

## Литература

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115 (2): 168–186.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113 (11): 2386–2393.
3. Consolini R, Legitimo A, Caparello MC. The Centenary of Immune Thrombocytopenia - Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. *Front. Pediatr.* 2016; 4: 102.
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117 (16): 4190–4207.
5. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb. Haemost.* 2008; 99 (1): 4–13.
6. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Иммунная тромбоцитопения у детей: от консенсуса в терминологии к консенсусу в лечении. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2010; 9 (1): 5–13.
7. Масчан А.А., Ковалева Л.Г., Румянцев А.Г., Савченко В.Г., Птицкин В.В., Цветаева Н.В., Лисуков И.А., Салогуб Г.Н., Голенков А.К., Медведева Н.В., Рукавицын О.А., Иванова В.Л., Абдулгадыров К.М., Зотова И.И., Кулагин А.Д. Современные методы диагностики и лечения первичной
- иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов). Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2010; 9 (1): 5–14.
8. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br. J. Haematol.* 2008; 143 (1): 16–26.
9. Масчан А.А., Хачатрян Л.А., Сунцова Е.В., Новичкова Г.А. Дифференциальный диагноз и подходы к лечению тромбоцитопении у детей первого месяца жизни. Педиатрия. 2019; 92 (2): 157–165.
10. Дидковский Н.А., Крынский С.А., Малашенкова И.К., Райкина Е.В., Варламова Т.В. Особенности течения синдрома Вискотта–Олдрича в зависимости от мутаций гена WASP (обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения). Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2016; 15 (3): 40–45.
11. Сунцова Е.В., Калинина М.П., Аксенова М.Е., Арсенева А.Ю., Плясунова С.А., Райкина Е.В., Мерсиянова И.В., Демина И.А., Горонкова О.В., Масчан А.А., Новичкова Г.А. Наследственная тромбоцитопения, ассоциированная с мутацией в гене MYH9. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2017; 16 (1): 40–47.
12. Сунцова Е.В., Байдильдина Д.Д., Кузьминова Ж.А., Калинина И.И., Петрова У.Н., Салимова Т.Ю., Пишонкин А.В., Масчан А.А., Новичкова Г.А. Синдром Фишера–Эванса. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2018; 17 (1): 75–86.
13. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К., Калинина М.В., Колошникова Т.И., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Двирных В.Н. Дифференциальная диагностика тромбоцитопенической онкогематологии. 2017; 12 (1): 78–87.
14. Cines DB, Bussel JB, Lieberman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009; 113 (26): 6511–6521.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-71-77  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-71-77>

М.А. Кудряшова, Н.С. Подчерняева, Е.В. Фролова

## НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ IgA-ВАСКУЛИТЕ (ГЕНОХА–ШЕНЛЕЙНА) У ДЕТЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, РФ



**Цель исследования:** изучить особенности различных звеньев системы гемостаза и оценить эффективность антикоагулянтной и антиагрегантной терапии при IgA-васкулите (Геноха–Шенлейна) у детей. **Материалы и методы исследования:** проведено ретро- и проспективное клиническое исследование, в которое были включены 143 пациента в возрасте до 17 лет с IgA-васкулитом Геноха–Шенлейна. Определяли количество и агрегационную активность тромбоцитов, концентрацию фибриногена, уровни D-димера, tPA, тромбомодулина, протеина

### Контактная информация:

Кудряшова Мария Алексеевна – к.м.н., асс. каф. детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 119048, г. Москва,  
ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
Тел.: (929) 624-26-18, E-mail: xvosel@yandex.ru  
Статья поступила 8.04.19,  
принята к печати 26.06.19.

### Contact Information:

Kudryashova Maria Alekseevna – Ph.D., assistant of Pediatric Diseases Department, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Address: Russia, 119048, Moscow,  
Trubetskaya str., 8/2  
Tel.: (929) 624-26-18, E-mail: xvosel@yandex.ru  
Received on Apr. 8, 2019,  
submitted for publication on Jun. 26, 2019.

C, vWF:Ag, активность vWF, PAI-1, активность PAI-1 в сыворотке крови в активную фазу болезни и в периоде ремиссии. Эффективность терапии оценивали по динамике купирования клинических синдромов IgA-васкулита. Результаты: в активном периоде заболевания у половины больных отмечались признаки дисфункции эндотелия, у  $\frac{1}{3}$  – активация свертывания крови, у подавляющего большинства пациентов наблюдалось стойкое снижение фибринолиза. Включение в терапию антикоагулянтов и антиагрегантов достоверно сокращало сроки купирования кожного геморрагического, суставного и абдоминального синдромов у детей с IgA-васкулитом. Заключение: динамическое исследование факторов, отражающих состояние эндотелия, активности коагуляции, фибринолиза, антикоагулянтных систем, позволяет более точно судить об активности заболевания и своевременно корректировать лечение. Базисной при IgA-васкулите является антикоагулянтно-антиагрегантная терапия.

**Ключевые слова:** гемостаз, гепарин, ингибитор активатора плазминогена, пурпур Геноха–Шенлейна, фактор фон Виллебранда, фибриноген, D-димер, IgA-васкулит, дети.

**Цит.:** М.А. Кудряшова, Н.С. Подчерняева, Е.В. Фролова. Нарушения гемостаза при IgA-васкулите (Геноха–Шенлейна) у детей и их коррекция. Педиатрия. 2019; 98 (4): 71–77.

M.A. Kudryashova, N.S. Podchernyaeva, E.V. Frolovova

## DISORDERS OF HEMOSTASIS IN IgA VASCULITIS (HENOCH–SCHÖNLEIN PURPURA) IN CHILDREN AND THEIR CORRECTION

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Objective of research:** to study peculiarities of various parts of hemostasis system and to evaluate efficacy of anticoagulant and antiaggregant therapy for IgA vasculitis (Henoch–Schönlein purpura) in children. Materials and methods: retrospective and prospective clinical study was performed, that included 143 patients under the age of 17 years with IgA vasculitis. The number and aggregation activity of platelets, fibrinogen concentration, levels of D-dimer, tPA, thrombomodulin, protein C, vWF: Ag, vWF activity, PAI1, PAI1 activity in the serum in disease active phase and remission period were determined. Therapy efficacy was assessed by dynamics of stopping IgA vasculitis clinical syndromes. Results: in the active period of the disease, half of the patients had signs of endothelial dysfunction,  $\frac{1}{3}$  – activation of blood coagulation, and the vast majority of patients showed a persistent decrease in fibrinolysis. The inclusion of anticoagulants and antiplatelet agents in therapy significantly reduced the time to stop skin hemorrhagic, articular, and abdominal syndromes in children with IgA vasculitis. Conclusion: a dynamic study of factors reflecting the endothelium state, coagulation activity, fibrinolysis, anticoagulant systems, allows to evaluate disease activity more accurately, and promptly adjust the treatment. In case of IgA vasculitis, anticoagulant and antiaggregant therapy is basic.

**Keywords:** hemostasis, heparin, plasminogen activator inhibitor, Henoch–Schönlein purpura, von Willebrand factor, fibrinogen, D-dimers, IgA vasculitis, children.

**Quote:** M.A. Kudryashova, N.S. Podchernyaeva, E.V. Frolovova. Disorders of hemostasis in IgA vasculitis (Henoch–Schönlein purpura) in children and their correction. Pediatria. 2019; 98 (4): 71–77.

IgA-васкулит Геноха–Шенлейна (геморрагический васкулит, болезнь Шенлейна–Геноха) является наиболее часто встречающимся у детей заболеванием из группы первичных системных васкулитов, его доля достигает 49% [1]. Заболеваемость IgA-васкулитом, по данным крупных эпидемиологических исследований, составляет 3–26,7 случаев в год на 100 000 детей в возрасте до 17 лет [2], что определяет его значимость для педиатрической практики. Для IgA-васкулита характерно поражение сосудов микроциркуляторного русла с отложением на базальной мембране иммунных комплексов, содержащих преимущественно IgA, и активацией комплемента. Типичными клиническими проявлениями заболевания являются кожный геморрагический (пальпируемая пурпур),

суставной (артралгии или артрит), абдоминальный (боли в животе) синдромы и гломерулонефрит (чаще гематурического типа). Описаны единичные наблюдения поражения легких, сердца, центральной и периферической нервной системы. Существует тесная взаимосвязь между иммунокомплексным воспалением и коагуляцией. Воспалительный процесс приводит к активации свертывающей системы крови, что в свою очередь поддерживает и усиливает воспалительную реакцию. Провоспалительные цитокины и хемокины, полиморфноядерные клетки, тромбоциты, эндотелиальные клетки, фибриноген и фибрин являются значимыми медиаторами воспаления и коагуляции, участвующими в патогенезе IgA-васкулита [3]. С этих позиций большой интерес представляют работы, в кото-

рых обсуждается значение различных прокоагулянтных факторов для определения активности и прогноза заболевания. Наряду с этим остаются актуальными вопросы оптимизации терапии и определения эффективных схем лечения различных клинических форм IgA-васкулита. Существует мнение о преимуществах включения антикоагулянтов и антиагрегантов в терапию IgA-васкулита. Используются антикоагулянты прямого (нефракционированный гепарин (НФГ), далтепарин натрия – низкомолекулярные гепарины (НМГ)) и непрямого (варфарин натрия) действия. Настоящее исследование предпринято с целью выяснения характера изменений ряда коагуляционных и фибринолитических факторов, установления их возможной взаимосвязи с клиническими проявлениями IgA-васкулита и оценки проводимой антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

### Материалы и методы исследования

Проведено ретро- и проспективное когортное клиническое исследование, одобренное локальным этическим комитетом, в которое были включены 143 ребенка с IgA-васкулитом (67 мальчиков и 76 девочек) в возрасте от 2,5 до 17 лет ( $M \pm m = 10,1 \pm 3,9$ ), находившиеся на обследовании и лечении в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Диагноз был верифицирован в соответствии с классификационными критериями EULAR/PRINTO/PReS (2010). У всех детей отмечалась пурпурра, у 93 (65%) больных был суставной (СС), у 82 (57,3%) – абдоминальный синдром (АС), у 62 детей был выявлен гломерулонефрит (43,3%). В исследование не были включены пациенты с синдромом геморрагического васкулита, развившимся в рамках других заболеваний (системной красной волчанки, язвенного колита, болезни Шегрена и др.).

Всем детям было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Наряду с этим, проводили исследование коагуляционного статуса по стандартной (определяли количество и агрегационную активность тромбоцитов (тесты оптической агрегации – оптический агрегометр Chrono-log, USA), активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена) и специальной методикам. Последняя включала исследование концентрации D-димера (Technozym® D-Dimer ELISA Kit, Technoclone GMBH, Austria), тканевого активатора плазминогена (tPA, Technozym® tPA Ag EDTA ELISA Kit, Technoclone GMBH, Austria), тромбомодулина (ELISA Kit for Thrombomodulin USCN Life Science Inc., Germany), протеина C (Technozym® Protein C ELISA Kit, Technoclone GMBH, Austria), концентрации антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag, Technozym® vWF:Ag ELISA Kit, Technoclone GMBH, Austria) и его активности (коллаген III-связывающая (vWF акт., Imubind® vWF Activity ELISA, Sekisui Diagnostics (American Diagnostics), USA), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1, Technozym® PAI-1

Actibind® ELISA Kit, Technoclone GMBH, Austria) и его активности (PAI-1 акт., Technozym® PAI-1 Actibind® ELISA Kit, Technoclone GMBH, Austria) в сыворотках крови методом твердофазного энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA) на BoiRad iMark (Microplate Reader), MZ-Analysentechnik GmbH Wohlerstrobe 2-6 D-55120 (Mainz, Germany) в активном периоде болезни (1-я группа) и в периоде ремиссии (2-я группа). Определение активного периода болезни предполагало наличие у пациента ярких клинических проявлений заболевания, а также изменений в анализах крови и мочи, в то время как отсутствие клинических проявлений заболевания и изменений в анализах крови и мочи свидетельствовало о ремиссии IgA-васкулита.

Было проведено сравнение эффективности двух вариантов терапии: антиагрегантной (монотерапия) и комбинированной (антиагреганты+антикоагулянты). Группы сравнения были сопоставимы по тяжести состояния и наличию тех или иных клинических симптомов заболевания. Монотерапию (антиагренганты) получали 22 ребенка, комбинированную – 38. В исследование не вошли пациенты с гломерулонефритом, так как у них применяли другие схемы лечения.

Клиническую оценку проводили на основании динамики клинических проявлений заболевания (кожного геморрагического, суставного и абдоминального синдромов) и данных лабораторных исследований.

Количественные переменные представляли в виде средних значений ( $M \pm$  стандартная ошибка средней арифметической ( $m$ ), а также в виде медианы ( $Me$ ), минимального и максимального показателей, 10-го и 90-го перцентиляй; качественные показатели – в виде абсолютного числа наблюдений, доли и ошибки доли в соответствующей группе или от общего числа пациентов (в %). С целью выявления и оценки взаимосвязи между показателями использовали коэффициент корреляции ( $r$ ) с определением уровня статистической значимости ( $p < 0,05$ ). Полученные данные были обработаны методами вариационной статистики с помощью программы Statistical Package for the Social Science 10.

### Результаты

С учетом характерного для IgA-васкулита генерализованного поражения сосудов микротирокуляторного русла с микротромбированием последних и повреждения эндотелия, обусловленного иммунокомплексным воспалением, можно было ожидать наличие активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у детей в активном периоде болезни. Однако у всех пациентов количество тромбоцитов в общем анализе крови было в пределах референсных значений. Функциональная активность тромбоцитов, о которой судили по их агрегации, стимулированной АДФ и коллагеном, также оставалась нормальной. Показатели тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза у больных IgA-васкулитом представлены в табл. 1.

Отклонений АЧТВ от нормы в обеих группах не было зафиксировано, за исключением удлинения времени до 1,46 с у 2 детей ( $7,7 \pm 5,3\%$ ) 2-й группы. Мы не отметили также отчетливых

## Показатели системы гемостаза у больных IgA-васкулитом

Показатели	Частота выявления (абс. ч./М±m %) и средние значения показателей (М±m) у детей в активном периоде (1-я группа)			Частота выявления (абс. ч./М±m %) и средние значения показателей (М±m) у детей в ремиссии* (2-я группа)		
	норма	повышение/удлинение	снижение/укорочение	норма	повышение/удлинение	снижение/укорочение
Фибриноген, г/л (норма 1,8–4 г/л)	n=49			n=26		
	32 (65,3±6,8)	17 (34,6±6,8)	0	25 (96,1±3,9)	1 (3,9±3,9)	0
vWF:Ag, Ед/мл (норма 0,5–1,4 Ед/мл)	n=51			n=26		
	22 (43,1±6,6)	23 (45,1±6,9)	6 (11,8±5,7)	22 (84,6±8,4)	0	4 (15,4±8,4)
vWF акт., % (норма 60–130%)	n=38			n=23		
	20 (52,6±8,1)	18 (47,4±8,1)	0	16 (69,6±9,8)	7 (30,4±9,8)	0
D-dimer, нг/мл (норма 0–250 нг/мл)	n=42			n=18		
	28 (66,7±7,3)	14 (33,3±7,3)	–	17 (94,4±5,6)	1 (5,6±5,6)	–
Протеин С, % (норма 20–160%)	n=38			n=23		
	38 (100)	0	0	23 (100)	0	0

Здесь и в табл. 2: \*отсутствие клинико-лабораторных проявлений IgA-васкулита.

закономерностей изменений ТВ и ПИ у детей 1-й и 2-й групп. В единичных случаях у пациентов с гломерулонефритом, проявляющимся значительной эритроцитурией (до 250 в п/зр), в активном периоде отмечалось ускорение ТВ максимально до 40 с. Аналогичное удлинение ТВ выявили у 4 пациентов 2-й группы, что нам не удалось объяснить патогенетическими особенностями IgA-васкулита. Снижение ПИ до 29% отмечалось у одной пациентки 1-й группы ( $2,2\pm2,1\%$ ), которая до поступления в нашу больницу длительное время принимала варфарин в высоких дозах.

Повышение концентрации фибриногена в плазме отмечалось у 17 ( $34,6\pm6,8\%$ ) детей 1-й группы. У большинства из них (у 15) отмечались обильные распространенные геморрагические высыпания, у 2 – в сочетании с макрогематурией, что свидетельствовало об активности васкулита. Незначительное повышение уровня фибриногена наблюдалось также у девочки 2-й группы ( $3,8\pm3,8\%$ ), имевшей в анамнезе гломерулонефрит.

Были выявлены значительные колебания концентрации vWF:Ag в плазме крови у больных как 1-й, так и 2-й групп – от 0,1 до 6,7 Ед/мл и от 0,1 до 1,4 Ед/мл соответственно. Однако средние значения данного показателя в активном периоде были достоверно выше (Ме 1,1 Ед/мл ( $0,2\text{--}2$ )), чем в периоде отсутствия клинико-лабораторных проявлений болезни (Ме 0,7 Ед/мл ( $0,2\text{--}1,3$ )). В активном периоде IgA-васкулита повышение концентрации vWF:Ag было выявлено в 23 случаях ( $45,1\pm6,9\%$ ), что свидетельствовало о дисфункции эндотелия, являющейся закономерным следствием генерализованного васкулита. Следует отметить, что

при отсутствии клинико-лабораторных проявлений заболевания ни у одного из пациентов не было повышенных значений vWF:Ag.

Активность vWF была повышена у 18 ( $47,4\pm8,1\%$ ) детей 1-й группы (Ме 115%; 20–169), у 5 из них эти изменения сочетались с повышением концентрации vWF:Ag. В то же время во 2-й группе повышение активности vWF отмечалось лишь у 7 ( $30,4\pm9,8\%$ ) детей (Ме 75%; 16–160), у 4 из них наряду с высокой концентрацией vWF:Ag. Таким образом, в активном периоде IgA-васкулита повышается как концентрация vWF:Ag, так и увеличивается его активность. С наступлением ремиссии происходит постепенная нормализация данных показателей.

В качестве маркера активации свертывания крови исследовали уровень D-димера в плазме. Содержание D-димера у детей 1-й группы варьировало в очень широких пределах – от 0 до 1857 нг/мл (Ме 104,3 нг/мл (23,2–500)). Повышенные уровни данного показателя были отмечены у 14 ( $33,3\pm7,3\%$ ) пациентов с высокой активностью заболевания. Самые высокие значения D-димера зарегистрированы у детей с гломерулонефритом, проявляющимся макрогематурией и/или значительной гематурией, иногда в сочетании с нефротическими симптомами, а также у пациентов с выраженной распространенной (на конечностях, туловище, половых органах, лице, мочках ушей) геморрагической сыпью, сопровождающейся некротическими изменениями кожи в местах крупных сливных элементов.

При исследовании протеина С было установлено, что у всех детей его уровень соответствовал нормальным значениям (70–160%). Колебания значений протеина С составили от 75 до 156,9%, Ме 92,7% (88–141,4) в 1-й группе и от 70 до

122,8%, Me 86% (77–110) во 2-й. Концентрация тромбомодулина в плазме варьировала в широких пределах от 1400 до 14 384 пг/мл, Me 3550 пг/мл (2300–7634). Наиболее высокие уровни тромбомодулина отмечались у детей в активной стадии заболевания при наличии свежих обильных высыпаний.

Для оценки фибринолиза исследовали tPA и PAI-1. В активном периоде IgA-васкулита средний уровень tPA составил 0,6 нг/мл (Me 0,3–6,6), а в период отсутствия клинико-лабораторных проявлений болезни – 0,5 нг/мл (Me 0,3–1,8). Снижение уровня tPA было обнаружено в 37 (75,5±6,1%) случаях при исследовании образцов крови, полученных у больных, обследованных в активном периоде заболевания, и в 24 (92,3±5,3%) случаях при исследовании образцов, взятых в неактивном периоде заболевания (табл. 2). У 20 детей концентрацию tPA в плазме исследовали в динамике на протяжении длительного периода времени, составившего от 2 нед до 26 мес. У большинства из них (у 14) уровень tPA в активном периоде болезни был снижен ( $M \pm m = 0,7 \pm 0,4$  нг/мл) и в последующем продолжил эту тенденцию ( $M \pm m = 0,4 \pm 0,1$  нг/мл) независимо от изменения активности васкулита. У остальных детей (у 6), имевших нормальные значения tPA ( $M \pm m = 3,3 \pm 1,8$  нг/мл) в периоде активных проявлений болезни, было выявлено снижение данного показателя к периоду ремиссии ( $M \pm m = 0,4 \pm 0,2$  нг/мл). Незначительное повышение уровня tPA наблюдали лишь у 4 детей (8,2±3,9%) 1-й группы, у всех из них отмечались обильные геморрагические высыпания.

Концентрация PAI-1 в плазме крови у детей 1-й группы составила 3–142,4 нг/мл, Me 37 нг/мл (7,5–96,1), а во 2-й группе – 6–121 нг/мл, Me 44 нг/мл (13–96). Следует отметить, что уровень PAI-1 был повышен почти у половины детей как 1-й (44,9±7,1%), так и 2-й (47,8±10,6%) групп. Поскольку PAI-1 является основным ингибитором фибринолиза, его повышенное содержание может приводить к недостаточному лизи-

су сгустков фибрина. У всех детей (100%) в периоде ремиссии IgA-васкулита повышенный уровень PAI-1 сочетался со снижением tPA, а у детей с активными проявлениями заболевания аналогичное сочетание наблюдалось у 20 из 24 (83,3±7,7%), т.е. у большинства пациентов. Таким образом, угнетение фибринолиза, обусловленное снижением содержания tPA в сыворотке крови, еще больше усугубляется повышением концентрации PAI-1.

Единых утвержденных национальных и международных протоколов лечения IgA-васкулита в настоящее время не существует. В связи с этим практические врачи включают в терапию заболевания широкий спектр химиопрепараторов – антиагреганты, антикоагулянты прямого и непрямого действия (НФГ, НМГ, варфарин натрия), глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон), цитостатические средства (циклофосфамид, препараты миофеноловой кислоты), противовоспалительные препараты (сульфасалазин), иммунноглобулины для внутривенного введения и др. (например, антибактериальные, фибринолитические, противоподагрические препараты).

Учитывая полученные данные, мы провели сравнение эффективности двух вариантов терапии: антиагрегантной (монотерапия) и комбинированной (антиагреганты+антикоагулянты). Мы использовали дипиридамол (антиагрегант) в дозе 3–8 мг/кг/сут, средняя длительность курса составляла 8 нед. Антикоагулянтная терапия заключалась в назначении НФГ (гепарин). Доза гепарина у детей со смешанной формой без АС составляла в среднем 130,4±68,3 ед/кг/сут, у детей с АС – 218,7±34,7 ед/кг/сут.

Оценивали динамику купирования кожного геморрагического, суставного (артралгии) и абдоминального (боли) синдромов у детей, получавшихmono- и комбинированную терапию, а также у пациентов, не получавших антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии. Все группы сравнения были сопоставимы по тяже-

Таблица 2

**Показатели фибринолиза у больных IgA-васкулитом**

Показатели	Частота выявления (абс. ч./ $M \pm m$ %) и средние значения показателей ( $M \pm m$ ) у детей в активном периоде (1-я группа)			Частота выявления (абс. ч./ $M \pm m$ %) и средние значения показателей ( $M \pm m$ ) у детей в ремиссии* (2-я группа)		
	норма	повышение/удлинение	снижение/укорочение	норма	повышение/удлинение	снижение/укорочение
tPA, нг/мл (норма 2–8 нг/мл)	n=49			n=26		
	8 (16,3±5,3)	4 (8,2±3,9)	37 (75,5±6,1)	2 (7,7±5,3)	0	24 (92,3±5,3)
PAI-1, нг/мл (норма 7–43 нг/мл)	n=49			n=23		
	23 (46,9±7,1)	22 (44,9±7,1)	4 (8,2±3,9)	11 (47,8±10,6)	11 (47,8±10,6)	1 (4,3±4,3)
PAI-1 акт., Ед/мл (норма 1–7 Ед/мл)	n=12			n=12		
	8 (66,6±14,2)	4 (33,4±14,2)	0	6 (50±15,1)	3 (25±13,1)	3 (25±13,1)

сти состояния и наличию клинических проявлений IgA-васкулита. У большинства пациентов с кожной и смешанной (без АС) формами IgA-васкулита назначение антиагрегантов сокращало сроки разрешения кожного геморрагического ( $10,4 \pm 3,8$  дней,  $p < 0,05$ ) и суставного ( $5,7 \pm 1,1$  дней,  $p < 0,05$ ) синдромов по сравнению с динамикой аналогичных проявлений у пациентов без лечения –  $16,9 \pm 5,6$  и  $9,0 \pm 2,1$  дней соответственно; быстрее всего указанные выше синдромы купировались у детей, находившихся на комбинированной терапии –  $8 \pm 2,6$  ( $p < 0,05$ ) и  $5,2 \pm 1,5$  дней ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При смешанной форме (с АС) IgA-васкулита назначение антиагрегантов в комбинации с НФГ в 2 раза укорачивало продолжительность абдоминальных ( $10,5 \pm 2,9$  против  $5,1 \pm 2,4$  дней,  $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таким образом, моно- и комбинированная терапия достоверно сокращает сроки купирования клинических синдромов IgA-васкулита у детей.

### Обсуждение

В результате проведенного исследования нами установлены иммуноопосредованные нарушения гемостаза у детей в активном периоде IgA-васкулита, являющиеся одними из патогенетических механизмов формирования органной патологии.

У обследованных пациентов не было выявлено нарушений тромбоцитарного звена гемостаза, как сообщалось Culic et al. [4], в то же время были обнаружены маркеры активации внутрисосудистого свертывания крови, о чем свидетельствовало повышение уровня фибриногена и D-димера в плазме у  $\frac{1}{3}$  наших пациентов ( $33,3 \pm 7,3\%$ ) с выраженным распространенным кожным геморрагическим синдромом и гломерулонефритом. Аналогичные данные были получены в ранее проведенных исследованиях, показавших увеличение в плазме уровня фибриногена, D-димера, тромбин-антитромбинового комплекса, протромбиновых фрагментов 1 и 2 и vWF:Ag и выявивших корреляционную связь

между активностью заболевания и концентрацией D-димера, vWF:Ag и протромбиновых фрагментов 1 и 2 [5–9].

Наряду с этим, в активном периоде заболевания почти у половины пациентов ( $45,1 \pm 6,9\%$ ) было выявлено повышение уровня vWF:Ag, являющегося общепризнанным маркером активации/дисфункции эндотелия, причем в большинстве случаев одновременно с этим увеличивалась его активность. С наступлением ремиссии эти показатели постепенно нормализуются, при этом нормальный уровень vWF:Ag достигается быстрее [10].

Кроме vWF:Ag, в качестве достаточно специфичного маркера активации/дисфункции эндотелия рассматривают tPA, поскольку значительная часть других маркеров образуется не только в эндотелиальных, но и других клетках [11].

У подавляющего большинства наших пациентов уровень tPA как в активном периоде ( $75,5 \pm 6,1\%$ ), так и в периоде отсутствия клинико-лабораторных проявлений болезни ( $92,3 \pm 5,3\%$ ) был снижен. Возможно, дефицит tPA был результатом уменьшения синтеза и истощения его депо в клетках поврежденного эндотелия. В то же время у каждого второго ребенка в независимости от активности заболевания отмечалось повышение концентрации PAI-1, а в активном периоде у  $\frac{2}{3}$  и повышение активности этого ингибитора, что определяло стойкое снижение фибринолиза.

Данные литературы, касающиеся динамики уровня тромбомодулина при васкулитах, противоречивы [12–14]. Тромбомодулин функционирует в качестве кофактора в процессе активации протеина С тромбином, связывая последний. Нам представляется перспективным изучение данного показателя, так как синтез тромбомодулина не происходит в нормальных условиях и резко увеличивается при активации эндотелия. Концентрация тромбомодулина у наших больных в активном периоде достигала очень высоких значений (до 14 384 пг/мл).

Полученные данные, по нашему мнению, свидетельствуют о патогенетической роли акти-

Таблица 3

#### Сроки купирования основных синдромов у детей с IgA-васкулитом в зависимости от получаемой терапии

Синдромы	Характер терапии			p
	не получали (n=18) (1)	антиагреганты (n=22) (2)	антиагреганты+ антикоагулянты (n=38) (3)	
	Сроки купирования, M±m дни			
Кожный геморрагический синдром (n=78)	$16,9 \pm 5,6$	$10,4 \pm 3,8$	$8 \pm 2,6$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
Суставной синдром (артралгии) (n=78)	$9 \pm 2,1$	$5,7 \pm 1,1$	$5,2 \pm 1,5$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
Абдоминальный синдром (боли) (n=60)	–	$10,5 \pm 2,9$	$5,1 \pm 2,4$	$p_{2,3} < 0,05$

вации коагуляции в развитии органной патологии при IgA-васкулите у детей и являются обоснованием для назначения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, несмотря на то, что ранее научные исследования не подтвердили преимущества включения дипиридамола и гепарина в терапию данного заболевания [15].

Клиническая картина IgA-васкулита и свое-временная патогенетическая терапия определяют эволюцию болезни и ее исход. Е.Г. Кикинская и соавт. в своей работе показали, что отсутствие базисной терапии в дебюте при легких, кратковременных эпизодах кожного и суставного синдромов в 83,3% случаев привело к нарастанию тяжести клинических проявлений заболевания, появлению новых синдромов и рецидивирующему течению [16, 17]. В то же время сроки купирования кожного геморрагического и суставного синдромов значительно сокращались при лечении антиагрегантами и особенно при использовании комбинированной антикоагулянтно-антиагрегантной терапии, что подтверждено и в нашем исследовании. В исследовании Н.Е. Соколовой, проведенном в Санкт-Петербурге на большой когорте детей (322), была выявлена

тенденция к гиперкоагуляции у большинства пациентов с активным васкулитом, проведение гепаринотерапии приводило к более быстрому исчезновению геморрагической сыпи и сокращало сроки купирования АС [18]. Приведенные научные исследования полностью согласуются с полученными нами результатами.

## Заключение

Для повышения эффективности терапии IgA-васкулита необходимо проводить углубленное исследование гемостаза. Пациентам с IgA-васкулитом показана патогенетически обоснованная терапия антиагрегантами и прямыми антикоагулянтами, позволяющая быстрее купировать клинические симптомы заболевания – кожный геморрагический, суставной и абдоминальный синдромы.

**Финансирование и конфликт интересов:** авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и подтверждают отсутствие финансовой поддержки при подготовке данной публикации.

Kudryashova M.A. ID 0000-0001-7275-4344  
Podchernyaeva N.S. ID 0000-0002-7498-1636  
Frolkova E.V. ID 0000-0002-3158-1819

## Литература

- Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. Effects of corticosteroid on Henoch–Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics*. 2007; 120 (5): 1079–1087.
- Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein): current state of knowledge. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013; 25 (2): 171–178.
- Del Vecchio GC, Penza R, Altomare M, Piacente L, Aceto G, Lassandro G, De Mattia D, Giordano P. Cytokine pattern and endothelium damage markers in Henoch–Schönlein purpura. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2008; 30 (3): 623–629.
- Celic S, Jakl R, Metlicic V, Paukovic-Seculic B, Resic B, Celic V, Kuljis D, Primorac D. Platelet function analysis in children with Schonlein-Henoch syndrome. *Arch. Med. Res.* 2001; 32 (4): 268–272.
- Yilmaz D, Kavaklı K, Ozkayin N. The elevated markers of hypercoagulability in children with Henoch–Schönlein purpura. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 22 (1): 41–48.
- Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch–Schönlein purpura: an updated review. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (4–5): 355–358.
- Hong J, Yang YR. Laboratory Markers Indicating Gastrointestinal Involvement of Henoch–Schönlein Purpura in Children. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2015; 18 (1): 39–47.
- Wang FY, Jiang XM, Lu M. Expression and clinical significance of serum high-mobility group protein box 1 in children with Henoch–Schönlein purpura. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015; 17 (8): 792–795.
- Brendel-Müller K, Hahn A, Schneppenheim R, Santer R. Laboratory signs of activated coagulation are common in Henoch–Schönlein purpura. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16 (12): 1084–1088.
- Podchernyaeva NS, Kudryashova MA, Frolkova EV,
- Korotrova EA, Dashkova NG. Clinical significance of hemostatic disorders in IgA-vasculitis (Henoch–Schönlein) in children. *The new Armenian Medical Journal*. 2016; 10 (3): 43–51.
- Петрищев Н.Н., Власова Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: СпбГМУ, 2003: 184.
- Ohdama S, Takano S, Miyake S, Kubota T, Sato K, Aoki N. Plasma thrombomodulin as a marker of vascular injuries in collagen vascular diseases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 101 (1): 109–113.
- Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-сити, 1996: 345.
- Besbas N, Erbay A, Saatci U, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Ozen S, Topaloglu R. Thrombomodulin, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in Henoch–Schönlein purpura. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1998; 16 (11): 95–98.
- Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M, Fanos V. Adjuvant treatment for Henoch–Schonlein purpura nephritis in children: a systematic review. *Curr. Ther. Research.* 2009; 70 (3): 254–265.
- Кикинская Е.Г. Лечение, исходы и качество жизни при болезни Шенлейна–Геноха у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000.
- Лыскина Г.А., Зиновьева Г.А., Кикинская Е.Г., Фролкова Е.В. Поражение почек при болезни Шенлейна–Геноха. *Педиатрия*. 2005; 5: 22–28.
- Sokolova NE. Management of children with Henoch–Schonlein purpura using heparin. Is it safe? The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference of Clinical Hemostasiology and Hemorheology. SPb., 2018: 262.