

Региональные особенности течения некоторых геморрагических диатезов Матризаев Т. Ж.

*Матризаев Темурмалик Жумамиратович / Matrizayev Temurmaliq Jumamiratovich – студент,
лечебный факультет,
Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, г. Ташкент, Кыргызская Республика*

Аннотация: цель исследования, оценить особенности патогенетических механизмов течения иммунного микротромбоваскулита и тромбоцитопении у юношей- допризывников Приаралья. У обследуемых (30) в результате комплексного изучения состояния системы гемостаза, оксида азота и иммунитета выявлены глубокие нарушения в этих системах, что определяет особенности их патогенетического течения.

Ключевые слова: ИТВ, гемостаз, тромбоцитопения.

Важное место расстройств гемостаза в общей патологии человека определяется не только высокой частотой, разнообразием и потенциально очень высокой опасностью геморрагических заболеваний и синдромов, но еще и тем, что эти процессы являются существенным звеном патогенеза чрезвычайно большого числа других болезней [1, с 53]. Они сопутствуют травмам, осложняют хирургические вмешательства, лекарственную и трансфузионную терапию [1, с 54]. Несвоевременная диагностика геморрагических диатезов приводит больных к длительным, нередко изнуряющим кровотечениям на протяжении многих лет жизни, неоправданным оперативным вмешательствам, вызывающим тяжелые кровотечения. Среди общей проблемы геморрагических диатезов особое внимание представляют иммунный микротромбоваскулит (ИМТВ) и тромбоцитопении [2, с 4]. Данная проблема практически не изучена у лиц допризывного возраста с учетом отдельных регионов нашей Республики, что свидетельствует об её актуальности и необходимости дальнейшего изучения.

Цель. Оценить особенности патогенетических механизмов течения иммунного микротромбоваскулита и тромбоцитопении у юношей- допризывников Приаралья.

Материалы и методы. В исследование включены 60 допризывников (30 с ИМТВ и 30 с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП)), проживающих в зоне Южного Приаралья в возрасте от 16 до 17 лет. Обследуемые были распределены на 2 группы: 1-ю группу составило 15 допризывников с ИМТВ со II степенью тяжести, 2-ю - 15 допризывников с ИТП. Диагноз верифицирован на основании клинико-лабораторных данных. Контрольную группу составило 10 условно здоровых допризывников сопоставимого возраста.

В соответствии с задачами исследования в каждой группе производили оценку системы некоторых показателей гемостаза, оксида азота (NO) в сыворотке крови и гуморального иммунитета.

Изучение гемостаза включало определение времени свертывания крови (BCK) по Фонио (1980); подсчет числа тромбоцитов в камере Горяева с применением фазово - контрастного микроскопа; активированного частичного тромбопластинового времени плазмы (АЧТВ) по Gaen J. и соавт., (1968); гемолитат-агрегационного (ГАТ) теста по Л. З. Баркагану (1986); фибриногена по Р. А. Рутберг (1961).

Исследование NO-системы включало определение уровня NO по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO₂ и NO₃) по Голикову П. П. и соавт. (2000) [3], активность НАДФН-диафоразы (NOS) по Норе V.T., Vinsent S.R.S. (1989) в модификации Комарина А. С., Азимова Р. К. (2005), уровень пероксинитрита (ONOO⁻) по окислению гидроксиламином (NH₂O⁻).

Исследование гуморального звена иммунитета количественное определение: иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови производили методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови по методу их селективного осаждения с помощью 3,7 % раствора полиэтиленгликоля (ПЭГ, м.м. 6000) и спектрометрического измерения оптической плотности пробы [3, с. 45], фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) путем инкубации смеси лейкоцитов и дрожжевых клеток (*Sacharomyces cerevisiae*) с последующим центрифугированием и приготовлением мазка. В мазке определяли ФАН по проценту фагоцитоза (ПФ), фагоцитарному числу (ФИ) и абсолютному фагоцитарному показателю (АПФ). Подсчитывали 100 нейтрофилов и вычисляли из них процент фагоцитирующих.

Результаты и выводы. В соответствии с задачами исследования мы изучили патогенетические региональные особенности течения ИМТВ и ИТП у допризывников, проживающих в зоне Южного Приаралья по состоянию показателей гемостаза, NO-системы сыворотки и гуморального иммунитета.

Изучение показателей гемостаза выявило их отклонения в обеих группах. Так, в 1-й группе по отношению к контролю отмечено укорочение BCK (135,4±6,0 сек) и АЧТВ (31,0±2,4 сек), повышение агрегации тромбоцитов при ГАТ 10⁻² (12,2±0,3 сек) и 10⁻⁶ (18,6±0,8 сек) и уровня фибриногена (4,6±0,1 г/л). Во 2-й группе больных выявлено удлинение BCK (324,2±3,8 сек) и АЧТВ (52,0±1,1 сек), снижение

количества тромбоцитов до $80,4 \pm 6,2 \times 10^9/\text{л}$ и ГАТ при 10^{-2} ($20,8 \pm 0,4$ сек) и 10^{-6} ($44,4 \pm 0,5$ сек), уровень же фибриногена оставался в пределах нормы (табл. 1.).

Таблица 1. Показатели системы гемостаза у больных ИМТВ и ИТП

Показатель	Контроль, n=20	Степень тяжести заболевания	
		1-ая группа, n=15	2-я группа, n=15
ВСК по Фонио, сек	$238,0 \pm 7,3$	$134,2 \pm 5,1$ <0,001	$324,2 \pm 3,8$ <0,001
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	$231,4 \pm 4,0$	$218,1 \pm 6,2$ >0,05	$80,4 \pm 6,2$ >0,05
АЧТВ, сек	$43,0 \pm 1,0$	$31,0 \pm 2,4$ <0,01	$52,0 \pm 1,1$ <0,01
Фибриноген плазмы, г/л	$3,17 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1$ <0,001	$3,2 \pm 0,06$ <0,001
ГАТ 10^{-2} , сек	$17,0 \pm 0,3$	$12,2 \pm 0,3$ <0,001	$20,8 \pm 0,4$ <0,001
ГАТ 10^{-6} , сек	$34,0 \pm 0,3$	$18,6 \pm 0,8$ <0,001	$44,4 \pm 0,5$ <0,001

Примечание: значения достоверны при $p < 0,05$, где p_k – достоверность различия отношению к контролю.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии нарушений в системе гемостаза в обеих изученных группах больных, однако эти изменения носят противоположный характер. Так в 1-ой группе наблюдалось напряжение системы гемостаза, т.е. гиперкоагуляция, во второй же группе отмечалась наоборот снижение коагуляционной активности.

Исследование состояния NO-системы в крови больных ИМТВ показало, что в сравнении с контролем в 1-ой группе уровень NO и активность NOS в крови снижались в среднем в 2,5 ($7,3 \pm 0,06$ мкмоль/л; $p_k < 0,001$) и 1,9 раз ($8,3 \pm 0,2$ мкмоль/мин/л; $p_k < 0,001$), а содержание ONOO⁻, активность ферментов HP и НАДФН-оксидазы повышались в 8,7 ($5,2 \pm 0,08$ мкмоль/л; $p_k < 0,001$); 6,2 ($5,6 \pm 0,1$ мкмоль/мин/л; $p_k < 0,001$) и 2,7 раза ($5,09 \pm 0,2$ нмоль/мин/л; $p_k < 0,001$) соответственно. Во 2-ой группе уровень NO в крови понижался в среднем в 1,9 раз ($9,6 \pm 0,1$ мкмоль/л; $p_k < 0,001$), активность NOS снижалась в 1,7 раз ($10,8 \pm 0,3$ мкмоль/мин/л; $p_k < 0,001$), что связано с выраженными изменениями эндотелия сосудов вследствие асептического их воспаления. В то же время наблюдалось повышение содержания высокотоксичного ONOO⁻ в 4,8 раз ($2,9 \pm 0,05$ мкмоль/л; $p_k < 0,001$), активности фермента HP в 3,8 раз ($3,4 \pm 0,09$ мкмоль/мин/л; $p_k < 0,001$) и активности НАДФН-оксидазы в 2,5 раза ($4,7 \pm 0,2$ нмоль/мин/л; $p_k < 0,001$) по отношению к контролю (таб. 2.).

Таблица 2. Состояние показателей NO-синтазного механизма и НАДФН-оксидазы в сыворотке крови у допризывников с ИМТВ и ИТП

Группы	NO _x , мкмоль/л	NOS, мкмоль/мин/л	HP, мкмоль/мин/л	ONOO ⁻ , мкмоль/л	НАДФН оксидаза, нмоль/мин/л
Контр, n=10	$18,5 \pm 0,4$	$16,05 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,02$	$0,6 \pm 0,03$	$1,9 \pm 0,07$
I, n=15	$7,3 \pm 0,06$ $p_k < 0,001$	$8,3 \pm 0,2$ $p_k < 0,001$	$5,6 \pm 0,1$ $p_k < 0,001$	$5,2 \pm 0,08$ $p_k < 0,001$	$5,09 \pm 0,2$ $p_k < 0,001$
II, n=15	$9,6 \pm 0,1$ $p_k < 0,001$	$10,8 \pm 0,3$ $p_k < 0,001$	$3,4 \pm 0,09$ $p_k < 0,001$	$2,9 \pm 0,05$ $p_k < 0,001$	$4,7 \pm 0,2$ $p_k < 0,001$

Примечание: Степень достоверности по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$ достоверно

Полученные нами результаты исследования NO-системы отражают наличие и степень выраженного нарушения в состоянии системы оксида, что является при ИМТВ и ИТП ранним предвестником

гемостазиологических осложнений. Нарушения в NO-системе характеризовались снижением образования NO, вырабатываемого эндотелиальными клетками и быстрой его инактивацией в результате его взаимодействия с супероксидным анион-радикалом (O_2^-) за счет активации ферментов НР и НАДФН-оксидазы, следствием чего явилось образование высокотоксичного ONOO⁻. Эти данные свидетельствуют о дисбалансе между уровнем формирования кислородных радикалов и антиоксидантной системой организма, реализующих взаимодействие клеточных факторов и эндотелия сосудов, создавая тем самым предпосылки для прогрессирования нарушений при этих заболеваниях.

В результате изучения показателей иммунитета в обеих группах мы также отметили их значительные нарушения, результаты которых представлены в таблице №3. Прежде всего, следует отметить, что при исследовании гуморального звена иммунитета в обеих группах выявлено статистически достоверное повышение уровня сывороточных IgA и IgG, что составило в 1-ой группе - $5,3 \pm 0,2$ г/л ($p_k < 0,001$), а во 2-ой $4,94 \pm 0,2$ г/л ($p_k < 0,001$), а также IgG, 1-ой группе до $29,43 \pm 1,4$ г/л ($p_k < 0,001$), во 2-ой до $27,2 \pm 0,9$ г/л ($p_k < 0,001$). Уровень IgM не имел существенных отклонений от нормы. Повышение уровней IgA и G при ИМТВ и тромбоцитопатии определяет тяжесть их течения.

У больных ИМТВ выявлено значительное снижение ФАН по отношению к контролю, что составило в 1-ой и во 2-ой группах $15,8 \pm 1,0\%$ ($p_k < 0,001$) и $21,8 \pm 1,0\%$ ($p_k < 0,001$) соответственно. Это свидетельствует о нарушении естественных неспецифических факторов защиты организма при этих заболеваниях. Также у больных обнаружено повышение ЦИК, что составило в среднем в 1-ой - $0,16 \pm 0,01$ ед. экст. ($p_k < 0,001$), во 2-ой - $0,09 \pm 0,002$ ед. экст. ($p_k < 0,001$). Избыток ЦИК приводит к нарушению функций нейтрофилов и к снижению ФАН, что способствует их длительной циркуляции в кровотоке и повышенному отложению их в эндотелии сосудов микроциркуляторной системы, тромбоцитах, в органах и тканях, с последующим нарушениями в коагуляционной системе организма при ИМТВ и тромбоцитопатии.

Таблица 3. Показатели иммунитета у допризывников с ИМТВ и ИТП, $M \pm m$.

Показатели	Контроль, n=20	Степень тяжести заболевания	
		I-ая, n=14	II-ая, n=50
Ig A, г/л	$2,3 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,2$ $p_k < 0,001$	$4,94 \pm 0,2$ $p_k < 0,001$
IgG, г/л	$13,2 \pm 0,8$	$29,43 \pm 1,4$ $p_k < 0,001$	$27,2 \pm 0,9$ $p_k < 0,001$
IgM, г/л	$2,1 \pm 0,3$	$2,94 \pm 0,06$ $p_k < 0,05$	$2,8 \pm 0,02$ $p_k < 0,05$
ФАН, %	$56,0 \pm 1,05$	$15,8 \pm 1,0$ $p_k < 0,001$	$21,8 \pm 1,0$ $p_k < 0,001$
ЦИК, ед.экст.	$0,01 \pm 0,001$	$0,16 \pm 0,01$ $p_k < 0,001$	$0,09 \pm 0,002$ $p_k < 0,001$

Примечание: значения достоверны при $p < 0,05$, где p_k – достоверность различия отношению к контролю

Изучение гуморального иммунитета позволило сделать вывод, что ведущими факторами в патогенезе нарушений этой системы при ИМТВ и тромбоцитопатии является выраженная активация этого звена иммунитета, характеризующаяся повышением уровней IgA и IgG, снижением ФАН и повышением ЦИК. Из этого следует, что иммунные нарушения играют важную роль в патогенезе этих заболеваний.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что при развитии ИМТВ и ИТП наблюдаются значительные нарушения в системе оксида азота и гуморального иммунитета по сравнению с группой контроля, что определяет особенности их патогенетического течения.

Выводы:

Комплексное изучение состояния системы гемостаза, оксида азота и иммунитета у допризывников с ИМТВ и ИТП проживающих в зоне Южного Приаралья выявило глубокие нарушения в этих системах, определяющие особенности их патогенетического течения.

Литература

1. *Абакумов М. М., Голиков П. П.* Оксид азота и свертывающая система крови в клинике // Вестн. Рос. АМН.-2005.-№ 10.-С. 53-56.
2. *Бокарев И. Н., Кабаева Е. В., Смоленский В. С.* Геморрагический васкулит // Рос. мед. журн.-2001.-№ 6. С. 6-10.
3. *Борисова Е. В.* Некоторые аспекты геморрагического васкулита // Педиатрия.-М., 1997.-№ 4.-С. 106-109.
4. *Борисова Е. В., Казакова Л. М., Шабалдин А. В.* Иммунные нарушения у детей, больных геморрагическим васкулитом // Педиатрия.-М., 2000.- № 2.-С. 20-22.
5. *Adachi M., Matsutani S.* [Treatment of Henoch-Schonlein purpura nephritis in children with tonsillectomy] // Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.- 2006.-Sep.-Vol. 109, № 9.- P. 696-702.
6. *Algoet C., Proesmans W.* Renal biopsy 2-9 years after Henoch-Schonlein purpura // Pediatr Nephrol.- 2003.- May.- Vol.18, № 5.-P. 471-473.- Epub. 2003. - Apr. 3.
7. *Chen S. Y., Kong M. S.* Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schonlein purpura // Chang. Gung. Med. J. - 2004. - Mar. - Vol. 27, № 3.- 175-181.
8. Elevated serum Jg A anticardiolipin antibody levels in adult Henoch-Schoenlein purpura / Kawakami T., Watabe H, Miroguchi M., Soma Y. // Br. J. Dermatol.- 2006.- Nov.-Vol. 155, № 5.- P. 983-987.