



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43166 (13) A

(51) 7 A61B10/00, G01N33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ПЕРЕБІГУ ГЕМОРАГІЧНОГО ВАСКУЛІТУ У ДІТЕЙ

(21) 2001031847

(22) 20.03.2001

(24) 15.11.2001

(33) UA

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Ручко Анатолій Федорович, Курніна Юлія Вадимівна

(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, UA

(57) Спосіб оцінки перебігу геморагічного васкуліту у дітей, який включає визначення ступеня виснаження коагулянтного ланцюга по вмісту калікреїну, який відрізняється тим, що додатково оцінюють стан гормональної системи дитини шляхом визначення кортизолу і при підвищенні калікреїну в $2,0 \pm 0,5$ рази з одночасним підвищенням кортизолу в $1,5 \pm 0,5$ рази по відношенню до норми, прогнозують розвиток ускладнень і навіпаки.

Цей винахід належить до медицини, а саме до педіатрії і може бути застосований для діагностики геморагічного васкуліту у дітей.

Геморагічний васкуліт (ГВ) належить до групи первинних системних васкулітів, та є імунотоксичним захворюванням, яке супроводжується шкірним геморагічним, суглобовим, абдомінальним та нирковими синдромами різного ступеня вираженості з формуванням посткапіляротоксичного гломерулонефриту при несприятливому перебігу, як грізного ускладнення даного захворювання. У цей час відмічається підвищення частоти фульмінантних форм ГВ. Дане захворювання є наслідком глибоких порушень з боку протеолітичних систем організму: системи зсідання, фібринолітичної, калікреїн-кинінової. (М.Д. Панченко, О.Е. Гуревич та співавт. Дослідження імунотоксичного стану при геморагічному васкуліті у дітей. // Педіатрія. - 1982. - № 8. - с. 24-27).

Абдомінальна форма ГВ характеризувалась значним поглибленням дисоціації процесів коагуляції без зміни рівня фібринолізу. Діагноз ГВ встановлюють на базі клінічних ознак та лабораторних досліджень (зокрема, аутокоагуляційного тесту, який відображає стан зсідальної та протизсідальної системи, а також стан калікреїн-кинінової та фібринолітичної систем). При загальній тенденції до гіперкоагуляції втягнення у патологічний процес нирок супроводжувалось наростанням гіпокоагуляційних зсувів, пригніченням фібринолізу. (Прохоров Е.В. Геморагічний васкуліт у дітей (патогенез, клініка, лікування): Автореф. дис. ...док. мед. наук. - Д., 1992. - 32 с.).

Відомо, що при геморагічному та нирковому синдромі ГВ первинне підвищення активності фібринолізу є безпосередньою реакцією на значне підвищення в період клінічної маніфестації ГВ зсідання крові, та швидко змінюється її виснаженням.

Результати дослідження підтверджують, що в основі порушень гемостазу при ГВ є мікротромбоваскуліт. Таке зниження резерву фібринолітичної системи визначають як наслідок інтенсивного зв'язування плазміногена фібрином, чому сприяє також надходження з ураженого ендотелію судин активаторів фібринолізу, трансформуючи плазміноген в плазмін. (Пшенична К.І. Роль гемокоагуляційних порушень в патогенезі геморагічного та ниркового синдромів при геморагічному васкуліті у дітей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Д., 1978. - 15 с.).

У хворих на ГВ спостерігається гіперкоагуляція та прискорене утворення тромбіну в аутокоагуляційному тесті (АКТ), про що свідчить підвищення А (активність зсідання на другій хвилині інкубації гемолізат-кальцієвої суміші) і МА (максимальна активність зсідання) та прискорення Т1 (час досягнення половини МА) і Т2 (час досягнення максимальної активності зсідання) у порівнянні з нормою. Протромбіновий час в АКТ у хворих з ГВ не змінювався. У 8 хворих (з 123 дітей) спостерігали різке зниження показників А та МА. При нормальних значеннях Т1 та Т2 дані зміни трактувалися як "дисоційовані" або "дисбалансовані" та такі, що відображають послідовну зміну фаз гіпергіпокоагуляційного синдрому. (Мищенко І.В. Стан тромбосан-простациклінової системи у дітей, хворих геморагічним васкулітом на фоні сучасних методів лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Х., 1992. - 26 с.).

Встановлено, що у хворих спостерігається закономірна гіперкоагуляція та прискорене утворення тромбіну в АКТ. Протромбіновий та тромбіновий час у хворих закономірно не змінювався, таким чином відрізняючись від ДВС-синдрому, при якому протромбіновий та тромбіновий час подов-

(19) UA (11) 43166 (13) A

жується. Середній рівень фібриногену був вищим за норму, що більш характерно для імунотропних захворювань. Відзначають виражене зниження активності прогресивних антитромбінів у плазмі. Про це чітко свідчить індекс інактивації тромбіну (ІІТ) в АКТ, який в середньому у хворих є меншим, ніж у контролі. При вивченні ІІТ у різних груп хворих виявилось, що саме значне виснаження резерву антитромбінів спостерігається при найбільш тяжких абдомінально-ниркових формах захворювання, які супроводжуються тромботичними ускладненнями. Таким чином, клінічні прояви, імунотропні зміни та зсуви в системі гемостазу при ГВ свідчать про наявність системного імунного мікротромбоваскуліта, або синдрому множинного тромбування мікросудин. Цим синдром подібний до хронічного ДВС-синдрому. Але від "класичного" ДВС-синдрому він має ряд кардинальних відмін. Головне, що при ГВ рідко (тільки при фульмінантних формах, озумовлених цитолізом) виникають ознаки II та III фази ДВС-синдрому, які клінічно проявляються генералізованим крововиливом, зумовленим тромбоцитопенією та коагулопатією споживання. Але клінічні ознаки крововиливу кишкові крововиливи, гематурія - є наслідок некротичних змін, дезорганізації судинної стінки, а не тромбоцитопенією та коагулопатією, як при ДВС-синдромі. Ці особливості слід знати при лікуванні хворих на ГВ. (Баркаган Л.З., Анмут С.Я., Чупрова О.В. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування геморагічного васкуліту у дітей. // Педіатрія.-1990. - № 5. - с. 82-87).

Відомо, що ці показники є найбільш точними для діагностики ГВ та прогнозування тяжкості захворювання.

Так, наприклад, за ступенем визначення коагулянтного ланцюга можна прогнозувати тяжкість перебігу ГВ та його ускладнень. Відомо, що при ГВ відмічається активація калікреїн-кинінової системи крові з підвищенням вмісту рівня калікреїну та зниження у плазмі крові киніногену, прекалікреїну, та інгібіторів калікреїну. При цьому відбуваються зміни в коагуляційній системі з її послідовним розповсюдженням інтраваскулярно, можливо навіть при відсутності клінічних проявів геморагічного синдрому. Крім того, в патогенезі при ГВ взаємозв'язку гемокоагуляційної та калікреїн-кинінової систем належить одна з головних ролей у виникненні ниркового синдрому.

Відзначено підвищення вмісту калікреїну в 2 рази при шкірній формі ГВ в поєднанні з підвищенням коагуляційної активності крові, але ознаки ДВС-синдрому відсутні в результаті високої антикоагуляційної активності плазми. Своєчасна патогенетична терапія у даному випадку запобігає розвитку та виникненню ускладнень. При змішаній формі ГВ рівень калікреїну також підвищується у 2-2,5 рази, але показники коагулограми доводять, що фаза гіперкоагуляції не компенсується антикоагулянтною активністю плазми крові. Крім того настає її виснаження. Таким чином вивчення гемостазу при ГВ необхідне для проведення патогенетичної обґрунтованої терапії, а по ступеню виснаження антикоагулянтного ланцюга можна прогнозувати тяжкість перебігу ГВ та його ускладнень. (Л.Н. Якуніна, Т.Г. Цимбал. Стан гемостазу при ге-

морагічному васкуліті у дітей. // Педіатрія. - 1992. - № 2. - с.16-20).

Цей спосіб прогнозування ГВ, вибраний нами як прототип, є найбільш близьким до технічної суті та отриманого результату.

Активності зсідання крові, мікротромбозу судин з некрозом стінок та глибокими періваскулярними порушеннями, а також зсувам в інших плазмених ферментних системах (фібринолітичній, калікреїн-кинінової) належить в сучасних схемах патогенезу ГВ важливе місце. Визначення стану вищезгаданих систем для діагностики ГВ, та особливо прогнозу його перебігу є важливим на сьогоднішній день, є найбільш точним, але має певні недоліки. Головним із них є те, що не вивчені особливості зв'язку цієї системи з іншими. Так, наприклад, відомо, що ця система має тісний взаємозв'язок з гормональною.

Відповідно до сказаного вище, задачею цього винаходу є підвищення точності прогнозування перебігу ГВ у дітей.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі оцінки перебігу ГВ, який включає визначення ступеню виснаження коагулянтного ланцюга по вмісту калікреїну, відповідно до винаходу додатково оцінюють стан гормональної системи дитини шляхом визначення кортизолу і при підвищенні калікреїну в $2,0 \pm 0,5$ рази (відповідно до норми), з одночасним підвищенням кортизолу в $1,5 \pm 0,5$ рази (відповідно до норми) прогнозують розвиток ускладнень і навпаки.

Спосіб оцінки перебігу виконують таким чином: після постановки клінічного діагнозу проводять дослідження калікреїну, та додатково визначають рівень кортизолу в сироватці крові.

Калікреїн визначали спрощеним методом за Т.С. Пасхіною в сироватці крові. Методика базується на відділенні калікреїну від інших компонентів системи та інших трипсиноподібних ферментів сироватки крові.

Кортизол визначали за результатами дослідження радіоімунним методом концентрації в сироватці крові за допомогою стандартного набору для РІА.

В процесі дослідження у 88 дітей вивчався рівень кортизолу. Мінімальне значення кортизолу було $76,62$ нмоль/л, максимальне - $800,1$ нмоль/л. Результати досліджень були оброблені статистичним методом за критеріями Стюдента-Фішера та встановлене середнє значення підвищення показника в $1,5 \pm 0,5$ рази.

При підвищенні рівня калікреїну в $2,0 \pm 0,5$ рази та кортизолу в $1,5 \pm 0,5$ рази розвивається ускладнення геморагічного васкуліту.

Приклад 1

Дитина Юра Г., 13 років (історія хвороби № 2253). Клінічний діагноз: Геморагічний васкуліт, змішана форма з шкірним, суглобовим, абдомінальним та ізольованим сечовим синдромами.

Під час перебування в стаціонарі дитина пред'являла скарги на приступоподібний біль у животі, біль та припухлість суглобів. При об'єктивному обстеженні стан дитини середньої тяжкості, яка зумовлена больовим, суглобовим та абдомінальним синдромами, геморагічним синдромом у вигляді дрібно-петехіального кільцеподібного висипу на нижніх кінцівках, нижній частини живота,

паховій ділянці, при пальпації живота болісність у всіх відділах.

При обстеженні в клінічному аналізі крові лейкоцитоз до $26 \cdot 10^9/\text{л}$ нейтрофільного характеру з вираженим зрушенням вліво. В аналізі крові - гіпокальціємія $1,5 \text{ ммоль/л}$, в АКТ - гіперкоагуляція (А - 28%, Т1 - 3,9 мін, Т2 - 11 мін, МА - 103%, Ф - 59 мін, ИИТ - 2,3; фибриноген - $4,1 \text{ г/л}$, протромбіновий час 99%).

В протеїнограмі - диспротеїнемія (загальний білок - 82%, альбуміни-59 від. проц., глобуліни: альфа1-14%, альфа2-12%, бета - 5%, гама - 18%).

В імунологічних показниках - підвищення NBT-тесту до 37%, зниження мієлопероксидази та лізосомальних катіонних білків, порушення співвідношення Т-хелперів та Т-супресорів, підвищення ЦІК до 113 ум. Ед, що свідчить про імунологічну недостатність.

При дослідженні гормонального стану відмічено підвищення рівня кортизолу до 420, 35 нмоль/л (норма 290-350 нмоль/л). Рівень калікреїну підвищено до 127,26 мЕд/мл (норма 30-60 мЕд/мл).

В клінічному аналізі сечі протеїнурія, гематурія, циліндрурія, клітини ниркового епітелію.

В зв'язку з цим в терапію додатково включили призначення гормональної терапії в вигляді преднізолону із рахунку 2 мг/кг ваги тіла на добу.

На УЗД - підвищення ехогенності паренхіми (а також поширена 2-стороння пієлоектазія), що свідчить про наявність початкових змін на користь посткапіляротоксичного гломерулонефриту.

При постановці діагнозу посткапіляротоксичного гломерулонефриту в терапії призначено підвищення дози преднізолону до 5 мг/кг на добу та поширення терапевтичної тактики: лікувального плазмаферезу № 2 в поєднанні із введенням цитостатиків (циклофосфану). Таким чином, у дитини вставлена загроза виникнення ускладнень, можливо ДВС-синдрому або посткапіляротоксичного

гломерулонефриту шляхом визначення в сироватці крові рівня кортизолу та калікреїну на початку розвитку хвороби.

Приклад 2

Юлія П., 8 років поступила в гематологічне відділення 16 ГДКБ зі скаргами на наяву геморагічного висипу на нижніх кінцівках, стегнах, біль та набряклість гомілковостопних та колінних суглобів, біль у животі.

Параклінічно: в аналізі крові нейтрофільний лейкоцитоз $19,4 \cdot 10^9/\text{л}$ зі зсувом вліво до 13% паличкоядерних форм, прискорене СОЕ до 27 мм/год, підвищення гострофазових показників, гіпер-альфа-глобулінемія, в АКТ - гіперкоагуляція.

Клінічний діагноз: геморагічний васкуліт, змішана форма з шкірно-суглобовим та абдомінальним синдромом.

На фоні терапії відзначались зміни у сечі вигляді протеїнурії, гематурії, циліндрурії, які були розцінені як нирковий синдром.

При дослідженні гормонального стану - збільшення рівня кортизолу у сироватці крові до 564,56 нмоль/л (норма 290-350 нмоль/л). При дослідженні рівня калікреїну - підвищення до 145,52 мЕд/мл (норма 30,0-60,0 мЕд/мл).

В терапії на фоні базисної гемостатичної терапії - гормональна, у складі преднізолону з рахунку 1 мг/кг ваги тіла на добу. В результаті проведення лікування відмічалось ліквідація геморагічного синдрому, покращання загального самопочуття, нормалізація лабораторних показників.

Подальша терапія була направлена виключно на лікувальну тактику геморагічного васкуліту в поставі базисної гемостатичної та мембраностабілізуючої терапії. Таким чином у хворій з ГВ підвищення кортизолу і калікреїну на початку захворювання супроводжується подальшим ускладненням перебігом хвороби.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
