

## ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

**Сапарбаева Лайло Хамиджановна**

*магистр Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии*

**Баходирова Динара Давронбековна**

*студентка педиатрического факультета Ургенчского филиала  
Ташкентской медицинской академии*

**Актуальность:** Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) является аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется срывом толерантности к собственным антигенам тромбоцитов [Cooper N., Ghanima W., 2019; Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Chong B.H., 2019.].

Частота ИТП колеблется от 1-2 до 13 на 100000 населения, не имеет географических особенностей распространения, в то же время имеются явные различия по полу: мужчины болеют ИТП в 3-4 раза реже, чем женщины, а в репродуктивном возрасте эта разница еще больше в 6-8 раз. По данным зарубежных авторов преимущественное поражение ИТП женщин может быть объяснено довольно частым развитием у них эндокринных нарушений в пубертатном возрасте.

У большинства пациентов наблюдаются симптомы кровотечения, такие как петехии, пурпура, кровоизлияния в слизистые оболочки рта и носа, мочеполовые кровотечения или повышенная менструальная кровоточивость.

Большие кровотечения связаны с высоким уровнем смертности [Mithoowani, S.; Cervi, A.; Shah, N.; Ejaz, R. 2020.]. Зарегистрированные показатели тяжелых кровотечений варьируются в зависимости от изучаемой популяции. В недавнем обзоре литературы, включавшем 108 исследований с участием 10 908 пациентов, взвешенная доля внутримозговых кровоизлияний.

Иммунные нарушения в Т-клетках в комплексе с другими процессами приводят к активации В-лимфоцитами продукции антител и образованию ЦИК, которые, откладываясь на базальных мембранах тромбоцитов, вызывают их повреждение.

Как отмечают K.R. Machlus, J.E. Italiano (2013) опосредованное антителами подавление образования тромбоцитов достаточно сложный и до конца не изученный процесс. Тем не менее известно, что процесс тромбоцитобразования регулируется тромбopoэтином, основная часть которого вырабатывается в печени [E. Parodi, G. Russo, P. Farruggia, L.D. Notarangelo, 2020.,68]. Продолжительность жизни тромбоцитов также частично контролируется апоптозом, который может быть ускорен тромбоцитарными антителами. Существуют данные подтверждающие сложные нарушения всех компонентов

иммунной системы, приводящие как к укорочению жизни, так и подавлению образования тромбоцитов. Так, K. Kiyomizu, H. Kashiwagi, T. Nakazawa et al. (2012) отмечают, что нарушениям в образовании тромбоцитов при ИТП, предшествуют морфологические нарушения в мегакариоцитах, возникающие под воздействием иммунных нарушений. Более того, было обнаружено, что опосредованное аутоантителами десИАлилирование нарушает взаимодействие белков клеточного и внеклеточного матрикса и, следовательно, приводит к нарушению адгезии тромбоцитов и дифференцировки мегакариоцитов. Хорошо известно, что внутренний апоптотический путь играет важную роль в жизненном цикле тромбоцитов. Многие исследования показали что, большую роль играет ИТП-аутоантител в регуляции апоптоза тромбоцитов и вовлеченных в этот процесс путей.

Существует множество доказательств того, что различные маркеры апоптоза, включая воздействие фосфатидилсерина (ФС), деполяризацию трансмембранного потенциала митохондрий, экспрессию белков семейства Bcl-2, активацию каспазы-3, а также каспазы-9, значительно вовлечены в апоптоз тромбоцитов при ИТП. Было продемонстрировано *in vitro*, что аутоантитела ингибируют выработку тромбоцитов, нарушая мегакариопоз и созревание [Iraqi, M.; Perdomo, J.; Yan, F.; Choi, P.Y.-I.; Chong, B.H. 2015. 100].

Однако роль апоптоза мегакариоцитов все еще нуждается в изучении с точки зрения участия в патофизиологии ИТП. Другое недавнее исследование показало, что в образцах костного мозга, полученных от пациентов с ИТП, наблюдается повышенный апоптоз мегакариоцитов [Vrbensky, J.R.; Nazy, I.; Tótl, L.J.; Ross, C.; Ivetic, N.; Smith, J.W. 2018. 248].

Несмотря на многочисленные исследования, причины и механизмы этого процесса к настоящему времени остаются до конца не выясненными [S. Towner, Z.E. Berger, P. Titman, H.V. New, 2020., 208]. Наряду с этим, исследователи отмечают неоднородность патогенетических механизмов, лежащих в основе ИТП, отсутствие достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование заболевания. Всё это диктует необходимость проведения широкого дифференциального поиска, с применением высокочувствительных лабораторных методов обследования. В этой связи, изучении механизмов развития, клинических особенностей и подходов к лечению, ИТП продолжает оставаться одной из актуальных дисциплинарных проблем современной гематологии, требующих разработки и внедрения в практическое здравоохранение новых информативных критериев диагностики и прогнозирования течения заболевания.

Несмотря на длительный период изучения ИТП этиология и патогенетические механизмы ее развития остаются малоизученными. Вопрос о причинах и условиях, способствующих ее возникновению, на сегодняшний день остается спорным. Между тем, известно, что в развитии ИТП, и в ее хронизации

важная роль принадлежит воздействию экзогенных и эндогенных факторов, приводящим к сложным нарушениям в организме.

Литературные данные свидетельствуют, что в качестве факторов, приводящих к началу ИТП, также, могут выступать вирусные и бактериальные инфекции [104, с. 269-278], профилактические прививки и лекарственные препараты [49, с. 821-832; 5, избыточная инсоляция, переохлаждение, физические и психические травмы, операции и т.д. [23, с. 397-404].

Патогенез иммунной тромбоцитопении и места действия препаратов. Иммунная тромбоцитопения является результатом как периферического разрушения тромбоцитов, чаще всего происходящего в селезёнке, так и недостаточной продукции костного мозга. Деструкция периферических тромбоцитов поддерживается антитромбоцитарными антителами, продуцируемыми плазматическими клетками, которые дифференцируются от В-клеток, стимулируемых Т-фолликулярными хелперными клетками, через ось CD40\CD154 и продукцию IL-21. Антитромбоцитарные антитела нацелены на гликопротеины тромбоцитов, такие как GPIIb\IIIa (рецептор фибриногена), что приводит к разрушению тромбоцитов, способствуя антителозависимому клеточному фагоцитозу макрофагами, комплементзависимой цитотоксичности (ADCC). Макрофаги также играют роль основных антигенпрезентирующих клеток, способных стимулировать аутореактивные Т-клетки. Общий, этому аутоиммунному ответу способствует дефицит регуляторных Т-клеток. Недостаточное образование тромбоцитов является результатом как аутоиммунного ответа, нацеленного на мегакариоциты, так и неадекватного уровня тромбopoэтина, основного фактора тромбopoэза. Сообщается о месте действия различных методов лечения, препараты, которые ещё не одобрены или находятся в стадии исследования, выделены курсивом. ВТК: тирозинкиназа Брутона, с-MpI: рецептор тромбopoэтина, CTL: цитотоксические Т-лимфоциты, FcyR: Fc-рецептор IgG, FcRn: неонатальный Fc-рецептор, GPIIb\IIIa: гликопротеин IIb\IIIa, Ig: иммуноглобулины, IL: интерлейкин, IVg: внутривенные иммуноглобулины, rhTPO: рекомбинантный тромбopoэтин человека, Syc: тирозиназа селезёнки, TFH: Т-фолликулярные хелперные клетки, Treg: регуляторные Т-клетки, TPO-тромбopoэтин, TPO-RA: агонист рецептора тромбopoэтина.

В.Ю. Петров и соавт. (2009) приводят данные о том, что зачастую развитию ИТП предшествуют респираторные вирусные инфекции [20, с. 125-134].

М. Kuwana (2014) приводит данные о наличии ассоциативной связи с инфицированностью *Helicobacter pylori* [76, с. 714-723]. По данным же Suzanne F. Gunnink et al. (2014) тромбоцитопения довольно часто выявляется при тяжелых бактериальных инфекциях, в частности у больных сепсисом она выявляется более чем в 50% случаев [163, с. 387-395].

A. Talla et al. (2010) отмечают, что развитие ИТП обусловлено сниженной продукцией тромбоцитов, ретикулоэндотелиальной гиперплазией с секвестрацией, угнетением мегакариоцитарного ростка токсинами возбудителя, гиперспленизмом, ДВС-крови и повышенным разрушением тромбоцитов [166, с. 71–74].

Таким образом, на основании анализа приведенных данных, очевидно, что этиология заболеваний на сегодняшний день остается неизвестной, вместе с тем, развитие ИТП может быть спровоцировано воздействием ряда факторов, которые играют роль не этиологических, а вероятнее всего провоцирующих факторов, действие которых реализуется на фоне предрасположенности организма.

На сегодня нет такого заболевания, патогенез которого был бы полностью изучен. Механизмы лежащие, в основе ИТП так же остаются, мало изученными, тем не менее, в генезе этих заболеваний важная роль отводится нарушениям иммунной регуляции.

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ИТП, также крайне сложны. Как отмечают многие авторы в механизмах разрушения тромбоцитов, существенная роль отводится Т-лимфоцитам, доказательством этого непосредственно служит выявление в крови больных ИТП Т-лимфоцитов, вместе с этим причина их активации остается неизвестной.

Иммунные нарушения в Т-клетках в комплексе с другими процессами приводят к активации В-лимфоцитами продукции антител и образованию ЦИК, которые, откладываясь на базальных мембранах тромбоцитов, вызывают их повреждение.

Как отмечают K.R. Machlus, J.E. Italiano (2013) опосредованное антителами подавление образования тромбоцитов достаточно сложный и до конца не изученный процесс [102, с. 785-796]. Тем не менее, известно, что процесс тромбоцитообразования регулируется тромбopoэтином, основная часть которого вырабатывается в печени. Продолжительность жизни тромбоцитов также частично контролируется апоптозом и может быть ускорена тромбоцитарными антителами [126, с. 585-96]. Существуют данные подтверждающие сложные нарушения всех компонентов иммунной системы, приводящие как к укорочению жизни, так и подавлению образования тромбоцитов. Так, K. Kiyomizu, H. Kashiwagi, T. Nakazawa et al., отмечают, что нарушениям в образовании тромбоцитов при ИТП, предшествуют морфологические нарушения в мегакариоцитах, возникающие под воздействием иммунных нарушений.

D. Nugent et al. (2009) описывают, что тромбоциты при ИТП разрушаются чаще всего тромбоцитарными антителами класса IgG, и в редких случаях антителами класса IgM и IgA, связывающимися с гликопротеинами высокой

плотности (GP) или комплексами GP (особенно GPsaIIbb3 и Ib-IX-V и реже GP Ia/IIa, IV или VI).

Результатами ряда экспериментальных и клинических исследований доказано, что основным местом образования аутоантител к тромбоцитам в большей степени является селезенка, где происходит блокада Fc-рецепторов макрофагов. В зависимости от биологических эффектов Fc-рецепторов различаются активирующие и ингибирующие Fc-рецепторы, которые соответственно оказывает то или иное действие на эти процессы. При этом важно отметить основную роль FcRIIA и FcRIIA рецепторов, заключающуюся в удалении нагруженных антителами тромбоцитов.

Существуют два предполагаемых механизма образования антител к тромбоцитам, согласно которым антитела, против тромбоцитов могут образовываться у пациентов с приобретенным дефектом иммунной системы или же перекрестно-реактивные антитела, вырабатываются в ответ на воздействие экзогенных антигенов (различные бактериальные и вирусные инфекции, вакцинация), образующиеся в результате соматической мутации у лиц с «нормальной» иммунной системой.

J. Johnsen (2012) в своей статье приводит сведения о развитии тромбоцитопении *in vivo* при связывании липополисахаридов с TLR4 рецепторами тромбоцитов, а также о значительном усилении Fc-опосредованного фагоцитоза тромбоцитов мононуклеарными фагоцитами.

В исследованиях зарубежных авторов демонстрируется корреляционная связь между развитием ИТП и увеличением соотношения T-helper 1/T-helper 2 (Th1/Th2).

В патогенезе ИТП, указывают на роль активированных Th 17-клеток, которая заключается в продукции ими цитокина IL-17F являющегося основным медиатором клеточного иммунитета инициирующий провоспалительные реакции. По данным T. Saitoh, N. Tsukamoto, H. Koiso et al. 2011; и L. Han, H.S. Lee, J.H. Yoon et al. (2014), продукция данного цитокина регулируется геном IL-17F. В исследованиях ряда ученых показано, что полиморфизм rs763780 гена IL-17F приводит к повышению IL-17F и, к развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе и ИТП.

Роль инфекционных агентов в развитии ИТП подтверждаются результатами многих исследований. Так, в исследованиях R. Stasi, A. Sarpawari, J.B. Segal et al. (2009) показана ассоциация заболевания с *H. pylori*. [161, с. 1231-40], тогда как в других исследованиях отмечается ассоциация с проведенной вакцинацией.

Следует также отметить, что в патогенезе ИТП, некоторые ученые отводят важное место генетической предрасположенности, что подтверждается наличие семейных случаев заболевания, а также воздействию различных полиморфных вариантов генов. В частности, результатами исследований T.K. Eyada, H.M. Farawela, M.M. Khorshied et al. (2012), показана возможная роль

однонуклеотидных полиморфизмов генов Val FcRgIIIa, Fcg IIb 232 T, а также TNF $\alpha$ , IL-2 и других генов цитокинов в развитии и тяжести течения ИТП [27, с. 2127-32; 45, с. 64-8; 178, с. 636-40].

Заключение: Таким образом, современные взгляды на патогенез ИТП, являются результатом большого числа фундаментальных и клинических исследований, которые доказывают неизвестность многих его сторон. Тем не менее, очевидно, что развитие ИТП во многом определяется с одной стороны нарушениями в иммунной системе, приводящих к образованию иммунных комплексов разрушающие тромбоциты, с другой стороны генетической предрасположенностью к формированию заболевания.

В целом, обобщая приведенные данные, можно сделать вывод, что развитие ИТП определяются весьма сложными процессами, которые являются результатом комплексного взаимодействия разнообразных факторов как эндогенного, так и экзогенного характера. Механизм развития ИТП разнообразен, неоднозначен, противоречив и до конца не изучен, а многие утверждения требуют дополнительных исследований, которые будут способствовать прогрессу в более глубоком понимании патогенеза заболеваний, разработке новых диагностических и прогностических критериев ИТП.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Кудряшова М.А., Подчерняева Н.С., Фролкова Е.В. Значение показателей антигена фактора фон Виллебранда и D-димера для оценки активности болезни Шенлейна-Геноха у детей// Сборник тезисов XXI национального конгресса «Человек и лекарство». – 7-11 апреля 2014г., Москва. С. 66-67.

2. Кудряшова М.А., Подчерняева Н.С., Фролкова Е.В. Прогностически неблагоприятные факторы при болезни Шенлейна-Геноха у детей// Сборник тезисов VII Ежегодной научнопрактической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному». – 22-23 ноября 2012 г., Москва. С. 31-32.

3. Куртов И.В., Давыдкин И.Л., Кривова С.П., Хайретдинов Р.К., Носкова М.С. Эпидемиология и пути повышения качества жизни больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой на территории Самарской области //Известия Самарского научного центра Российской академии наук, том 13, №1(7), 2011. С. 1724-1728.

4. Сулейманова Д. Н., Рахманова У. У., Давлатова Г. Н. ВЛИЯНИЕ ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛЕТОЧНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА ПРИ ТАЛАССЕМИИ //Замонавий клиник лаборатор ташхиси долзарб муаммолари. – 2022. – №. 1. – С. 159-160.

5. Сулейманова Д. Н., Рахманова У. У., Сатликов Р. К. ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С  $\beta$ -ТАЛАССЕМИЕЙ

//Замонавий клиник лаборатор ташхиси долзарб муаммолари. – 2022. – №. 1. – С. 160-161.

6. Ganiev U. G., Rakhmanova U. U. IMMUNE STATUS IN HEMOGLOBINOPATHY //INNOVATION IN THE MODERN EDUCATION SYSTEM. – 2023. – Т. 3. – №. 33. – С. 216-219.

7. Рахманова У. У. Хелатор терапия қабул қилаётган β-талассемия беморларда клиник-иммунологик жихатларини ўрганиш. – 2021.

7. Рахманова У. У. ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТАЛАССЕМИЕЙ //ББК 72 Н126. – 2020. – С. 795.

9. Рахманова У. У. БЕТА-ТАЛАССЕМИЯ И ЛАКТОФЕРРИН //ББК 72 В108. – 2020. – С. 148.

10. Рахманова У. У. Изучение выявляемости больных талассемией в некоторых регионах Узбекистана //Инновационное развитие и потенциал современной науки. – 2020. – С. 287-291.

11. Шамсутдинова М. И., Рахманова У. У., Абидов Ф. О. У. Аспекты клинико-лабораторных данных заболеваний печени при гемолитической анемии //Вопросы науки и образования. – 2018. – №. 23 (35). – С. 130-132.

12. Rakhmanova U. U. et al. Diagnostic and predictive significance of immunological disorders in β-Thalassemia. – 2021.

13. Рахманова У. У. Медико-генетическая консультация больных талассемией в Узбекистане. – 2020.

14. Рахманова У. У. и др. Роль и значение лактоферрина, ферритина, клеточного иммунитета при талассемии. – 2020.

26. Маткаримова Д. С., Рахманова У. У., Халматова Н. М. Изучение особенностей основных патогенетических механизмов идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у допризывников //Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т. 2. – №. 2. – С. 124-127.

27. Sulaymanova D. N., Rakhmanova U. U., Otaboyev O. B. STUDY OF CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH B-THALASSEMIA //Finland International Scientific Journal of Education, Social Science & Humanities. – 2023. – Т. 11. – №. 6. – С. 1006-1009.

28. Rakhmanova U. U., Sharipov Y. R. ANEMIA OF CHRONIC DISEASE IN THE ELDERLY (LITERATURE REVIEW) //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2023. – Т. 2. – №. 20. – С. 198-202.

29. Рахманова У. У. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ ТАЛАССЕМИИ //Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №. 19. – С. 162-166.

30. Рахманова У. У., Сулейманова Д. Н., Юсупова И. А. Взаимосвязь ферритина, интерлейкина-2 м ни-6 с показателями общей заболеваемости у больных β-талассемией //Медицинские новости. – 2020. – №. 7 (310). – С. 86-88.

31. Рахманова У. У. Оценка клинико-иммунологических показателей у пациентов с талассемией //Наука, образование, инновации: апробация результатов исследований. – 2020. – С. 795-803.
32. Рахманова У. У. и др. Изучение показателей ферритина, интерлейкина-2 и интерлейкина-6 в сыворотке крови больных талассемией //Вестник науки и образования. – 2020. – №. 1-2 (79). – С. 48-51.
33. Рахманова У. У. Бета-талассемия и лактоферрин //Сборник научных трудов.«Вопросы современной науки: новые достижения» Болгария. – 2020. – С. 148-151.
34. Рахманова У. У. и др. Роль и значение лактоферрина, ферритина, клеточного иммунитета при талассемии. – 2020.
35. Болтаева Ф. Г., Рахманова У. У., Бабаджанова Ш. А. Изучение клинического течения и гемостазиологических нарушений у больных коронавирусом в период первой волны COVID-19 в Хорезмской области. – 2022.
36. Рахманова У. У. Хелатор терапия қабул қилаётган β-талассемия беморларда клиник-иммунологик жихатларини ўрганиш. – 2021.
37. Расулов Х. Р., Рахманова У. У. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ТАЛАССЕМИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН //ББК 72 С56. – 2021. – С. 159.
38. Rakhmanova U. U. β-THALASSEMIA: RELATIONSHIP OF INDICATORS OF HUMORAL IMMUNITY AND SERUM FERRITIN //ББК 72 В109. – 2020. – С. 167.
39. Рахманова У. У. и др. ИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ //Современные медицинские исследования. – 2018. – С. 26-28.
40. Рахманова У. У. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ STUDY OF THE FEATURES OF GENETIC POLYMORPHISMS IN THROMBOCYTOPILIA //Журнал выпускается ежемесячно. Научный журнал публикует статьи по медицинской тематике. Подробнее на [www.avicenna-idp.ru](http://www.avicenna-idp.ru) За точность приведенных сведений и содержание данных, не подлежащих открытой публикации, несут ответственность авторы. Редкол. – 2017. – С. 37.
41. Рахманова У. У. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ //Авиценна. – 2017. – №. 6. – С. 26-39.
42. Рахманова У. У. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ В УСЛОВИЯХ ПРИАРАЛЬЯ //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – №. 2. – С. 119-121.
43. Маткаримова Д. С. и др. Особенности системы гемостаза и оксида азота у допризывников с дизагрегационной тромбоцитопатией и тромбоцитопенической пурпурой //Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13. – №. 2 (42). – С. 132-134.