

УДК 616: 616. 1: 616.15: 616.2: 616.9-097 (575.2) (04)

**ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА
ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ**

А.Р. Раимжанов – чл.-корр. НАН КР, докт. мед. наук, проф.,

О.А. Джакыпбаев – зав. отделением,

И.А. Цопова – ст. научн. сотрудник,

С.Г. Астапова – научн. сотрудник

The state of hemostasis system in (HV) was reviewed. The main mechanisms of a damage of the endothelial cell capillaries with circulating immune complexes (CIC) and complement components, as well as platelet hyperaggregation and hypercoagulation with depression of physiological anticoagulants and fibrinolytic system were showed.

Система гемостаза имеет большое значение для поддержания нормального кровотока и, вместе с тем, предупреждения и купирования кровотечений в тонкостенных и легко травмируемых сосудах малого калибра (до 100 мкм в диаметре). От совершенства ее функционирования в значительной степени зависят эффективность кровоснабжения тканей, профилактика тромбозов, ишемий и инфарктов органов, защита от диссеминации бактерий и токсинов из очагов поражения по организму и т.д., чем определяется важнейшее общебиологическое значение системы гемостаза и весьма существенная роль ее нарушений в патогенезе ГВ [1–5].

Активация или повреждение эндотелиальных клеток микрососудов имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов [6, 7], в том числе и при ГВ.

При гибели эндотелиальных клеток обнажается субэндотелий, содержащий большое количество коллагена, в контакте с которым происходят активация, адгезия и распластывание тромбоцитов, а также ускорение процесса свертывания крови. Этот процесс реализуется при участии крупномолекулярных гликопротеинов, в первую очередь, фактора Виллеб-

ранда (ФВ), фибронектина и фибриногена [8, 9]. Данный патофизиологический механизм повреждения эндотелиальных клеток с обнажением субэндотелия также четко прослеживается при ГВ.

Между сосудистой стенкой и тромбоцитами имеется очень тесная функциональная связь, из-за чего их объединяют в общий механизм сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, который является ведущим в зоне микроциркуляции [10, 11]. Повреждение эндотелия сопровождается немедленной активацией тромбоцитов, что ведет к образованию первичного тромбоцитарного тромба. При ГВ наряду с образованием тромбоцитарного тромба происходит формирование коагуляционных тромбов, обусловленных гиперкоагуляцией свертывающих механизмов.

ЦИК при различных иммунокомплексных заболеваниях, повреждая сосудистую стенку, приводят к нарушениям тромбоцитарного гемостаза [1, 6], так как поврежденный эндотелий усиленно продуцирует вещества (тромбоксан А₂, ФВ), которые стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов [5]. Имеются данные о непосредственном влиянии иммунных комплексов и комплемента на тромбоциты, приводящем к повышению их агрегационных свойств

[5, 12]. По данным Г.И. Козинца, В.А. Макаровой и Ф.Дж. Шиффмана [3, 7], тромбоцитарные мембраны имеют рецепторы для Fc-участка молекулы IgG и связывают иммунные комплексы и агрегированный IgG. Количество у больных ГВ может быть нормальным, повышенным или умеренно пониженным [12].

У больных ГВ в стадии обострения с различными клиническими проявлениями регистрируется повышение агрегационной функции тромбоцитов, а по мере стихания воспалительного процесса эти показатели нормализуются [1]. Применение современных методов исследования позволило определить повышение чувствительности тромбоцитов к агрегирующим индукторам и увеличение концентрации пластиночного фактора 4 в плазме. При этом отмечено, что эндотелий снижает синтез физиологического ингибитора агрегации тромбоцитов – простаглицина, усиливая адгезию и агрегацию тромбоцитов [12], появляются множественные пристеночные тромбоцитарные тромбы, которые быстро армируются фибрином [1, 3–5, 11]. Этому благоприятствует и происходящая на поверхности тромбоцитов активация факторов свертывания крови [12]. Циркуляция в кровотоке активизированных тромбоцитарных клеток и их ускоренная агрегация свидетельствуют об активации клеточного механизма гемостаза, значительно ухудшают реологические свойства крови в зоне микроциркуляции, способствуют ишемизации органов и тканей при ГВ. Выраженность агрегации и адгезии тромбоцитов зависит также от функции их рецепторов, взаимодействующих с ФВ, с АДФ и фибриногеном [5]. В результате повышенного расходования наиболее активных тромбоцитов и их агрегатов при ГВ наблюдается снижение агрегационной функции тромбоцитов и их адгезивных свойств у большинства больных, что проявляется удлинением времени ретракции кровяного сгустка [13]. J.J. Sixma, P.S. de Groot [14] считают, что активация функции тромбоцитов и повышенное тромбообразование могут быть предвестниками прогрессирования клинических вариантов и ухудшения общего состояния.

До недавнего времени оставался практически неосвещенным вопрос о содержании ФВ в плазме больных ГВ. ФВ является важней-

шим плазменным кофактором адгезии тромбоцитов [1, 3–5, 11]. Он обеспечивает связь между тромбоцитарным мембранным гликопротеином и субэндотелиальными молекулами, способствует активации фактора VIII тромбином и вызывает агрегацию тромбоцитов. По данным Н. Takahashi et al. [15], наблюдается корреляция между уровнями растворимого тромбомодулина (рТМ), антигена ФВ и тканевого активатора плазминогена. Однако в отличие от последних, которые высвобождаются в циркуляцию при физиологической активации эндотелиальных клеток, высвобождение (рТМ) происходит только [1, 5, 16, 17] при повреждении эндотелиальных клеток. При ГВ наблюдается существенное увеличение содержания ФВ в плазме до 300–400%, коррелирующее со степенью тяжести заболевания, тромботическими и язвенно-некротическими процессами. В последние годы исследователи обращают внимание на увеличение уровня циркулирующего рТМ при повреждении эндотелиальных клеток, в том числе при ГВ [8, 18].

В настоящее время широкое применение находит и определение в сыворотке крови концентрации ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), синтезируемого сосудистыми эндотелиальными клетками [8]. Одна из основных биологических функций АПФ – это участие в образовании ангиотензина II из ангиотензина I. Значительное снижение концентрации этого фермента в активной фазе ГВ свидетельствует о повреждении эндотелиальных клеток.

В последние годы изменился взгляд на разные стороны сдвигов гемостаза при ГВ. Большинство авторов [12, 13] считают, что в развернутой стадии болезни имеет место определенная активация свертывающей системы крови, о чем свидетельствует укорочение времени свертывания цельной крови, активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и показателей аутокоагуляционного теста (АКТ), а при стихании процесса – их нормализация. Склонность к гиперкоагуляции чаще наблюдается при хроническом и рецидивирующем течении ГВ, особенно при поражении почек. Л.З. Баркаган [19] считает, что повышение содержания и активности факторов гемокоагуляции, коррелирующее со сте-

пенью тяжести ГВ, и снижение уровня IX и XI факторов, а также плазменного антитромбина (ПАТ) происходит при развитии нефротического синдрома. А данные [12] свидетельствуют о снижении содержания фактора XIII в разгар заболевания и его нормализации в период ремиссии ГВ.

Поддержание крови в жидком состоянии и предупреждение тромбообразования зависят от содержания и активности основных физиологических антикоагулянтов. Доказано, что ПАТ действует в комплексе с гепарином и инактивирует факторы IIa, IXa, Xa и др. [1, 3–5]. При оценке суммарной активности физиологических антикоагулянтов крови, в первую очередь ПАТ, по индексу ингибирования тромбина отмечена возможность умеренного снижения ПАТ у ряда больных ГВ [1], причем его депрессия ниже 75% наблюдалась при генерализованных формах заболевания, тогда как при кожно-суставной форме уровень ПАТ оставался в пределах нормы.

В процессе развития ГВ существенную роль играет механизм множественного микротромбирования сосудов, напоминающий по ряду показателей ДВС-синдром. Однако, при внимательном рассмотрении этого механизма было выявлено, что между этими процессами имеются существенные для клиники различия [1, 13]. По данным [1], при ГВ нарушения гемостаза проявляются длительной гиперкоагуляцией с элементами тромбонемии, которые подтверждаются наличием положительных паракоагуляционных тестов и высокого титра растворимых фибрин-мономерных комплексов.

Определенное значение имеют исследования о состоянии фибринолиза крови при ГВ. З.С. Баркаган [1], А.Ф. Романова [10] отмечают стабильное повышение содержания продуктов деградации фибриногена/ фибрина (ПДФ) в плазме, сыворотке крови и моче больных.

В последующем было отмечено интенсивное истощение компонентов системы фибринолиза при ГВ, приводящее к тому, что в течение почти всего периода разгара болезни не обнаруживаются признаки активного фибринолиза и не выявляется существенного увеличения ПДФ в сыворотке крови [19], что усиливает общую тромбогенность плазмы. При этом

подчеркивается, что активированная тромбогенность при ГВ балансируется истощением компонентов системы фибринолиза в общей циркуляции. Также при ГВ довольно быстро уменьшается содержание фибринолизиногена в сыворотке крови [13]. Наиболее выраженные проявления нарушения гемостаза наблюдаются при “молниеносной форме” ГВ, когда параллельно с ухудшением общего состояния могут быть массивные кровоизлияния и обширные некрозы по всему телу с развитием острого гломерулонефрита и ДВС-синдрома [12].

Таким образом, исследования, проведенные в последние годы, показали, что изменения гемостаза при ГВ носят многофакторный характер и они прежде всего обусловлены непосредственным поражением капилляров ЦИК активированными компонентами комплемента с развитием гиперкоагуляционного синдрома.

Литература

1. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. – М.: Ньюдиамед, 2000. – С. 16–74.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2003. – 254 с.
3. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике. – М.: Триада-Х, 1998. – С. 94–132.
4. Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // Тер. арх. – 1992. – №3. – С. 150–157.
5. Besbas N., Saatci U., Ruacan S. et al. The role of cytokines in Henoch-Schonlein purpura. // Scand. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 26 (6). – P. 456–560.
6. Романова А.Ф., Выговская Я.И., Логинский В.Е. и др. Справочник по гематологии. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. – С. 341–351.
7. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. – М.-СПб.: Бином – Невский Диалект, 2000. – С. 149–253.
8. Насонов Е.Л., Баранов А.А. Современные представления об этиологии и патогенезе системных васкулитов: роль инфекции и генетической предрасположенности (часть I) // Клин. мед. – 1998. – №7. – С. 5–11.
9. Adams D., Shaw S. Leucocyte-endothelial interaction and regulation of leucocyte migration // Lancet. – 1994. – Vol. 343. – P. 831–836.

10. *Белых В.И.* Эффективность плазмоцитафереза и аферез-псорален-УФО терапии и влияние их на систему гемостаза при иммунокомплексных заболеваниях: Дисс. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 1993. – С. 12–21.
11. *Мамаев А.Н.* Прокоагулянтная активность плазменных фосфолипидных мембран при тромбофилиях: Автореф. канд. дисс. – Барнаул, 1997. – 20 с.
12. *Захарова Н.О., Кондурцев В.А., Яковлев О.Г.* Особенности гемостаза и гепофизарнонадпочечниковой системы у больных геморрагическим васкулитом пожилого возраста // Тер. архив. – 2003. – С. 79–81.
13. *Lindhoff-Last E., Bauersach S.R., Mosch G. et al.* // Ann. Hematol. – 1997. – Vol. 74. – Suppl. 2. – Abstr. 142. – P. 94.
14. *Sixma J.J., de Groot P.G.* Von Willebrand factor and the blood vessel wall // Mayo Clin. Proc. – 1991. – Vol. 66. – P. 628–633.
15. *Takahashi H., Ito S., Hanano M. et al.* Circulating thrombomodulin as a novel endothelial cell marker: comparison of its behavior with von Willebrand factor and tissue-type plasminogen activator // Ibid. – 1992. – Vol. 41. – P. 32–39.
16. *Мазурин А.В., Цымбал И.Н., Плахута Т.Г.* Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха (часть I) // Тер. арх. – 1996. – №5. – С. 84–87.
17. *Lai K., Leung J.C.K., Lai K.B. et al.* Increased release of von Willebrand factor antigen from endothelium cells by anti-DNA antibodies // Ann. Rheumatol. Dis. – 1996. – Vol. 55. – P. 57–62.
18. *Tomura S., Deguchi F., Ando R. et al.* Plasma thrombomodulin in primary glomerular disease and lupus glomerulonephritis // Nephron. – 1994. – Vol. 41. – P. 205–210.