

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 2

**СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК ЖУРНАЛА
посвящен материалам Первого российского
семинара «Здоровье женщины, тромбоз
и гемостаз» под эгидой Ассоциации
по изучению проблем тромбоза и гемостаза
(16-17 июня 2014 г.)**

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Васильев С.А.¹, Виноградов В.Л.¹, Мазуров А.В.², Маркова М.Л.¹

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Министерства здравоохранения РФ, Москва

² ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, Москва

Резюме: приведен обзор патогенеза, дифференциальной диагностики и стратегии лечения различных типов тромбоцитопении. Выделены два основных механизма развития тромбоцитопении – сниженная продукция и повышенное потребление тромбоцитов. Снижение выработки тромбоцитов, обусловленное депрессией мегакариоцитов (продуктивная тромбоцитопения), обычно ассоциируется с апластической анемией, различными формами лейкомии и миелодисплазии, а также с цитостатической терапией. Повышенное потребление тромбоцитов может быть вызвано ауто- и/или аллоантителами, которые связываются с тромбоцитами и стимулируют их быстрое удаление с помощью ретикулоэндотелиальной системы селезенки или печени (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, лекарственная тромбоцитопения, неонатальная аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура и другие формы иммунной тромбоцитопении). Усиленное потребление тромбоцитов, обусловленное внутрисосудистым тромбозом, ведет к тромбоцитопении (неиммунная тромбоцитопения потребления) при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромботической тромбоцитопенической пурпуре и гемолитическом уремическом синдроме. Наследственные формы тромбоцитопении обусловлены врожденными дефектами продукции тромбоцитов и/или аномалиями фактора Виллебранда. Многие из них ассоциируются с нарушениями морфологии и функции тромбоцитов. Дефект выработки тромбоцитов считается причиной их низкого содержания в крови при большинстве наследственных тромбоцитопений (неосложненная семейная тромбоцитопения, TER-синдром и др.), но при некоторых из них наблюдалось или предполагалось повышенное потребление тромбоцитов (синдром Вискотта-Олдрича, тромбоцитарный тип или тип Шв болезни Виллебранда, синдром Бернара-Сулье). Лабораторные методы, исполь-

зуемые для дифференциальной диагностики тромбоцитопений, включают в себя: автоматический и визуальный счет числа тромбоцитов, анализ мегакариоцитов в образцах костного мозга, исследование морфологии и функции тромбоцитов, определение тромбоцитарных аутоантител и анализ антигенов-мишеней, определение срока жизни и исследование круговорота тромбоцитов. Для лечения продуктивных тромбоцитопений, тромбоцитопений потребления (иммунных и неиммунных форм) и наследственных тромбоцитопений рекомендуются различные стратегии, в т.ч. трансфузии тромбоцитов, иммуносупрессивная и цитостатическая терапия, спленэктомия и др.).

Ключевые слова: тромбоцитопения, тромбоциты, мегакариоциты, геморрагический синдром, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоантитела, тромбоцитарные антигены.

Тромбоциты, или кровяные пластинки, представляют собой безъядерные элементы крови, главной функцией которых является обеспечение полноценного гемостаза в кровяном русле организма человека. Одной из основных аномалий тромбоцитов является их количественная недостаточность. Снижение числа тромбоцитов в крови ниже нормальных диапазонов (нормальное количество тромбоцитов в циркуляторном русле крови составляет 150000–400000 в 1 мкл) называют тромбоцитопениями [7]. Однако клинические признаки тромбоцитопении, выражающиеся в повышенной кровоточивости, обычно наблюдаются при снижении числа тромбоцитов ниже 50000 в мкл. Для тромбоцитопений (как и для других нарушений тромбоцитарного гемостаза) характерен микроциркуляторный тип геморрагического синдрома с наличием синяков, экхимозов, петихий, носовых и десневых кровотечений, обильных и длительных меноррагий и с удлинением времени кровотечения при пробах Айви или Дьюка. Развитие геморрагического синдрома при

содержании тромбоцитов в крови более 50000 в мкл чаще всего ассоциировано с функциональными дефектами тромбоцитов. Критическим для возникновения опасных, спонтанных кровотечений считается порог в 10000-20000 в мкл [4].

По механизму развития тромбоцитопении можно разделить на следующие: продуктивные тромбоцитопении, то есть связанные с нарушением продукции тромбоцитов в костном мозге, тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением-потреблением кровяных пластинок в циркуляторном русле или органах макрофагальной системы, тромбоцитопении разведения, наблюдаемые после больших потерь крови и тромбоцитопении распределения, обусловленные повышенной секвестрацией тромбоцитов в селезенке при спленомегалии [7]. Среди тромбоцитопений, вызванных повышенным разрушением/потреблением тромбоцитов, обычно выделяют две большие группы – иммунные формы, развивающиеся в результате выработки ауто- или аллоантител против тромбоцитов, и неиммунные формы, которые чаще всего опосредованы повышенным потреблением тромбоцитов вследствие внутрисосудистого тромбообразования. В отдельную группу можно выделить наследственные тромбоцитопении, которые встречаются гораздо реже приобретенных и часто ассоциированы с качественными дефектами кровяных пластинок, т.е. с тромбоцитопатиями. Предполагается, что большинство наследственных тромбоцитопений вызвано нарушением продукции тромбоцитов, однако есть формы с повышенным потреблением/разрушением и смешанные варианты (см. табл. 1) [4,7,17,19].

Тромбоцитопении, обусловленные сниженной продукцией тромбоцитов (продуктивные)

Продуктивные тромбоцитопении встречаются при различных патологиях системы крови, при которых происходит подавление мегакариоцитарного роста костного мозга. К таким заболеваниям относятся следующие: апластическая анемия, различные формы лейкозных процессов (как острые, так и хронические), миелодиспластические синдромы, острая лучевая болезнь, цитостатическая болезнь при химиотерапии и лучевой терапии, приобретенная амегакариоцитарная тромбоцитопения (парциальная тромбоцитарноростковая аплазия), метастазы рака в костный мозг и др.

Для всех видов продуктивной тромбоцитопении характерно резкое сужение или отсутствие тромбоцитарного роста на фоне характерных изменений структуры костного мозга, типичных для той или иной формы патологии крови. Так, для апластической анемии на фоне панцитопении в периферической крови, по данным трепанобиопсии, характерно выраженное сужение плацдарма деятельного костного мозга с замещением костномозговых полостей жировой тканью (жировой костный мозг). При этом в костном мозге мегакариоциты практически полностью отсутствуют.

1. Тромбоцитопении, обусловленные сниженной продукцией тромбоцитов (продуктивные)
2. Тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением или потреблением тромбоцитов
2.1. Иммунные
2.2. Неиммунные
3. Тромбоцитопении после массивных кровотечений (разведение)
4. Тромбоцитопении при спленомегалии (секвестрация)
5. Наследственные тромбоцитопении <i>Чаще продуктивные, однако встречаются формы с повышенным разрушением/потреблением и смешанные варианты</i>

Таблица 1. Классификация тромбоцитопений.

При гемобластозах с миелодепрессивным поражением костного мозга (различные виды лейкозов, миелодиспластические синдромы) в трепанате, как правило, определяется выраженная гиперплазия деятельного мозга с замещением жировых полостей лейкоэмическими клетками. При этом количество мегакариоцитов также резко снижено или полностью отсутствует (определяется менее 1-2 мегакариоцитов в трепанате). При хронических лимфопролиферативных заболеваниях главной причиной снижения содержания тромбоцитов в кровотоке (чаще всего умеренного) также является подавление мегакариоцитов костного мозга, хотя присоединение аутоиммунных компонентов может увеличивать глубину тромбоцитопении [16]. Выраженное снижение концентрации тромбоцитов в крови (часто ниже 20000 в мкл) часто развивается после проведения курсов химиотерапии или лучевой терапии по поводу какой-либо формы гемобластозов.

Для парциальной амегакариоцитарной тромбоцитопении (тромбоцитарно-ростковой аплазии) характерно резкое снижение уровня тромбоцитов в крови при нормальном количестве клеток красного и белого ряда. При этом в костном мозге, по данным трепанобиопсии, на фоне нормального соотношения деятельного костного мозга и жировых полостей, при сохранности всех ростков кроветворения количество мегакариоцитов резко снижено или они не определяются.

В генезе тромбоцитопенического синдрома, наблюдаемого при В12-дефицитной анемии и/или недостатке фолиевой кислоты, лежит также феномен дефицита продукции тромбоцитов в костном мозге, который сочетается с определенным снижением мембранной резистентности кровяных пластинок. В отличие от других видов продуктивных тромбоцитопений, в этом случае количество мегакариоцитов не снижено, а неэффективность мегакариоцитопоэза обусловлена нарушением в созревании мегакариоцитов, которые могут гибнуть еще до стадии образования тромбоцитов. Диагноз ставится на основании характерных мегалобластных изменений в других линиях костномозговых клеток.

К числу продуктивных тромбоцитопений относятся также некоторые из наследственных тромбоцитопе-

ний, при которых нарушения образования тромбоцитов в костном мозге имеют генетически детерминированный характер.

Для диагностики продуктивной тромбоцитопении необходимо в первую очередь иметь точную информацию о состоянии мегакариоцитарно-тромбоцитарного роста как на основании исследования в динамике общего анализа крови с подсчетом тромбоцитов, так и изучения характера костномозгового кровотока, по данным стеральной пункции и трепанобиопсии. Одним из новых методов, который может быть полезен для дифференциальной диагностики продуктивной тромбоцитопении, является определение плазменного гликокалицина – фрагмента гликопротеида (ГП) Ib тромбоцитов, отщепляющегося с поверхности кровяных пластинок при их разрушении в селезенке [9,10]. Содержание гликокалицина отражает оборот тромбоцитов в кровотоке, и его количество в плазме снижается при продуктивных тромбоцитопениях, в отличие от тромбоцитопений потребления/разрушения, при которых этот показатель остается в пределах нормы или повышается (см. табл. 5). Однако необходимо отметить, что при некоторых формах лейкозов, в частности, при миелоидных лейкозах, количество гликокалицина в плазме может повышаться вследствие неспецифического отщепления гликокалицина с поверхности тромбоцитов протеазами, высвобождающимися при разрушении опухолевых клеток. Так как продуктивная тромбоцитопения чаще всего является лишь одним из проявлений различных гематологических патологий, вызывающих подавление мегакариоцитарного ряда, безусловно, важной является диагностика основного заболевания.

В лечении амегакариоцитарных тромбоцитопений основным методом является заместительная терапия тромбоцитарной массой. Показанием для трансфузий тромбоцитарной массы является падение уровня тромбоцитов ниже 20000 в мкл, сочетающееся с прогрессированием геморрагического синдрома. Абсолютным показанием для немедленных трансфузий тромбоцитарной массы является наличие мелкоочечных геморрагий на коже лица и слизистой полости рта (угроза кровоизлияния в мозг). Для профилактики геморрагического синдрома у пациентов, получающих высокодозную полихимиотерапию, или у больных, которым проведена трансплантация костного мозга, осуществляются плановые трансфузии тромбоцитарной массы 2-3 раза в неделю (6-8 доз или 4-6 млрд клеток на одну трансфузию). У пациентов, получающих частые трансфузии тромбоцитарной массы, например, с таким заболеванием, как апластическая анемия, парциальная тромбоцитарноростковая аплазия и др., методом, который позволяет существенно сократить объемы тромбоцитарных трансфузий, является внутривенное введение препаратов, обладающих антифибринолитической активностью (транексамовой кислоты, ϵ -аминокапроновой кислоты и др.). Конечно, радикальным и эффективным мето-

дом борьбы с амегакариоцитарной тромбоцитопенией является терапия основного, приведшего к дефициту кровяных пластинок, заболевания.

Тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением/потреблением тромбоцитов

Как указывалось выше, тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением и/или потреблением тромбоцитов, можно разделить на две большие группы – иммунные и неиммунные. Иммунные тромбоцитопении развиваются в результате выработки в организме ауто- или аллоантител против тромбоцитов и вследствие этого ускоренного разрушения сенсбилизированных антителами тромбоцитов в макрофагальной системе селезенки и/или печени [8]. Неиммунные формы чаще всего связаны с повышенным потреблением тромбоцитов в сосудистом русле в связи с внутрисосудистым тромбообразованием и агрегацией тромбоцитов. Одним из ключевых признаков как иммунных, так и неиммунных тромбоцитопений потребления, отличающих их от продуктивных тромбоцитопений, является нормальное, а иногда и повышенное содержание мегакариоцитов в костном мозге.

Иммунные тромбоцитопении

В зависимости от патогенеза, т.е. механизма выработки антитромбоцитарных антител, различают несколько форм иммунных тромбоцитопений (см. табл. 2).

Наиболее известное и распространенное заболевание этой группы – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП). Частота ИТП составляет приблизительно 1/10000, при этом во взрослом возрасте женщины заболевают приблизительно в 2 раза чаще, чем мужчины (в детском возрасте девочки и мальчики заболевают с одинаковой частотой) [13,17]. Ранее диагноз ИТП считался в значительной степени диагнозом исключения других патологий с аналогичной симптоматикой, однако в настоящее время считается доказанным, что ИТП представляет собой аутоиммунную патологию, и поэтому это заболевание часто и более правильно называют и диагностируют как аутоиммунную тромбоцитопению [1]. Антитела при классической аутоиммунной тромбоцитопении вырабатываются против неизмененных тромбоцитарных антигенов, т.е. причиной их образования является не изменение антигенной структуры тромбоцитов, а нарушение толерантности иммунной системы больного к собственным антигенам. Чаще всего аутоантитела направлены против главных и наиболее иммуногенных белков мембраны тромбоцитов – ГП IIb-IIIa и ГП Ib [15]. В ряде работ описаны функционально активные аутоантитела, которые могут ингибировать или активировать тромбоциты. Ингибирующие аутоантитела обычно направлены против функционально важных рецепторов тромбоцитов (ГП IIb-IIIa, ГП Ib, рецепторы коллагена и др.) и обладают способностью блокиро-

Заболевание	Характеристика антитромбоцитарных антител
1. Идиопатическая (аутоиммунная) тромбоцитопеническая пурпура	Аутоантитела против неизмененных антигенов тромбоцитов большого (обычно ГП IIb-IIIa и ГП Ib)
2. Трансиммунная неонатальная тромбоцитопения	Аутоантитела матери с аутоиммунной тромбоцитопенией, проникшие в организм плода
3. Гаптенновые (гетероиммунные) тромбоцитопении	Гаптенновые аутоантитела против измененных или чужеродных антигенов на поверхности тромбоцитов
3.1. Лекарственные тромбоцитопении	Антитела против комплекса лекарства (гепарин, хинин/хинидин и др.) с тромбоцитарным антигеном
3.2. Тромбоцитопении, ассоциированные с вирусной инфекцией	Антитела против вирусных антигенов, фиксированных на тромбоцитах, или против измененных тромбоцитарных антигенов, иммунные комплексы, фиксированные на тромбоцитах
4. Аллоиммунные тромбоцитопении	Аллоантитела против аллоантигенов тромбоцитов плода или переливаемых тромбоцитов
4.1. Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	Аллоантитела матери, проникшие в организм плода. Направлены против аллоантигенов тромбоцитов плода и отца, отсутствующих на тромбоцитах матери (обычно HPA 1a)
4.2. Рефрактерность к переливанию тромбоцитов	Аллоантитела против антигенов тромбоцитов донора (ов) (обычно HLA-антигены)
4.3. Посттрансфузионная тромбоцитопеническая пурпура	Антитела против HPA 1a-аллоантигена, перекрестно реагирующие с тромбоцитами реципиента, отрицательными по HPA 1a-антигену

Таблица 2. Иммунные тромбоцитопении.

вать их рецепторную активность. Активация тромбоцитов аутоантителами чаще всего обусловлена тем, что антитела могут одновременно взаимодействовать со своим тромбоцитарным антигеном (CD36, CD9, ГП IIb-IIIa) и Fc-рецептором тромбоцитов и через этот рецептор стимулировать активацию и последующую агрегацию кровяных пластинок. Очевидно, что ингибирующие антитела могут увеличивать риск развития геморрагического синдрома, активирующие – риск развития внутрисосудистого тромбообразования.

Аутоантитела, реагирующие с тромбоцитами, выявляются и при некоторых других аутоиммунных патологиях, таких как антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, ревматоидный артрит [12]. Наличие таких антител часто коррелирует со сниженным содержанием тромбоцитов у этих больных. В связи с этим предполагается, что в таких случаях тромбоцитопения также развивается по аутоиммунному механизму, характерному для ИТП. Более того, например, при антифосфолипидном синдроме в крови часто выявляются антитела, реагирующие не только с отрицательно заряженными фосфолипидами (кардиолипин) и b2-гликопротеином I (фосфолипид-связывающий белок плазмы), но, как и при ИТП, со специфическими тромбоцитарными антигенами – ГП IIb-IIIa и ГП Ib. Однако нужно учитывать, что если системное аутоиммунное заболевание, например, антифосфолипидный синдром, сопровождается тромбозами, потребление тромбоцитов в результате внутрисосудистого тромбообразования также может вносить свой вклад в развитие тромбоцитопении.

Как уже отмечалось выше, появление аутоантител против тромбоцитов является достаточно частым явлением при лимфопролиферативных заболеваниях, и хотя при этих патологиях главной причиной снижения числа тромбоцитов в крови является угнетение мегакариоцитарного роста костного мозга, присо-

единение иммунной компоненты усиливает тромбоцитопению.

Иногда в качестве отдельной нозологической формы рассматривают так называемую неонатальную трансиммунную тромбоцитопению. Эта патология встречается у новорожденных, рожденных от матерей с аутоиммунной тромбоцитопенией, и связана с проникновением материнских аутоантител в организм плода. В отличие от аллоиммунной неонатальной тромбоцитопении антитела вырабатываются не вследствие антигенных различий между тромбоцитами матери и плода и реагируют как с тромбоцитами матери, так и ребенка. Глубина тромбоцитопении новорожденного зависит от тяжести заболевания у матери. Счет тромбоцитов у ребенка обычно нормализуется через несколько недель после родов.

В отдельную подгруппу выделяют гаптенновые (гетероиммунные) тромбоцитопении. При этой патологии аутоантитела вырабатываются против измененных или чужеродных антигенных структур на поверхности тромбоцитов, появляющихся, например, в результате воздействия лекарств или вирусов.

Выработку гаптенновых антител и лекарственную тромбоцитопению наиболее часто вызывают препараты хинин/хинидинового ряда (используются также в качестве пищевых добавок в такие напитки, как тоник, швепс, некоторые виды содовой воды) и гепарин. Известно, что хинин/хинидин связывается с ГП Ib, а гепарин – с тромбоцитарным IV фактором [3,20]. Образующиеся в результате этих взаимодействий комплексы тромбоцитарных белков с лекарствами-гаптенами стимулируют образование гаптенновых аутоантител и последующую тромбоцитопению. Лекарственные тромбоцитопении носят временный характер и обычно исчезают после прекращения приема препаратов. Известно, что гепариновая тромбоцитопения иногда осложняется развитием опасных

тромботических осложнений – гепариновая тромбоцитопения, ассоциированная с тромбозами [20]. Предполагается, что причиной индуцированного гепарином внутрисосудистого тромбообразования является взаимодействие аутоантител против комплекса гепарин-тромбоцитарный фактор IV с Fc-рецептором тромбоцитов. Это взаимодействие стимулирует активацию и последующую внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов.

Гетероиммунные тромбоцитопении, ассоциированные с вирусной инфекцией, чаще всего встречаются у детей. До 2/3 случаев тромбоцитопении у детей ассоциировано с предшествующими вирусными инфекциями, такими как ветрянка, корь, аденовирусная инфекция и др., или вакцинацией. У большинства детей тромбоцитопения, ассоциированная с инфекцией или вакцинацией, носит острый характер и проходит через несколько недель или месяцев. Однако в 10-20% случаев тромбоцитопения приобретает хроническую форму. У взрослых хорошо известно о частой ассоциации тромбоцитопении с ВИЧ-инфекцией (возможно, что при ВИЧ-инфекции тромбоцитопения имеет не только иммунный характер, но и связана с депрессией мегакариоцитов). Предполагается, что вирусы могут изменять антигенную структуру тромбоцитов как в результате взаимодействия с мембранными белками, так и вследствие неспецифической фиксации на поверхности тромбоцитов. В результате может происходить, во-первых, выработка антител против измененных тромбоцитарных антигенов, а во-вторых, взаимодействие противовирусных антител с вирусными белками, фиксирующимися на поверхности тромбоцитов. По-видимому, иногда возможны перекрестные реакции антител, вырабатываемых против вирусных белков, с измененными антигенами тромбоцитов. Однако необходимо отметить, что все эти механизмы пока еще являются в существенной степени предположительными и их доказательство требует дальнейших исследований.

Отдельную группу составляют патологии, при которых происходит выработка антител против аллоантигенов тромбоцитов, т.е. аллоиммунные тромбоцитопении.

При неонатальной аллоиммунной тромбоцитопенической пурпуре антитела вырабатываются в результате иммунизации матери аллоантигенными детерминантами, содержащимися на тромбоцитах отца и ребенка, но отсутствующими на материнских тромбоцитах [14]. Аллоантитела вызывают развитие тромбоцитопении у плода, которая сохраняется и у новорожденных детей в течение 2-3 нед. после родов. Наиболее частой причиной продукции аллоантител (до 70-80% в европейских популяциях) является несовместимость родителей по аллоантигену HPA-1 (Human Platelet Alloantigen 1) или PLA согласно старой классификации, который представлен в двух аллельных формах, HPA1a и HPA1b (PLA1 и PLA2), отличающихся заменой лейцина на пролин в 33-м положении молекулы ГП IIIa.

Обычно происходит иммунизация матери, гомозиготной по более редкому аллоантигену HPA1b (гомозиготы по антигену HPA1b в европейских популяциях составляют приблизительно 2%), аллоантигеном HPA1a, присутствующим на тромбоцитах отца и плода. Риск аллоиммунизации по такому механизму практически на 100% ассоциирован с наличием у матери антигена гистосовместимости HLA-DR3 (w52a). Частота развития неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении составляет 1/3000-5000 новорожденных, а количество тяжелых осложнений, в первую очередь, внутричерепных кровотечений, доходит до 20%. Важно отметить, что в отличие от несовместимости по Rh-антигену, эта патология может развиваться уже при первой беременности. Диагностика неонатальной аллоиммунной тромбоцитопенической пурпуры связана с выяснением реактивности антител из сыворотки матери по отношению к тромбоцитам отца и ребенка и типированием родителей по аллоантигенам тромбоцитов.

По аллоиммунному механизму происходит также развитие рефрактерности доноров при переливаниях тромбоцитов. Несмотря на то, что эти случаи не относятся к собственно иммунным тромбоцитопениям (переливание тромбоцитов проводится уже вследствие возникшей тромбоцитопении, причем обычно неиммунного генеза), они имеют частый исход в аутоиммунную патологию, когда в результате многократных иммунизаций при повторных переливаниях начинают вырабатываться антитела, реагирующие не только с тромбоцитами донора, но и с тромбоцитами больного. Известно, что при развитии рефрактерности к переливаниям тромбомассы антитела чаще всего направлены не против специфических тромбоцитарных аллоантигенов, а против антигенов гистосовместимости [1,4]. В связи с этим важно проводить подбор доноров, совместимых как по тромбоцитарным, так и по HLA-антигенам, и стремиться к удалению примесей лейкоцитов из тромбоцитарной массы.

К редким аллоиммунным патологиям относится посттрансфузионная тромбоцитопеническая пурпура, наиболее тяжелый вариант рефрактерности к переливаниям тромбоцитов. Это заболевание развивается обычно через неделю после трансфузии тромбоцитов и характеризуется глубокой тромбоцитопенией с кровотечениями, в т.ч. внутричерепными. В большинстве случаев заболевали люди, у которых отсутствует аллоантиген, (то есть гомозиготы по более редкому HPA1b-аллоантигену) после трансфузий HPA1a-положительных тромбоцитов. Практически во всех описанных случаях посттрансфузионная пурпура развивалась у рожавших женщин или пациентов, которым ранее переливались тромбоциты, то есть у тех, кто уже однажды был иммунизирован по HPA1a-антигену. Происходит выработка антител против этого антигена, которые по непонятным причинам реагируют не только с донорскими тромбоцитами, но и с тромбоцитами пациента, отрицательными по HPA1a,

Больные	TA-IgG+	Сывороточные антитела+	N
ИТП, дети	100% (25)	8% (2)	25
ИТП, взрослые	95% (20)	52% (11)	21

Таблица 3. Лабораторная диагностика иммунных тромбоцитопений.

Примечание. Тромбоцит-ассоциированные иммуноглобулины определяли методом РИА, а сывороточные антитела – методом ИФА. Приведены: процент от общего числа больных и количество больных (в скобках) с повышенным уровнем TA-IgG и сывороточных антител. N – число больных.

то есть аллоиммунные антитела начинают проявлять себя как аутоиммунные.

Дифференциальная диагностика иммунных тромбоцитопений должна быть направлена в первую очередь на доказательство ее иммунной природы и исключение диагноза продуктивных тромбоцитопений костномозгового генеза, неиммунных тромбоцитопений потребления и наследственных форм [8]. До проведения лабораторных исследований при анализе истории болезни необходимо обратить внимание на время начала и длительность заболевания, возможные ассоциации с приемом лекарств, вирусными инфекциями и вакцинациями (особенно у детей), вероятность (ВИЧ-инфицирования, историю предшествующих переливаний тромбоцитов, наличие тромбоцитопении и гематологических заболеваний у родственников. Так как основной дифференциальный диагноз должен проводиться между иммунной тромбоцитопенией и продуктивной тромбоцитопенией, обусловленной подавлением мегакариоцитов, в ряде случаев целесообразно проводить исследования костного мозга. Чаще всего это требуется при длительной (более 6 мес.) тромбоцитопении, резистентной к действию кортикостероидов и высоких доз IgG, в пожилом возрасте и при соответствующих показателях общего анализа крови (лейкоцитоз, анемия, атипичные клетки и др.).

В настоящее время для диагностики и исследования патогенеза иммунных тромбоцитопений разработан также ряд специальных методов, которые направлены, во-первых, на характеристику антитромбоцитарных антител и антигенов тромбоцитов и, во-вторых, на оценку скорости оборота тромбоцитов (см. табл. 3).

Применение этих методов не всегда обязательно [18]. В тех случаях, когда на основании изучения анамнеза и клинических данных диагноз иммунной тромбоцитопении является наиболее вероятным и нормализация счета тромбоцитов наблюдается после лечения кортикостероидами или внутривенными инъекциями иммуноглобулина G, их применение не является необходимым. То же самое можно отметить для тромбоцитопении у детей, вызванной вирусной инфекцией, которая исчезает после выздоровления от основного заболевания. Однако эти методы следует применять для подтверждения диагноза ИТП при тромбоцитопении, резистентной к действию кортикостероидов и внутривенных IgG, перед проведением脾эктомии, при неонатальной алло- и трансиммунной тромбоцитопении и для подбора доноров при рефрактерности к переливаниям тромбоцитов.

Первая группа методов позволяет проводить исследование антитромбоцитарных антител и антигенов [2].

Количество тромбоцитассоциированных иммуноглобулинов (TA-IgG) определяют по уровню связывания с отмытыми от плазмы тромбоцитами больного вторых антител против иммуноглобулинов человека [6]. В зависимости от типа метки эти измерения проводятся с помощью радиоиммунного анализа (РИА), иммуноферментного анализа (ИФА) или с помощью поточной цитофлуорометрии (наиболее часто в последнее время). Известно, что уровень TA-IgG повышен у 90-100% больных с ИТП (см. табл. 4) [17]. Однако в последние годы было установлено, что повышение TA-IgG не является специфическим показателем иммунной тромбоцитопении и может иногда наблюдаться при тромбоцитопениях неиммунного

Исследование	Методы
1. Анализ антитромбоцитарных антител и антигенов 1.1. Тромбоцит-ассоциированные иммуноглобулины (TA-IgG) 1.2. Сывороточные антитела, реагирующие с тромбоцитами доноров 1.3. Антигенспецифические тесты определения антител; определение ауто- и аллоантигенов 1.4. Определение аллотипов тромбоцитарных антигенов*	РИА, ИФА, поточная цитофлуорометрия РИА, ИФА, поточная цитофлуорометрия «Сэндвич» ИФА с использованием моноклональных антител для иммобилизации антигена ИФА, «сэндвич» ИФА, полимеразная цепная реакция с использованием специфических праймеров
2. Анализ оборота тромбоцитов в кровотоке 2.1. Определение плазменного гликокалицина 2.2. Определение времени жизни тромбоцитов**	«Сэндвич» ИФА ⁵¹ Cr- или ¹¹¹ In-меченные аутологичные (или донорские) тромбоциты

Таблица 4. Тромбоцит-ассоциированные IgG и сывороточные антитела, реагирующие с донорскими тромбоцитами, у больных ИТП детского и взрослого возраста.

* Применяется для диагностики неонатальной аллоиммунной тромбоцитопенической пурпуры.

** Применяется редко и обычно в исследовательских целях.

генеза и некоторых других патологиях. Тем не менее, отсутствие повышенных значений ТА-IgG может служить серьезным основанием для отклонения диагноза ИТП. Кроме того, уровень ТА-IgG обычно коррелирует с глубиной тромбоцитопении и, по-видимому, отражает повышение скорости разрушения тромбоцитов ретикулоэндотелиальной системой.

Сывороточные (циркулирующие) антитромбоцитарные антитела определяют по их способности реагировать с донорскими тромбоцитами. После инкубации тромбоцитов донора с сывороткой больного количество связавшихся иммуноглобулинов определяют теми же методами, что и ТА-IgG. Сывороточные антитела определяются у 40-60% больных аутоиммунной тромбоцитопенией (ИТП) (см. табл. 4). Отсутствие реакции у некоторых больных может быть обусловлено, во-первых, гаптеновой или чужеродной для донорских тромбоцитов природой антигена и, во-вторых, низким содержанием циркулирующих антител вследствие их преимущественной фиксации на тромбоцитах больного. Для проверки гаптеновой природы при лекарственных тромбоцитопениях реакцию проводят в присутствии соответствующего препарата (обычно хинин/хинидин или гепарин). Определение гетерогенной природы антигена при вирусных инфекциях возможно только в специальных исследованиях. Однако можно отметить, что при тромбоцитопениях в детском возрасте, начало которых во многих случаях ассоциировано с вирусной инфекцией, сывороточные антитела, реагирующие с тромбоцитами доноров, выделяются в 2-3 раза реже, чем у взрослых больных (см. табл. 4). Эти данные могут служить косвенным подтверждением высокой частоты гаптеновой природы антитромбоцитарных антител при детской тромбоцитопении.

Тест на выявление сывороточных антител может быть эффективно использован для подбора доноров при развитии рефрактерности к переливаниям тромбоцитарной массы. Использование в тесте тромбоцитов от широкого спектра доноров позволяет подобрать донорские тромбоциты, минимально реагирующие с сывороткой больного [5].

Аналогичные методические подходы используются для определения аллотипов тромбоцитарных антигенов, например, при неонатальной тромбоцитопенической пурпуре. В этом случае исследуют реакцию сыворотки матери с тромбоцитами отца и ребенка (если возможно) и реакцию сывороток с известной специфичностью (например, анти-HPA1a) с тромбоцитами матери, отца и ребенка. Положительная реакция сыворотки матери по отношению к тромбоцитам отца и ребенка и различие аллоантигенов у родителей (по реактивности сыворотки с известной специфичностью) позволяет предположить аллоиммунный характер неонатальной тромбоцитопении.

Антигенспецифические тесты определения антиромбоцитарных антител предполагают выявление антител не по реакции с целыми тромбоцитами, а по

связыванию с отдельными молекулами-мишенями. Эти методические подходы позволяют: 1) отличить выработку специфических антиромбоцитарных антител от неспецифического повышения уровня ТА-IgG; 2) различать антитела, направленные против специфических антигенов тромбоцитов, от анти-HLA-антител (например, при рефрактерности к переливаниям тромбоцитов); 3) проводить аллотипирование индивидуальных белков при неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении. Для антигенспецифического выявления антител и определения их антигенной направленности были использованы различные иммунохимические методы (ИФА, РИА, иммуноблоттинг и др.). Однако в последнее время наибольшее распространение получили несколько модификаций «сэндвич» ИФА или РИА с использованием моноклональных антител для иммобилизации антигена. В наиболее простой модификации «сэндвич» ИФА-антигены иммобилизуют путем инкубации лизата тромбоцитов больного (прямой вариант) или донора (непрямой вариант) с сорбированными на пластик моноклональными антителами против антигенов тромбоцитов (ГП IIb-IIIa, ГП Ib и др.). В непрямом варианте тромбоциты донора предварительно обрабатывают сывороткой больного или проводят инкубацию с сывороткой после фиксации антигенов. Затем тромбоцит-ассоциированные антитела (прямой вариант) или сывороточные антитела (непрямой вариант), связанные с антигеном, выявляют с помощью меченых вторых антител против иммуноглобулинов человека. В более сложных модификациях моноклональные антитела (в непрямом варианте вместе с сывороткой) сначала инкубируют с цельными тромбоцитами, а уже затем лизируют тромбоциты и фиксируют антигены на поверхности с помощью вторых антител против иммуноглобулинов человека или мыши. По данным различных авторов, при ИТП положительные ответы в антигенспецифических тестах регистрируются у 60-80% больных при исследовании тромбоцит-ассоциированных и у 30-50% больных – при исследовании сывороточных антител.

Для определения аллотипов тромбоцитарных антигенов, в первую очередь, при диагностике неонатальной тромбоцитопении, кроме иммунологических методов с использованием специфических сывороток, в последние годы стали активно использоваться молекулярно-биологические методы. Определение аллотипов у отца, матери и ребенка проводят с помощью полимеразной цепной реакции с использованием специфических праймеров, комплементарных одному из аллельных участков гена тромбоцитарного белка(-ов), определяющих различие между антигенами отца и матери. Этот метод может быть использован в сочетании с иммунологическим фенотипированием тромбоцитарных антигенов или отдельно, что особенно актуально при отсутствии необходимых сывороток.

Вторая группа методов связана с оценкой оборота тромбоцитов, который снижен при продуктивной тромбоцитопении, но повышен при тромбоцитопениях

потребления/разрушения, главной из которых является иммунная тромбоцитопения.

В последние годы наиболее часто для этих целей используется метод определения плазменного гликокалицина. Гликокалицин представляет собой крупный экстрацеллюлярный фрагмент ГП Ib, отщепляемый от тромбоцитов при действии протеаз и, в частности, одной из внутриклеточных Ca^{2+} -зависимых протеаз (кальпин) тромбоцитов. Было показано, что концентрация гликокалицина отражает общий оборот тромбоцитов в кровотоке и зависит как от общего количества тромбоцитов в крови, так и от скорости их разрушения. Предполагается, что это обусловлено высвобождением гликокалицина при разрушении тромбоцитов в ретикулоэндотелиальной системе. Количество гликокалицина снижается при тромбоцитопениях, обусловленных сниженной продукцией тромбоцитов, но не изменяется, либо незначительно возрастает (в начальный период заболевания) при иммунных тромбоцитопениях. В последнем случае резко возрастает так называемый гликокалицинозный индекс, то есть содержание плазменного гликокалицина, нормированное на нормальное содержание тромбоцитов в крови, который прямо пропорционален скорости разрушения и обратно пропорционален времени жизни тромбоцитов в кровотоке. Этот показатель более информативен, так как уровень гликокалицина в плазме зависит также от концентрации тромбоцитов, а гликокалицинозный индекс фактически показывает, сколько гликокалицина должно было бы быть в плазме больного при нормальном содержании тромбоцитов и соответствующей скорости их разрушения. При амегакариоцитарных тромбоцитопениях этот гликокалицинозный индекс практически не отличается от нормы (см. табл. 5). Таким образом, определение гликокалицина помогает различить иммунную тромбоцитопению от тромбоцитопении, вызванной угнетением продукции тромбоцитов. Обычно гликокалицин в плазме определяют с помощью «сэндвич» ИФА.

Определение времени жизни тромбоцитов и, соответственно, скорости их оборота можно также проводить с использованием радиоизотопно-меченных

(обычно ^{51}Cr или ^{111}In) аутологических или донорских тромбоцитов. Вследствие повышенного разрушения тромбоцитов их время жизни при иммунных тромбоцитопениях укорочено. Однако этот метод в последнее время применяется редко (главным образом, в связи с необходимостью введения в организм больного радиоизотопной метки) и, в основном, в исследовательских целях.

Идиопатическая (аутоиммунная) тромбоцитопеническая пурпура требует определенных, адаптированных и отработанных, методов лечения. Вначале назначается преднизолон или высокие дозы внутривенного иммуноглобулина. В случае неэффективности проводится спленэктомия. В терапии также могут быть использованы цитостатики (азатиоприн, циклофосфамид, винкристин). По показаниям применяются: циклоспорин А, пульс-терапия метилпреднизолоном, даназол, плазмаферез. Иногда эффективны высокие дозы аскорбиновой кислоты. Из-за высокого уровня аутоантител к тромбоцитам больным ИТП-трансфузии тромбоцитарной массы практически никогда не проводятся.

При гаптенных тромбоцитопениях исключаются из употребления пациентами предполагаемые гаптены. При гепарин-индуцированной тромбоцитопении гепарин отменяется немедленно при падении числа тромбоцитов ниже 50%. Так как главную опасность при этом заболевании представляет не сама тромбоцитопения, а возможность опасных тромботических осложнений, гепарин заменяют на другие антикоагулянты (например, гирудин). Иногда применяются высокие дозы иммуноглобулина для того, чтобы заблокировать Fc-рецепторзависимую активацию тромбоцитов антителами против комплекса гепарина с тромбоцитарным фактором 4. При хининовой-хинидиновой тромбоцитопении отменяются лекарственные препараты и продукты питания, содержащие хинин. В острый период тромбоцитопенического синдрома может назначаться преднизолон. Спленэктомия, цитостатики практически не применяются.

При ИТП, протекающей с иммунным тиреоидитом и тиреотоксикозом, больным назначается преднизолон,

	Тромбоциты ×1000/мкл	Гликокалицин, мкг/мл	Гликокалицинозный индекс*	N
Доноры	231±7	2,56±0,10	2,93±0,15	66
ИТП р (доноры)	22±2 <0,001	2,91±0,28 0,240	56,68±6,93 <0,001	69
Амегакариоцитарная тромбоцитопения** р (доноры) р (ИТП)	30±6 <0,001 0,165	0,18±0,02 <0,001 <0,001	3,22±1,60 0,696 0,003	11

Таблица 5. Содержание гликокалицина в плазме крови и гликокалицинозный индекс у больных с различными формами тромбоцитопении.

Примечание. Приведены средние значения ± ошибки среднего; р – достоверность отличий от группы доноров и группы больных с ИТП (t-критерий Стьюдента для средних); n – число доноров или больных.

*Гликокалицинозный индекс рассчитывали по формуле: концентрация гликокалицина (мкг/мл) × [250000 (нормальное содержание тромбоцитов в 1 мкл)/содержание тромбоцитов в 1 мкл].

**Апластическая анемия (n=9), метастазы в костный мозг (n=2).

тиреостатики (тиамазол и др.), проводится плазмаферез. В случае необходимости хирургического оперативного вмешательства первоначально в эутиреоидном состоянии осуществляется струмэктомия, а потом, при наличии показаний, – спленэктомия.

При вторичных аутоиммунных тромбоцитопениях, сопровождающих ревматические заболевания, тактика лечения практически не отличается от таковой, используемой при обычных вариантах ИТП (назначается преднизолон, по определенным показаниям проводится спленэктомия и т.д.). В лечении антифосфолипидного синдрома для терапии тромбоцитарных осложнений применяются также низкомолекулярный или нефракционированный гепарин, ацетилсалициловая кислота, плазмаферезы.

При иммунных тромбоцитопениях плода ведется наблюдение, так как через 1-2 нед. уровень тромбоцитов обычно спонтанно нормализуется. Однако при тяжелом геморрагическом синдроме возможно использование стероидных гормонов и редко – больному ребенку проводится обменное переливание крови. Из-за наличия в молоке роженицы большого количества антител запрещено кормление новорожденного грудью страдающей ИТП матери.

Тромбоцитопении потребления неиммунной природы

К этой группе заболеваний относят тромбоцитопении, чаще всего вызванные повышенным потреблением тромбоцитов в результате внутрисосудистого тромбообразования (за исключением некоторых наследственных тромбоцитопений/тромбоцитопатий, сопровождающихся ускоренным выведением тромбоцитов из кровотока в результате модификации их поверхности). Снижение содержания тромбоцитов в кровотоке по этому механизму наблюдается при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП) и гемолитическом уремическом синдроме, массивных тромбозах и редких формах наследственных тромбоцитопений, связанных с повышенной склонностью к внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. По-видимому, потребление тромбоцитов в результате внутрисосудистых тромбозов может также вносить свой вклад в развитие тромбоцитопении при антифосфолипидном синдроме и некоторых случаях иммунной тромбоцитопении, сопровождающейся активацией тромбоцитов.

Тромбоцитопения при остром ДВС-синдроме развивается в результате потребления кровяных пластинок в множественные диссеминированные микротромбы. Поэтому глубина тромбоцитопении в известной степени отражает тяжесть диссеминированного тромботического процесса. Хотя необходимо отметить тот факт, что не при всех вариантах ДВС-синдрома развивается тромбоцитопения. Это необходимо учитывать в тех случаях, когда при достаточном уровне тромбоцитов в крови у пациента все же наблюдается выраженный геморрагический синдром микроциркуляторно-гематомного типа.

Надо отметить, что кровоточивость при остром ДВС-синдроме носит сложный, многофакторный характер. Одной из причин ее возникновения может являться приобретенная тромбоцитопатия, развивающаяся в результате повторного попадания в кровоток тромбоцитов, уже принимавших участие в тромбообразовании и, в связи с этим, функционально малоактивных. Поэтому для выработки и тактики трансфузионной терапии при ДВС-синдроме нередко необходимо исследовать агрегационные функции тромбоцитов с такими агонистами, как ристоцетин, АДФ, коллаген. Дополнительную информацию о состоянии у больного циркулирующих тромбоцитов может дать исследование морфологии тромбоцитов при помощи световой микроскопии: выявляются дегенеративные формы тромбоцитов, множественные агрегаты.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) представляет собой достаточно редкую патологию, которая характеризуется диссеминированным тромбообразованием в артериальном микрососудистом русле. В состав тромбов входят преимущественно тромбоциты и мало фибрина, что указывает на тромбоцитарный генез тромбоза и вторичный характер активации коагуляционного каскада.

Основой патогенеза ИТП является поражение эндотелиальных клеток сосудистой стенки и появление в кровотоке необычно крупных мультимеров фактора Виллебранда, которые в условиях артериального кровотока (высокие скорости сдвига) могут стимулировать агрегацию тромбоцитов и последующее тромбообразование. Поражение эндотелия может быть вызвано бактериальными эндотоксинами, антителами, иммунными комплексами и другими причинами. Выброс при поражении эндотелия полимерных форм фактора Виллебранда обусловлен дефицитом или снижением у этих больных функциональной активности специальной протеазы, расщепляющей подобные полимеры (которые образуются в процессе синтеза фактора Виллебранда) на более мелкие мультимеры [11]. При семейной форме ТТП дефицит этой протеазы, по-видимому, имеет генетический характер. При более распространенной несемейной форме ТТП у больного обнаруживается ингибитор протеазы антигеновой природы.

В симптомокомплекс, наблюдающийся при ТТП, входят: выраженная тромбоцитопения; анемия и гемоллиз с фрагментацией эритроцитов (по-видимому, механической природы); нарушения мозгового кровообращения с формированием энцефалопатии; распространенная полинейропатия; почечная дисфункция; иногда – развитие некрозов кожных покровов в связи с нарушением микроциркуляции. Характерным лабораторным диагностическим признаком ТТП является наличие в крови крупных полимеров фактора Виллебранда. Тромбоцитопения протекает на фоне нормального или повышенного содержания мегакарицитов в костном мозге, что является типичным признаком тромбоцитопении потребления.

Генез тромбоцитопении при гемолитико-уремическом синдроме сегодня рассматривается с тех же позиций, что и при тромботической тромбоцитопенической пурпуре. Считается, что при ТТП более выражена неврологическая, а при гемолитическом уремическом синдроме – почечная дисфункция. Кроме того, гемолитико-уремическим синдромом чаще страдают дети, чем взрослые. Глубина тромбоцитопении при гемолитико-уремическом синдроме менее выражена, чем при ТТП.

Массивные тромбозы нередко протекают с выраженной тромбоцитопенией. Развитие таких тромбозов может быть результатом политравмы, длительных ортопедических операций, синдрома массивных трансфузий, паранеопластических реакций, а иногда – как закономерный исход гиперкоагуляционного синдрома или гематогенного тромбофилического состояния. Тромбоцитопения в этих случаях носит отчетливо преходящий характер. При этом на фоне тромбоцитопении часто наблюдается клинично-инструментальная симптоматика тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Тромбоцитопения при массивных тромбозах, как правило, неглубокая (число тромбоцитов составляет 90000-130000 в мкл) и регрессирует достаточно быстро при проведении адекватной терапии.

При остром ДВС-синдроме проводится терапия основного заболевания, приведшего к развитию диссеминированного свертывания крови. Показанием для трансфузий тромбоцитарной массы является активный геморрагический синдром микроциркуляторно-гематомного типа, протекающий на фоне глубокой тромбоцитопении и/или выраженной тромбоцитопатии. Однократно, реже повторно, вводится 4-6 доз (3-4 млрд клеток) тромбоцитарной массы, полученной предпочтительно от одного донора. Важнейшим способом терапии острого ДВС-синдрома являются трансфузии больших объемов свежезамороженной плазмы (однократно струйно вводится до 1,0-1,5 л, при необходимости трансфузии повторяются).

При лечении ТТП основное значение имеют повторные трансфузии больших объемов свежезамороженной плазмы в сочетании с плазмаферезами. При аутоиммунном варианте ТТП назначаются стероидные гормоны, цитостатики (винкристин, циклофосфамид), иногда осуществляется спленэктомия. Повышение числа тромбоцитов в крови в период терапии является маркером достижения ремиссии заболевания. В лечении ТТП трансфузии тромбоцитарной массы не эффективны и не применяются. При гемолитико-уремическом синдроме принципы терапии те же, что и при аутоиммунном варианте ТТП. Дополнительно проводится антибиотическая деконтаминация кишечника, по поводу острой почечной недостаточности по показаниям осуществляется гемодиализ и/или гемофильтрация.

Тромбоцитопения разведения при массивных кровотечениях

Тромбоцитопения разведения развивается после массивных кровотечений при возмещении кровопо-

тери эритроцитарной массой, плазмой и другими растворами. Тромбоцитопения при кровопотерях носит умеренный характер и исчезает вскоре после остановки кровотечения.

Тромбоцитопения распределения при спленомегалии

Известно, что в норме циркулирующие в крови тромбоциты составляют приблизительно 70% от их общего числа, а 30% депонируются в селезенке [3,4]. При выраженной спленомегалии это соотношение может меняться и в увеличенной селезенке может секвестрироваться до 80-90% тромбоцитов. Так как для регуляции тромбоцитопоза важна не концентрация тромбоцитов в кровотоке, а общая масса тромбоцитов, то подобное перераспределение приведет к циркуляторной тромбоцитопении. Таким образом, сочетание тромбоцитопении с увеличением селезенки (при отсутствии костномозговых патологий), скорее всего, указывает на тромбоцитопению распределения. Важно отметить, что иммунная тромбоцитопения обычно протекает при нормальном размере селезенки.

Наследственные тромбоцитопении

Наследственные тромбоцитопении [19] представляют собой редкие заболевания, которые по патогенетическому признаку можно разделить на две группы. К первой группе относятся наследственные аномалии созревания и/или продукции тромбоцитов. Большая их часть ассоциирована с нарушениями функции тромбоцитов, и поэтому эти заболевания чаще определяют как наследственные тромбоцитопатии [3]. Кроме того, тромбоцитопения наследственного характера может наблюдаться при генетических аномалиях фактора Виллебранда, проявлением которых является его повышенная реактивность по отношению к тромбоцитам и, в связи с этим, склонность к внутрисосудистой агрегации кровяных пластинок и их повышенному потреблению. Список наследственных патологий, одним из признаков которых является тромбоцитопения, приведен в таблице 6.

1. Аномалии тромбоцитов
1.1. Генетическая макротромбоцитопатия
1.2. Синдром Бернара Сулье
1.3. Синдром Аахуса
1.4. Болезнь Виллебранда тромбоцитарного типа
1.5. Синдром серых тромбоцитов
1.6. Синдром Вискотта Олдрича
1.7. TAP-синдром
1.8. Синдром Чедиака-Хидаси
1.9. Синдром Мея-Хегглина
1.10. Синдром Фехтнера
1.11. Монреальский синдром
2. Аномалии фактора Виллебранда
2.1. Болезнь Виллебранда типа IIВ
2.2. Семейные формы тромботической тромбоцитопенической пурпуры (аномалии ADAMTS 13)

Таблица 6. Наследственные тромбоцитопении.

Первая группа болезней связана с развитием тромбоцитопении по причине наследственных аномалий тромбоцитов.

Генетическая макротромбоцитопатия является единственной наследственной патологией, при которой тромбоцитопения не ассоциирована с какими-либо функциональными нарушениями тромбоцитов. Единственной качественной аномалией тромбоцитов является их увеличенный размер. Тип наследования этой патологии – аутосомно-доминантный. Тромбоцитопения носит умеренный характер (в основном более 50000 в мкл) и по механизму является, скорее всего, продуктивной, так как время жизни тромбоцитов (в тех случаях, когда оно измерялось) никогда не было укороченным, как при тромбоцитопениях потребления. Интересно, что генетическая макротромбоцитопения чаще ассоциирована с нормальным содержанием мегакариоцитов в костном мозге. Совокупность этих признаков предполагает, скорее всего, качественный дефект продукции/созревания тромбоцитов, косвенным признаком которого являются их морфологические изменения, в частности, увеличенный размер.

Синдром Бернара-Сулье является классической наследственной тромбоцитопенией, обусловленной генетическим дефицитом или сниженной функциональной активностью комплекса ГП Ib-IX-V тромбоцитов человека. Этот комплекс является рецептором фактора Виллебранда, и главным диагностическим критерием этой патологии служит отсутствие фактора Виллебранд-зависимой агрегации, индуцированной ристоцетином, при нормальном содержании и нормальной активности самого фактора Виллебранда. Диагноз может быть подтвержден с помощью биохимических или иммунохимических методов, позволяющих зарегистрировать дефицит ГП Ib-IX-V. Тромбоциты при этой патологии имеют увеличенные размеры, что также является одним из диагностических признаков. Тромбоцитопения обычно имеет умеренный характер. Известно, что ГП Ib является высокосиалированным белком, и в значительной степени именно этот гликопротеид определяет отрицательный заряд мембраны тромбоцитов [4,7]. Очевидно, что дефицит этого белка может приводить к изменению поверхностного заряда тромбоцитов и их ускоренному разрушению в ретикулоэндотелиальной системе селезенки и/или печени (известно, что обработка тромбоцитов ферментом нейраминидазой, отщепляющей от их поверхности сиаловые кислоты, приводит к укорочению времени их жизни в кровотоке). В соответствии с этой гипотезой у некоторых больных было зарегистрировано укорочение времени жизни тромбоцитов при инъекции им радиоизотопно-меченных аутологических тромбоцитов. Тем не менее, в некоторых случаях укорочения времени жизни тромбоцитов не наблюдалось и очевидно, что тромбоцитопения у этих больных имела продуктивный характер. Тип наследования синдрома Бернара-Сулье – аутосомно-рецессивный.

Синдром Аахуса представляет собой редкую, описанную лишь в нескольких работах наследственную патологию, главным характеристическим признаком которой является нарушение сиалирования ГП Ib. Тромбоциты крупные, их агрегационная активность – в пределах нормы. Тромбоцитопения имеет выраженный характер с геморрагическим синдромом и, по-видимому, обусловлена повышенным разрушением тромбоцитов вследствие сниженного содержания сиаловых кислот.

Синдром Виллебранда тромбоцитарного типа развивается в результате качественного наследственного дефекта ГП Ib, результатом которого является его повышенная реактивность по отношению к фактору Виллебранда. Эта патология может быть диагностирована по повышенной реактивности тромбоцитов больного в ответ на низкие дозы ристоцетина (повышенная фактор Виллебранд-зависимая агрегация) и низкому содержанию высокомолекулярных форм фактора Виллебранда в плазме крови (вследствие его взаимодействия с циркулирующими тромбоцитами). По-видимому, при этой патологии снижение числа тромбоцитов в кровотоке обусловлено их повышенной склонностью к внутрисосудистой агрегации, то есть тромбоцитопения является результатом их повышенного потребления. Характер наследования – аутосомно-доминантный.

Главным признаком *синдрома серых тромбоцитов* является отсутствие или резкое снижение количества тромбоцитарных α -гранул и их содержимого (фибриноген, тромбоспондин, тромбоцитарный фактор IV, β -тромбоглобулин и другие белки), что придает «серый вид» тромбоцитам при окраске по Романовскому. Естественно, что секреция из α -гранул также нарушена или отсутствует. Количество белка мембран α -гранул, P-селектина, может быть как нормальным, так и сниженным. Этот синдром характеризуется также крупным размером тромбоцитов, нарушенной агрегацией в ответ на коллаген и тромбин и умеренно выраженным диффузным фиброзом костного мозга с сохраненным мегакариоцитарным ростком (мегакариоцитов достаточное количество). Тромбоцитопения носит умеренный характер (число тромбоцитов в периферической крови – 80000-130000 в мкл) и, скорее всего, является следствием нарушения процесса созревания тромбоцитов, одними из признаков которого являются дефицит α -гранул и крупный размер тромбоцитов.

Синдром Вискотта-Олдрича. Наследование этого синдрома рецессивно ассоциировано с X-хромосомой, поэтому болеют только лица мужского пола. Для этого заболевания характерна выраженная тромбоцитопения, мелкий размер тромбоцитов (1-1,5 мк) и дефицит тромбоцитарных δ -гранул. В связи с дефицитом гранул и сниженной секрецией их содержимого наблюдаются характерные нарушения агрегации тромбоцитов (отсутствие второй волны АДФ-агрегации, сниженная агрегация на коллаген и др.). Кроме

дефектов тромбоцитов, эта патология ассоциирована также с нарушениями в других системах – отмечается экзема, дефицит клеточного (описан дефицит Т- или В-лимфоцитов) и гуморального (изолированная недостаточность иммуноглобулинов класса А, G или М) иммунитета, сочетающиеся с повышенной склонностью к инфекциям. Тромбоцитопения при синдроме Вискотта-Олдрича обусловлена, по крайней мере, частично, их повышенным разрушением, так как описаны случаи повышения числа тромбоцитов после спленэктомии. Однако морфологические изменения тромбоцитов – мелкий размер и дефицит плотных гранул – предполагают дефект их созревания и, соответственно, возможность количественного нарушения их продукции.

TAR-синдром (тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости) характеризуется выраженной тромбоцитопенией, дефицитом δ-гранул и врожденным отсутствием лучевой кости. Иногда эта патология сочетается с пороками сердца. В связи с дефицитом гранул характерны нарушения секреции и агрегации тромбоцитов. Наследуется TAR-синдром аутосомно рецессивно. Так как количество мегакариоцитов в костном мозге при этой патологии снижено, тромбоцитопения, очевидно, является продуктивной. Интересно, что тромбоцитопения, причем глубокая (до уровня 10000 в 1 мкл) проявляется в раннем возрасте, а затем количество тромбоцитов в кровотоке восстанавливается вплоть до нормальных значений. Впоследствии эпизоды тромбоцитопении могут наблюдаться на фоне вирусных инфекций.

При *синдроме Чедиака-Хидаси* тромбоцитопения также сочетается с дефицитом δ-гранул и соответствующими нарушениями секреции и агрегации тромбоцитов. Кроме того, наблюдается умеренный глазной и кожный альбинизм и иммунологические дисфункции, клинически выражающиеся в частых грибковых и бактериальных инфекциях. Наследуется это заболевание аутосомно-рецессивным путем. Патогенез тромбоцитопении не ясен, но в связи с дефицитом гранул предполагаются нарушения в процессе созревания тромбоцитов.

Синдром Мея-Хегглина проявляется в виде выраженной тромбоцитопении. Тромбоциты крупные, однако функциональных дефектов не обнаружено. Характерным признаком этой патологии является также наличие в нейтрофилах так называемых телец Деле. Крупный размер тромбоцитов предполагает нарушения процесса созревания и, соответственно, продуктивный тип тромбоцитопении. Характер наследования этого синдрома – аутосомно-доминантный.

При *синдроме Фехтнера* наблюдаются те же признаки, что и при синдроме Мея-Хегглина, однако в сочетании с глухотой, катарактой и нефропатией.

Монреальский синдром характеризуется умеренной тромбоцитопенией, крупными тромбоцитами, склонными к спонтанной агрегации, но несколько сниженной тромбин-индуцированной агрегацией. В тромбоцитах

выявляется снижение активности кальпаина (кальций-зависимая внутриклеточная протеаза), играющего важную роль в регуляции работы цитоскелета. Предполагается, что именно дефект в функционировании кальпаина является основой этой патологии. Патогенез тромбоцитопении не ясен, однако повышенная склонность к агрегации и нарушения цитоскелета позволяют предположить ускоренное потребление и/или разрушение тромбоцитов. Наследуется монреальский синдром аутосомно-доминантно.

Нужно отметить, что наследственные тромбоцитопатии не всегда сопровождаются тромбоцитопенией. Такие известные наследственные патологии тромбоцитов, как тромбастения Гланцманна (дефицит ГП IIb-IIIa), изолированный дефицит d-гранул, дефицит рецепторов коллагена (ГП Ia-IIIa и ГП VI) и некоторые другие протекают при нормальном содержании тромбоцитов.

Ко второй группе наследственных патологий, при которых наблюдается тромбоцитопения, относятся некоторые генетические аномалии фактора Виллебранда, которые выражаются в его повышенной реактивности по отношению к тромбоцитам и, соответственно, в повышении внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и, вследствие этого, в их повышенном потреблении.

Болезнь Виллебранда типа ПВ представляет собой редкую аномалию (<5% от общего числа больных с болезнью Виллебранда), характерной особенностью которой является качественный дефект фактора Виллебранда, функционально выражающийся в его повышенной реактивности по отношению к тромбоцитарному рецептору – ГП Ib. Следствием этого является склонность тромбоцитов к внутрисосудистой агрегации и их повышенное потребление. Болезнь наследуется аутосомно-доминантно.

Семейные формы тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Патогенез этого заболевания, также связанный с повышенной реактивностью фактора Виллебранда (полимерные формы), рассмотрен ранее.

Для диагностики всех форм наследственных тромбоцитопений безусловно необходимым является подробный анамнез заболевания с целью выяснения его наследственной природы. Важной является информация о времени начала заболевания (с детства или во взрослом возрасте) и семейный анамнез (наличие тромбоцитопении и геморрагического синдрома у родственников, возможные родственные связи родителей). Так как многие наследственные тромбоцитопении ассоциированы с морфологическими изменениями тромбоцитов (размер, отсутствие гранул и др.), важно не только подсчитать тромбоциты с помощью автоматического счетчика, но и исследовать их с помощью микроскопии. Для подтверждения диагноза тех форм наследственных тромбоцитопений, которые сочетаются с функциональными дефектами тромбоцитов, необходимо провести исследование агрегации,

индуцированной различными индукторами (АДФ, ристоцетин, коллаген, тромбин).

В лечении наследственных тромбоцитопений предлагается использовать следующие подходы. Больным не рекомендуется употребление продуктов питания, способных усилить проявления геморрагического синдрома (алкоголь; продукты, содержащие уксус). Среди рекомендуемых добавок можно предложить отвар крапивы как с профилактической целью, так и для купирования геморрагического синдрома. Отмечено также уменьшение геморрагий на фоне включения в диету орехов арахиса. При лечении других заболеваний необходимо по мере возможности ограничивать прием медикаментов, способных угнетать функции тромбоцитов, в первую очередь аспирина, парацетамола, индометацина и других препаратов, ингибирующих метаболизм арахидоновой кислоты. Опасно применение антикоагулянтов, в т.ч. гепарина, а также фибринолитиков.

Применяемая терапия должна быть направлена на предотвращение и борьбу с геморрагическим синдромом. Для купирования геморрагического синдрома рекомендуется применение этамзилата, адроксона в стандартных или высоких дозах, а также различных препаратов, обладающих антифибринолитической активностью (ϵ -аминокапроновой кислоты, аминокетилбензойной кислоты, транексамовой кислоты). У пациенток с обильными и длительными меноррагиями нередко используются комбинированные гормональные контрацептивы. Частые носовые кровотечения требуют активной местной терапии с использованием тампонады, ингибиторов фибринолиза и/или адроксона.

Глюкокортикоидные гормоны при наследственных тромбоцитопатиях, в т.ч. ассоциированных с наследственными тромбоцитопениями, не эффективны.

Однако появление в крови больных высоких титров аутоантител к тромбоцитам (обычно вследствие предшествующих переливаний тромбоцитов) требует применения преднизолона. С этой же целью возможно применение иммуноглобулинов для внутривенного введения. Спленэктомия для лечения наследственных тромбоцитопатий, протекающих с тромбоцитопенией, также неэффективна, а ее применение для борьбы с иммунными осложнениями достаточно рискованно из-за возможности тяжелых кровотечений в послеоперационном периоде. Однако при синдроме Вискотта-Олдрича было показано повышение уровня тромбоцитов в крови и снижение тяжести геморрагического синдрома в результате спленэктомии.

Кардинальным методом купирования острого тяжелого кровотечения при наследственных тромбоцитопатиях являются трансфузии адекватных доз тромбоцитарной массы. Необходимо помнить, что при тромбоцитопениях/тромбоцитопатиях с дефицитом тромбоцитарных мембранных белков переливание тромбоцитов неизбежно будет приводить к изоиммунизации и появлению в циркуляторном русле большого количества антител к тромбоцитам. Это заставляет прибегать к использованию тромбомассы только в крайних случаях, по жизненным показаниям. При других формах наследственных тромбоцитопений частота иммунизации в ответ на трансфузии тромбоцитарной массы существенно ниже, чем при патологиях мембранных гликопротеидов.

При торпидном течении наследственных тромбоцитопатий, тяжелом, плохо поддающемся терапевтической коррекции, геморрагическом синдроме возможно проведение аллогенной трансплантации костного мозга. Показана возможность выздоровления больных с синдромом Вискотта-Олдрича после успешных трансплантаций.

Литература:

- Анфимова О.М., Хаспекова С.Г., Масчан А.А., Мазуров А.В. Аутоантитела против тромбоцитов при тромбоцитопениях у детей. Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 1995; (12): 636-639.
- Анфимова О.М., Хаспекова С.Г., Власова И.В., Мазуров А.В. Определение антигенов антитромбоцитарных антител у больных с различными формами тромбоцитопении. Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 1998; 5: 596-600.
- Васильев С.А., Мазуров А.В. Классификация, основы диагностики и терапии наследственных тромбоцитопатий. Проблемы гематологии. 1997; 3: 23-38.
- Идельсон Л.И. Тромбоцитопении. В кн: Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М. 1988; 68-95.
- Коваль А.А., Мазуров А.В., Виноградов Д.В. и др. Определение антитромбоцитарных антител в сыворотке крови больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой иммуноферментным методом. Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 1989; 3: 327-329.
- Кузнецов А.И., Идельсон Л.И., Мазуров А.В. Определение антитромбоцитарных антител на поверхности тромбоцитов больных с различными формами иммунной тромбоцитопении прямым радиоиммунным методом. Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 1991; 6: 641-644.
- Мазур Э.М. Тромбоцитопении. В кн: Патология физиология крови. (Ред. Шиффман Ф.Дж). М., Петербург. 2000; 167-172.
- Мазуров А.В. Патогенез и лабораторная диагностика иммунных тромбоцитопений. Лаборатория. 1997; 3: 3-6.
- Семенова М.М., Семенов А.В., Хаспекова С.Г. и др. Иммуноферментный метод определения гликокалицина – фрагмента гликопротеида Ib тромбоцитов. Оценка оборота тромбоцитов в кровотоке и дифференциальная диагностика тромбоцитопений. Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 1999; 10: 476-479.
- Beer J.H., Buchi L., Steiner B. Glycocalicin: a new assay – the normal plasma levels and its potential usefulness in selected diseases. Blood. 1994; 83: 691-702.
- Furlan M., Lammle B. Von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. Thrombosis and Haemostasis. 1999; 82: 592-600.
- Galli M., Finazzi G., Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. Br. J. Haematology. 1996; 93: 1-5.
- Imbach P. Immune thrombocytopenia in children: the immune character of destructive thrombocytopenia and treatment of bleeding. Seminars in thrombosis and haemostasis. 1995; 21: 305-312.
- Kaplan C., Dehan M., Tchernia G. Fetal and neonatal thrombocytopenia. Platelets. 1992; 3: 61-67.
- Kunicki T., Newman P.J. The molecular immunology of human platelet proteins. Blood. 80: 1386-1404.
- Kuznetsov A.I., Ivanov A.L., Idelson L.I., Mazurov A.V. Different mechanisms of thrombocytopenia in patients with lymphoproliferative disorders. Eur. J. Haematol. 1992; 49: 113-118.
- Lichtin A. The ITP guideline: what, why and

whom? *Blood*. 1996; 88: 1-40.

18. McMillan R. Clinical role of antiplatelet antibody assays. *Seminars in thrombosis and haemostasis*. 1995; 21: 37-45.

19. Najen Y., Lecomte T. Hereditary thrombocytopenias in childhood. *Seminars in thrombosis and haemostasis*. 1995; 21: 294-304.

20. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinico-pathologic syndrome. *Thrombosis and haemostasis*. 1999; 82: 439-447.

References:

- Anfimova O.M., Khaspekova S.G., Maschan A.A., Mazurov A.V. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 1995; (12): 636-639.
- Anfimova O.M., Khaspekova S.G., Vlasova I.V., Mazurov A.V. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 1998; 5: 596-600.
- Vasil'ev S.A., Mazurov A.V. *Problemy gematologii*. 1997; 3: 23-38.
- Idel'son L.I. Trombotsitopenii. Thrombocytopenia. In the book: Barkagan ZS Hemorrhagic diseases and syndromes [V kn: Barkagan Z.S. *Gemorragicheskie zabolevaniya i sindromy*]. Moscow. 1988; 68-95.
- Koval' A.A., Mazurov A.V., Vinogradov D.V. i dr. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 1989; 3: 327-329.
- Kuznetsov A.I., Idel'son L.I., Mazurov A.V. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 1991; 6: 641-644.
- Mazur E.M. Thrombocytopenia. In the book: The pathophysiology of blood. (Ed. Schiffman F.Dzh) [*Trombotsitopenii. V kn: Patofiziologiya krovi. (Red. Schiffman F.Dzh)*]. Moscow, St. Petersburg. 2000; 167-172.
- Mazurov A.V. *Laboratoriya*. 1997; 3: 3-6.
- Semenova M.M., Semenov A.V., Khaspekova S.G. i dr. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 1999; 10: 476-479.
- Beer J.H., Buchi L., Steiner B. Glycocalicin: a new assay – the normal plasma levels and its potential usefulness in selected diseases. *Blood*. 1994; 83: 691-702.
- Furlan M., Lammle B. Von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thrombosis and Haemostasis*. 1999; 82: 592-600.
- Galli M., Finazzi G., Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Br. J. Haematology*. 1996; 93: 1-5.
- Imbach P. Immune thrombocytopenia in children: the immune character of destructive thrombocytopenia and treatment of bleeding. *Seminars in thrombosis and haemostasis*. 1995; 21: 305-312.
- Kaplan C., Dehan M., Tchernia G. Fetal and neonatal thrombocytopenia. *Platelets*. 1992; 3: 61-67.
- Kunicki T., Newman P.J. The molecular immunology of human platelet proteins. *Blood*. 80: 1386-1404.
- Kuznetsov A.I., Ivanov A.L., Idelson L.I., Mazurov A.V. Different mechanisms of thrombocytopenia in patients with lymphoproliferative disorders. *Eur. J. Haematol.* 1992; 49: 113-118.
- Lichtin A. The ITP guideline: what, why and whom? *Blood*. 1996; 88: 1-40.
- McMillan R. Clinical role of antiplatelet antibody assays. *Seminars in thrombosis and haemostasis*. 1995; 21: 37-45.
- Najen Y., Lecomte T. Hereditary thrombocytopenias in childhood. *Seminars in thrombosis and haemostasis*. 1995; 21: 294-304.
- Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinico-pathologic syndrome. *Thrombosis and haemostasis*. 1999; 82: 439-447.

THROMBOCYTOPENIAS

Vasiliev S.A.¹, Vinogradov V.L.¹, Mazurov A.V.², Markova M.L.¹

¹ Hematology Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

² Cardiology Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

Abstract: pathogenesis, differential diagnostics and treatment strategies of different types of thrombocytopenias are reviewed. Two major mechanisms responsible for development thrombocytopenia might be distinguished – decreased production and increased consumption of platelets. Decline of platelet production due to the depression of megakaryocytes (productive thrombocytopenia) is usually associated with aplastic anemia, different forms of leukemia and myelodysplasia, or cytostatic therapy. Increased consumption might be induced by auto- and/or alloantibodies which bind to platelets and stimulate their rapid removal by the reticuloendothelial system of spleen and liver (idiopathic thrombocytopenic purpura, drug-induced thrombocytopenia, neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura and other forms of immune thrombocytopenia). Enhanced consumption of platelets due to the intravascular thrombosis leads to the thrombocytopenia (consumptive nonimmune thrombocytopenia) in disseminated intravascular coagulation syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. Hereditary forms of thrombocytopenia are caused by congenital defects of platelet production and/or maturation and anomalies of von Willebrand factor. Many of them are also associated with the impaired platelet morphology and function. Defective platelet production is considered as a cause of low platelet count in the majority of hereditary thrombocytopenias (pure familial thrombocytopenia, TAR syndrome, and others) but in some of them the increased consumption has been detected or proposed (Wiscott-Aldrich syndrome, platelet type and type IIb von Willebrand disease, Bernard-Soulier syndrome). Laboratory methods used for the differential diagnostics of thrombocytopenias include: determination of platelet count by automatic counting and microscopy, analysis of megakaryocytes in the bone marrow, investigation of platelet morphology and function, detection of platelet autoantibodies and analysis of target antigens, determination of platelet life span and turnover. Different strategies (among them platelet transfusion, immunosuppressive and cytostatic therapy, antithrombotic therapy, splenectomy and others) are recommended for the treatment of productive, consumptive (immune and nonimmune forms) and hereditary thrombocytopenias.

Key words: thrombocytopenias, platelets, megakaryocytes, haemorrhagic syndrome, idiopathic thrombocytopenic purpura, autoantibodies, platelet antigens.