова И.Н., Баладина Л.П. Некоторые вопросы состояния вегетативной нервной системы у детей, больных нейродермитом // Вестн.дерматологии и венерологии. - 1980. - № 1. - С.35-38.

5. Гребенников В.А. Исследование обмена серотонина у больных ограниченным нейродермитом // Вестн.дерматологии и венерологии. - 1981. - № 9. - С.44-47.

6. Девойно Л.В., Ильющенко Р.Ю. Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций. - Новосибирск: Наука, 1983. - 232 с.

7. Кабанова Э.В. Клиническая оценка показателей коагулограмм при некоторых аллергических заболеваниях у детей: Дис... канд.мед.наук. - Омск, 1981.

8. Киричук В.Ф., Пучиньян Д.М. Микроскопический метод исследования агрегационной способности тромбоцитов // Лаб.дело. - 1983. - № 7. - С.16-18.

9. Корнева Е.А. Уровни регуляции иммунного гомеостаза // Физиология человека. - 1984. - № 2. - С.193-201.

10. Корнева Е.А. Элементы системного подхода в изучении механизмов нейрогуморальной регуляции иммунных процессов // Вестн.АМН СССР. - 1985. - № 3. - С.63-73.

11. Крыжановский Г.Н. Стресс и иммунитет // Вестн.АМН СССР. - 1985. - № 8. - С.3-12.

12. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Под ред.Гольдберга Е.Д. - Томск, 1980. - 313 с.

13. Модулирующее влияние гипоталамуса на иммунные реакции в зависимости от функционального состояния лимфоидной ткани / Поляк А.И., Зотова В.В., Румбешт Л.М. и др. // Тез. докл. к IV Всесоюз. симпозиуму "Регуляция иммунного гомеостаза" Суздаль, 5-7 мая 1986 г. - Л., 1986. - С.17-18.

14. Нейро-иммунные реакции в патологии центральной регуляции висцеральных функций / Магаева С.В., Мартыненко А.В., Куликова О.С. и др. // Тез. докл. к IV Всесоюз. симпозиуму "Регуляция иммунного гомеостаза" Суздаль, 5-7 мая 1986 г. - Л., 1986. - С.13.

15. Некоторые адреноблокаторы в поликлинической терапии больных аллергодерматозами / Э.Н.Соломенко, Н.Н.Мадиевская,

А.И.Литюков и др. // Дерматология и венерология. - Вып.18. - Киев: Здоров'я, 1983. - С.64-66.

16. Панди Дж.Н., Дейвис Дж.М. Циклический АМФ и аденилат-циклаза при психических заболеваниях // Нейрофармакология циклических нуклеотидов: Пер. с англ. / Под ред. Дж.К.Пальмера. - М.: Медицина, 1982. - С.38-172.

17. Церацис Г.С., Юценко Л.П., Федосова Г.Ф. Состояние вегетативного аппарата, энергетическое и пластическое обеспечение кожи у больных экземой // Дерматология и венерология. - Вып.18. - Киев: Здоров'я, 1983. - С.18-25.

18. Явртене Л. - М.С. Функциональное состояние щитовидной железы и системы свертывания крови у аллергических больных и некоторые вопросы их амбулаторного лечения: Дис... канд.мед.наук. - Каунас, 1980.

УДК 616-0563:612.115:612.112:612.112-95-616-053-085

ПОКАЗАТЕЛИ КОМПОНЕНТОВ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ,
КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЙ КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ
АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ

А.В.Шалагин

В последние годы получены убедительные экспериментальные клинические данные, доказывающие, что одним из механизмов патогенеза иммунокомплексных заболеваний является нарушение в системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК). Нарушения в системе РАСК, важнейшей системе жизнеобеспечения при аллергическом процессе, часты и многообразны [1,2,6,7]. Между тем, работы по исследованию системы РАСК у детей, страдающих аллергическим диатезом, проведены на небольшом клиническом материале с использованием малостандартизованных лабораторных тестов [7,8,9,10]. При