

Modern concepts of certain aetiopathogenesis bleeding diathesis
Matkarimova D.¹, Matrizayev T.² (Republic of Uzbekistan)
Особенности этиопатогенеза некоторых геморрагических диатезов
Маткаримова Д. С.¹, Матризаев Т. Дж.² (Республика Узбекистан)

¹Маткаримова Дилфуза Сабуровна / Matkarimova Dilfuza Saburovna – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе;

²Матризаев Темурмалик Жумамуратович / Matrizayev Temurtalík Jumaturatovich – студент, лечебный факультет,

Ташкентская медицинская академия, Ургенчский филиал, г. Ургенч

Аннотация: литературные данные об этиопатогенезе иммунного микротромбоваскулита (ИМТВ) и иммунной тромбоцитопении (ИТП) свидетельствуют о том, что развитие этих патологий определяется сложным взаимодействием различных внутри- и внешнесредовых воздействий и иммуногенетических факторов. Механизм развития этих заболеваний разнообразен, неоднозначен, противоречив и до конца не разработан, а многие утверждения требуют дополнительного исследования.

Abstract: published data on the etiopathogenesis immune mikrotrombovaskulita (IMTV) and immune thrombocytopenia (ITP) suggest that the development of these pathologies is determined by a complex interaction of various internal and exogenous influences and immunogenetic factors. The mechanism of development of these diseases is diverse, ambiguous, contradictory and not fully developed, and many of the allegations require further investigation.

Ключевые слова: этиология, патогенез, геморрагический диатез, иммунный микротромбоваскулит, иммунная тромбоцитопения, гемостаз, иммунитет.

Keywords: etiology, pathogenesis, hemorrhagic diathesis, mikrotrombovaskulit immune, immune thrombocytopenia, hemostasis, immunity.

Вопрос о причинах и условиях, способствующих возникновению многих заболеваний, в том числе и довольно широко распространенных геморрагических диатезов, таких как иммунный микротромбоваскулит (ИМТВ) и иммунная тромбоцитопения (ИТП), на сегодняшний день остается спорным. Одни авторы [1, 3, с. 17-20] связывают возникновение ИМТВ и ИТП с различными инфекциями: с бактериальной, вирусной, паразитарной и грибковой [2, 4, с. 4-9]. Другие отмечают роль аллергической настроенности организма, которая в сочетании с инфекционными агентами или же неблагоприятными воздействиями (наличие очагов хронических инфекций [5, 6], физические и эмоциональные перегрузки, укусы насекомых, прием лекарств, прививки, введение иммуноглобулина и т. д.) создает предпосылки для развития ИМТВ и ИТП [3].

Е. В. Борисова в своих исследованиях получила данные, что в 87,1 % случаев больных ИМТВ к началу заболевания привела инфицированность цитомегаловирусом и хламидиями, 18,5 % - вирусом простого герпеса 1-го - 2-го типов, 7,1 % - вирусом гепатита В, 8,6 % - токсоплазмозом, отмечая при этом, что провоцирующими факторами ИМТВ могут быть переохлаждение, избыточная инсоляция; пищевая, лекарственная и холодовая аллергии; проведение профилактических прививок на фоне или сразу после ОРВИ; очаги хронической инфекции; укусы насекомых; травмы и др. [3, 5].

Существует мнение о том, что в основе ИМТВ лежит врожденная или приобретенная несостоятельность клеточного звена иммунитета [5].

О возможной роли наследственной предрасположенности развития ИМТВ у близких родственников заявили Кривошеев О. Г. и Гуляев С. В. (2007) [5]. Японские же авторы выявление семейных случаев заболевания объясняют возможным повышением риска развития ИМТВ у нескольких членов в семье, где есть отягощение анамнеза, опровергая наследственную природу заболевания, т. к. в ходе исследования учеными не обнаружено идентифицирующих генетических факторов ИМТВ [5].

Т. И. Плахута, И. Н. Цымбал (2003) и ряд других авторов отмечают возможность вторичного развития ИМТВ и ИТП при коллагенозах, системных заболеваниях [5].

В связи с попыткой выяснения причины ИТП Harrington (1951-1953) на классических опытах, произведенных на себе и на коллегах, установил, что в γ -глобулиновой фракции плазмы крови у 60 % больных ИТП содержится фактор, введение которого здоровым людям индуцирует тромбоцитопению. В последующем было доказано, что антитромбоцитарный фактор является иммуноглобулином класса G, что он способен взаимодействовать с тромбоцитами как антитело и может быть обнаружен на поверхности кровяных пластинок больного в 95 % случаев [4, 5].

По данным О. К. Головки, Г. Л. Линчевский и О. В. Воробьевой (2006), этиология тромбоцитопении во многом определяется тем, какой - наследственный или приобретенный характер носит заболевание.

Авторы утверждают, что чаще всего наблюдается повышенное разрушение тромбоцитов (95 %), обусловленное антителами, механическими проблемами или внутрисосудистым свертыванием. Реже (5 %) ИТП обусловлены снижением продукции тромбоцитов или имеют смешанный генез [2].

Петров В. Ю. и соавт. (2005, 2009) отмечает, что наиболее частыми причинами развития острой ИТП у детей являются вирусные инфекции, такие как грипп, краснуха, респираторные вирусные инфекции [6].

Соколова М. Ю. (2003) отмечает, что выявить явные причины возникновения заболевания почти невозможно и предполагает сочетанное воздействие факторов внешней среды, таких как стресс, фотосенсибилизация, радиация, нерациональное питание, а также генетических и гормональных [6, 7].

Таким образом, очевидно, что все вышеперечисленные данные являются наиболее частыми, но далеко не единственными причинами развития ИМТВ и ИТП. Как подчеркивают многие авторы, все факторы скорее являются разрешающими, чем этиологическими, а этиология этих заболеваний на сегодняшний день остается неизвестной [2, 5].

Как известно, на сегодня нет такого заболевания, патогенез которого расшифрован полностью, что касается ИМТВ и ИТП. Тем не менее, имеется ряд изученных аспектов патогенеза заболеваний, в частности, анализ литературных данных показал наличие работ по изучению гемостазиологических, иммунологических и других аспектов заболевания [5, 7].

В настоящее время имеется ряд работ о состоянии системы гемостаза при ИМТВ, которые в большинстве своем носят разнонаправленный характер.

Так, по данным одних авторов [4], отмечающиеся изменения свертывающей и противосвертывающей систем крови свидетельствуют о развитии при ИМТВ диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. По данным других авторов, обнаружение высокого уровня продуктов деградации фибриногена в плазме больных ИМТВ не являются признаком развития ДВС-синдрома, а лишь отражают высокую воспалительную активность заболевания [5].

Как показывают результаты исследования Н. О. Захаровой и соавт. (1996), у больных ИМТВ пожилого возраста происходят сдвиги во всех звеньях гемостаза, выраженность которых находится в прямой корреляционной зависимости от степени тяжести ИМТВ [5].

Польскими учеными J. Stuczynski, T. Drabik и соавт. (1997) проведен анализ параметров гемостаза у 20 больных детей ИМТВ, в результате чего авторами обнаружено снижение фактора XIII у 70 % обследованных, увеличение АЧТВ у 40 % больных, уменьшение количества тромбоцитов у 50. Авторами не обнаружена гемостазиологическая корреляция между стадиями заболевания [5].

Brendel-Muller K. и соавторы (2001) обследовали 17 больных ИМТВ и выявили увеличение концентрации D-димера в плазме у 15 % обследованных, причем почти у 50 % всех пациентов уровень D-димера увеличивался десятикратно, что ассоциировалось с активностью заболевания [5].

Учитывая, что нарушения в системе гемостаза при ИМТВ играют важную роль в патогенезе заболевания и определяют тяжесть органических поражений, контроль над активностью этой системы имеет первостепенное значение, так как помогает проведению рациональной терапии и оценке ее эффективности.

Очевидно, что в развитии ИМТВ имеет место иммунокомплексный механизм, при котором образуются иммунные комплексы (ИК) при взаимодействии антигена (АГ) с антителом (АТ), системой комплемента и факторами клеточного иммунитета [3, 4]. Иммунные комплексы (ИК) рассматриваются как нормальный процесс, направленный на защиту организма от патогенных воздействий: при взаимодействии организма с АГ происходит образование ЦИК. При нарушении соотношения АГ и АТ, в сторону АГ происходит избыточное образование ЦИК, это приводит к повышенному отложению в эндотелии микрососудов кожи и различных органов, активируя при этом систему комплемента. Известно, что система комплемента является важным фактором защиты организма и выполняет функцию, направленную на усиление связи между АГ и АТ для успешного фагоцитоза ИК. В результате образуется очень большой ИК: АГ+АТ+комплемент, который не способен проникнуть через микроциркуляторное русло, поэтому оседает на эндотелии этих сосудов и повреждает его [4]. В ответ на повреждение развивается воспаление сосудов, т. е. возникает асептический некроз стенки сосудов, повышается их проницаемость, снижается антитромботическая активность эндотелия сосудов, в кровотоке выделяются тромбопластические вещества, повышается прокоагулянтная активность крови и функциональная активность тромбоцитов, активируется калликреин-кининовая система, происходит блокада микроциркуляции, истощение антикоагулянтного звена, ишемии тканей, которые развиваются вторично по отношению к первичным иммунным процессам [4, 5].

О. Г. Кривошеев и С. В. Гуляев (2002) ИМТВ рассматривают как иммунокомплексное заболевание, связанное с отложением в сосудистой стенке и тканях гранулярных IgA-депозитов и активацией комплемента, авторы указывают на нарушения синтеза или метаболизма Ig A при ИМТВ, и что, у подавляющего числа больных повышен уровень сывороточного Ig A, Ig A-содержащих комплексов, а также Ig A-фибронектиновых комплексов, заключая при этом, что патогенетическое значение этих нарушений остается не вполне ясным [5].

Развитие иммунокомплексной патологии ряд авторов связывают с образованием ЦИК, которые не подвергаются фагоцитозу. Именно они и активируемый ими комплемент вызывают васкулит с фибриноидным некрозом, периваскулярным отеком, блокадой микроциркуляции, лейкоцитарной инфильтрацией, геморрагиями и дистрофическими изменениями вплоть до некрозов в очагах поражения. Процесс близок к ДВС-синдрому, которым может осложняться, но отличается мелкоочаговостью, пристеночностью, поэтому его обозначают как микротромбоваскулит [4, 8].

Литературные данные свидетельствуют о том, что отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке при ИМТВ сопровождается нарушениями иммунной реактивности и активацией калликреинкининовой системы. Происходящая при этом активация XII фактора ведет к запуску системы гемокоагуляции [8].

Наряду с гуморальными факторами иммунитета, изменением количества и качества В-лимфоцитов, большое значение в патогенезе ИМТВ придается изменению абсолютного количества Т-лимфоцитов, изменению их функций. В отечественной и зарубежной литературе мало информации о состоянии данного звена иммунной системы, и она очень противоречива: одни исследователи [4] считают, что происходит снижение уровня Т- и В- лимфоцитов, связывая это с тяжестью процесса; другие [8] утверждают, что снижается только уровень Т-лимфоцитов, а В-звено изменяется при капилляротоксическом нефрите. Выговская Я. И. [5] в своей работе показывает, что уровень В-лимфоцитов снижается. Большинство же исследователей [5] придерживаются мнения о том, что при ИМТВ имеет место снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов и увеличения В-лимфоцитов, объясняя это тем, что ЦИК, взаимодействуя с иммунокомпетентными клетками, вызывают модуляцию их функций. Н. Ф. Яровая вообще не отмечает никаких отличий в абсолютном количестве Т- и В-лимфоцитов от аналогичных показателей здоровых [5]. Есть работы по изучению фагоцитоза при ИМТВ, в которых утверждается, что при ИМТВ снижены показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) [3, 10].

За последние годы, достигнут прогресс в понимании патогенеза развития ИТП. Еще в 1915 г. И. М. Франк предположил, что в основе болезни лежит нарушение созревания мегакариоцитов под влиянием какого-то фактора, предположительно находящегося в селезенке. В 1946 г. Дамешек и Миллер доказали, что количество мегакариоцитов при тромбоцитопенической пурпуре не уменьшено, а даже увеличено. Они предположили, что нарушается отшнуровка тромбоцитов от мегакариоцитов. В 1916 г. Казнелсон предположил, что при тромбоцитопенической пурпуре повышается интенсивность разрушения тромбоцитов в селезенке. Многие годы более популярной была гипотеза Франка [7].

Современные исследования установили, что продолжительность жизни тромбоцитов при любом типе тромбоцитопенической пурпуры остро уменьшается. В норме продолжительность существования данных форменных элементов крови составляет 7–10 суток, а при развитии патологии – всего несколько часов [9].

По литературным данным известно, что процесс образования мегакариоцитов нарушается, как правило, если количество антител против тромбоцитов чрезмерно велико, либо если образующиеся антитела направляют свое действие против мегакариоцитарного антигена, который отсутствует на мембране тромбоцитов [6].

В настоящее время доказана принадлежность ИТП к аутоиммунным заболеваниям. Представления о возникновении заболевания исключительно вследствие появления антитромбоцитарных антител, сопровождающегося повышенным разрушением тромбоцитов, были оспорены в ходе современных клинических и экспериментальных исследований. Как отмечают многие авторы, на сегодня выявлен более сложный механизм разрушения тромбоцитов с участием Т-лимфоцитов, которые играют существенную роль в этом процессе [10, с. 598-602].

Среди конкретных механизмов болезни доказано влияние иммунных нарушений в Т-клеточном наборе и продукции цитокинов, которые принимают участие в активации и дифференциации В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки, что ведет к гиперпродукции антител, аутоантител и образованию ЦИК, которые, откладываясь на базальных мембранах тромбоцитов, вызывают их повреждение. Это приводит к высвобождению новых антигенов, к которым формируются новые антитела и иммунные комплексы, создавая, таким образом, порочный болезненный круг [2, 7].

Роль Т-лимфоцитов в патогенезе ИТ, по данным некоторых авторов, подтверждается обнаружением в крови больных с ИТ тромбоцито-реактивных Т-лимфоцитов, мишенью которых являлись гликопротеиды GP IIb/IIIa, у которых синтез антител отмечался после воздействия Т-лимфоцитов на GP IIb/IIIa, а не после воздействия нативных белков, причем, как отмечают авторы, дифференцировка этих неизвестных этнотипов *in vivo* и причина подобной устойчивой Т-клеточной активации остаются невыясненными [9].

В трудах А. А. Масчан и А. Г. Румянцева (2010) отмечается, что для продукции анти- GP IIb/IIIa-антител В-лимфоцитами необходимо присутствие GP IIb/IIIa-специфичных Т-хелперов, которые активируют синтез анти- GP IIb/IIIa-антител при распознавании не самого нативного белка GP IIb/IIIa, а его фрагментов, и что GP IIb/IIIa является иммунодоминантным антигеном и GP IIb/IIIa-специфичные Т-

хелперы присутствуют в крови у всех здоровых людей, что указывает на главную роль в поддержании толерантности по отношению к тромбоцитам периферических механизмов [7].

Поскольку в иммунном конфликте задействованы В-лимфоциты, аутотоксичные клоны подавляются костным мозгом. Если некоторые В-лимфоциты и подавляют периферические механизмы, то важна функциональная сбалансированность в ингибирующем действии Fc-рецепторов, что может влиять на поддержание толерантности [9].

Недавние исследования представили доказательства о прямом цитотоксическом воздействии Т-лимфоцитов на тромбоциты. Происходит ли подобное цитотоксическое действие Т-лимфоцитов по отношению к мегакариоцитам костного мозга, в настоящее время остается неясным [9].

Итак, в целом данные об этиопатогенезе ИМТВ и ИТП свидетельствуют о том, что развитие этих патологий определяется сложным взаимодействием различных внутри- и внешнесредовых воздействий и иммуногенетических факторов. Механизм развития этих заболеваний разнообразен, неоднозначен, противоречив и до конца не разработан, а многие утверждения требуют дополнительного исследования.

Литература

1. *Абдуллаев Р. Б., Халматова Н. М., Маткаримова Д. С.* Некоторые особенности патогенетического течения иммунного микротромбоваскулита и тромбоцитопатии у допризывников, проживающих в зоне Южного Приаралья. Журнал «Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана» Ташкент. 2011. № 1. С. 17-20.
2. *Александр Д.* Патогенез и лабораторная диагностика иммунных тромбоцитопений. Copyright © «Медицинский справочник» 2011.
3. *Борисова Е. В.* Геморрагический васкулит у детей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://64.-233.169.104/search?q=cache:Тхо WWCNC11oJ:www.pediatrjournal.ru/mat>.
4. *Насонов Е. Л., Баранов А. А.* Современные представления об этиологии и патогенезе системных васкулитов: роль аутоантител и нарушений клеточного иммунитета: (Ч. 2) // Клиническая медицина. – М., 1998. – т. 76, № 8. – С. 4-9.
5. *Маткаримова Д. С.* Оптимизация патогенетического лечения иммунного микротромбоваскулита // диссертация на соиск. ученой ст. канд. мед. наук. г. Ташкент. 2009 год.
6. *Мошковска Ю. О., Самойлова С. О.* Лечение тромбоцитопении проводят в зависимости от причины ее возникновения. // Впровадження формулярної системи в Україні згідно з позиціями доказової медицини». — Київ, 22–24 жовтня, 2009 р.
7. Патогенез и лабораторная диагностика иммунных тромбоцитопений. [www. Evrolab.ru](http://www.Evrolab.ru).
8. Пурпура Шенлейна-Геноха [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www. Vasculitis.ru/article-special-26.html](http://www.Vasculitis.ru/article-special-26.html).
9. *Sandra Lejniece* Trombocytopeniya // *Latvia 5-6 (17-18) - 2009 / Лікарю - практику.*
10. *Saulsbury F. T.* // Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Sep; 22 (5): 598-602.