

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра клинической гематологии и трансфузиологии

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Минск, БелМАПО

2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра клинической гематологии и трансфузиологии

**ТРОМБОЦИТОПЕНИИ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано Учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО

2023

УДК 616.155.294(075.9)

ББК 54.11я78

Т 72

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 8 от 30.09.2022

Авторы:

Искров И.А., заведующий кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии БелМАПО, к.м.н., доцент

Гольдинберг Б.М., заведующий отделением организации производственной и клинической трансфузиологии УЗ «б-я городская клиническая больница» г. Минска, к.м.н.

Кабеева Е.Н., доцент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии БелМАПО, к.м.н., доцент

Цвирко Д.Г., доцент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии БелМАПО, к.м.н., доцент

Рецензенты:

Усс А.Л., заместитель директора по гематологии ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», руководитель республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор
2-я кафедра внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Т 72 **Тромбоцитопении** в клинической практике : учеб.-метод. пособие / И. А. Искров [и др.]. — Минск : БелМАПО, 2023. – 99 с.
ISBN 978-985-584-800-5

В представленном учебно-методическом пособии представлены фундаментальные представления о тромбоцитах и понимании их функционирования.

Содержание пособия изложено в виде обзора современных взглядов на такой разноплановый признак как тромбоцитопению, сопровождающего ряд состояний и заболеваний, их этиологию, патогенез, клинику, лечение и профилактику.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности: «Гематология», «Акушерства и гинекология», «Хирургия», «Анестезиология и реаниматология», повышения квалификации врачей-гематологов, врачей-анестезиологов-реаниматологов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-хирургов, врачей-трансфузиологов и других врачей-специалистов.

УДК 616.155.294(075.9)

ББК 54.11я78

ISBN 978-985-584-800-5

© Искров И. А. [и др.], 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

Сокращения

- АДФ – аденозиндифосфат
ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ГКС – глюкокортикостероиды
ГП – гликопротеин
ИТП – иммунная тромбоцитопения
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ОАК – общий анализ
РИА – радиоиммунологический анализ
СКВ – системная красная волчанка
ТМА – тромботическая микроангиопатия
ПТ-РТПХ – посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина»
ЭДТА – этилендиаминтетраацетат
НСV – Hepatitis C virus
HELLP: H – hemolysis (гемолиз); EL – elevated liver enzymes (повышенный уровень печеночных ферментов); LP – low platelets (снижение уровня тромбоцитов – тромбоцитопения)
HLA – Human Leukocyte Antigens
HPA – Human Platelets Antigens

Введение

Нормальное содержание тромбоцитов в периферической крови имеет довольно широкий референсный интервал и лежит в пределах от 150 до $450 \times 10^9/\text{л}$. Эти значения могут варьировать в зависимости от возраста и пола. Тромбоцитопения является наиболее частой причиной повышенной кровоточивости у взрослых и детей. Традиционно при выявлении у пациента тромбоцитопении лечащий врач обращается за консультацией к специалисту-гематологу.

Вместе с тем, к настоящему моменту накоплено большое количество данных, свидетельствующих о снижении числа тромбоцитов при различных патологических состояниях, выходящих за пределы сферы гематологии. Этим объясняется необходимость более широкого обсуждения данной проблематики среди врачей различных клинических специальностей.

Нарушения тромбоцитарного гемостаза, как при количественных, так и при качественных функциональных изменениях тромбоцитов, клинически проявляются в виде геморрагического синдрома микроциркуляторного типа, при котором повышается кровоточивость в первую очередь мелких артериальных сосудов. Появляются синяки, петехии, носовые и десневые кровотечения, меноррагии, возможны кровоизлияния в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта.

Тромбоциты, а точнее кровяные пластинки, несмотря на пристальные клинические и биологические исследования, по-прежнему таят в себе много загадок. Поэтому мы поставили цель кратко поделиться с практикующими врачами фундаментальными представлениями о тромбоцитах и рассказать о последних достижениях в понимании их функционирования, сделав акцент на тромбоцитопению как патологическое состояние.

ГЛАВА 1

Функции тромбоцитов: термины, определения, основные характеристики

1.1. Основные функции тромбоцитов

В месте повреждения кровеносного сосуда для выживания очень важен эффективный и быстрый механизм остановки кровотечения, получивший название гемостаз.

Термин «гемостаз» охватывает процессы, которые предотвращают кровотечение, когда кровеносный сосуд поврежден, и в тоже время поддерживают кровь в сосудах в жидком состоянии.

В последние годы существенное значение в системе гемостаза придается тромбоцитам.

Участие тромбоцитов в гемостазе обеспечивается следующими основными их функциями:

- ангиотрофической и эндотелиоподдерживающей – способностью тромбоцитов поддерживать нормальную структуру и функцию микрососудов, их устойчивость к повреждающим воздействиям, стабилизацию проницаемости;

- способностью поддерживать спазм поврежденных сосудов за счет секреции, высвобождения vasoактивных веществ (адреналина, норадреналина, серотонина) и другими;

- способностью закупоривать поврежденные сосуды в процессе образования первичной тромбоцитарной пробки (тромба), формирующейся в процессе адгезии и агрегации;

- за счет концентрационно-транспортной функции, то есть способности сорбировать на своей поверхности и транспортировать плазменные факторы свертывания крови.

Современная клеточная теория гемостаза уделяет внимание не только происходящему во время коагуляции взаимодействию плазменных факторов свертывания крови, но и учитывает вклад тромбоцитов в процессы коагуляции [1]. Тромбоциты образуются при фрагментации цитоплазмы мегакариоцитов– огромных полиплоидных костномозговых клеток, возникающих посредством эндомитоза. При этом происходит 3-5 циклов удвоения хромосом без деления цитоплазмы (рис.1).

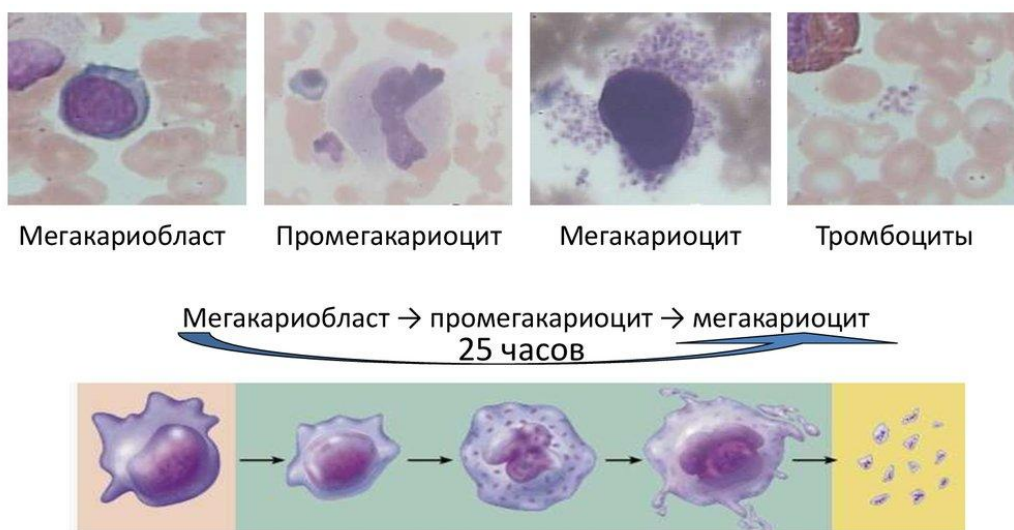


Рис. 1. Образование тромбоцитов в костном мозге

Стимуляция образования мегакариоцитов происходит под влиянием гормона тромбопоэтина, известного также как фактор роста и развития мегакариоцитов. Он синтезируется в основном в печени, в меньшей степени – в почках и поперечнополосатой мускулатуре.

Наиболее важным свойством клоногенных стромальных клеток-предшественников является их способность переносить специфическое микроокружение. При активации фактора стромальных клеток 1 альфа (SDF-1 α) происходит димеризация, взаимодействие с G α i (α -субъединицей ингибиторного белка G), фосфорилирование JAK2/JAK3 (Янус-киназа) и протеаза STAT5 – активатор транскрипции 5. SDF-1 конститутивно экспрессируется стромальными клетками костного мозга и присутствует во многих других тканях (рис.2).

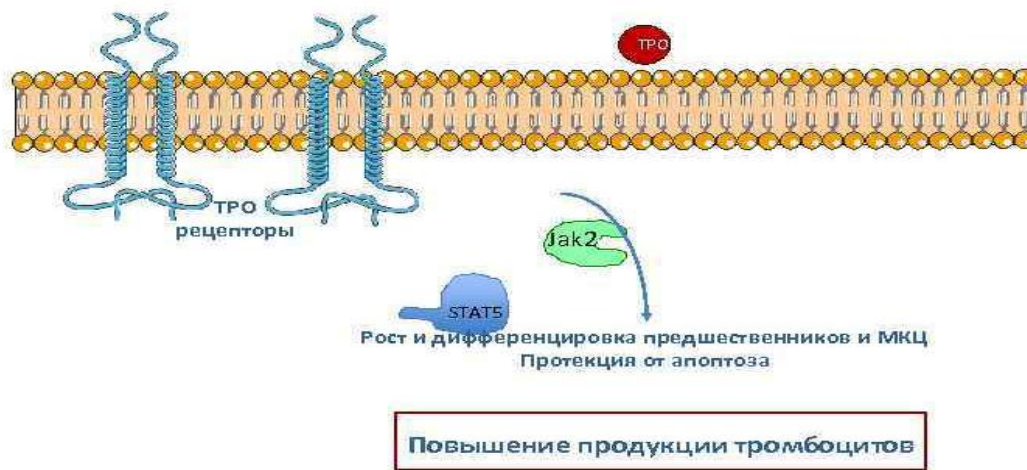


Рис. 2. Влияние тромбопоэтина и фактора стромальных клеток 1 альфа на тромбоцитопоэз (TPO – тромбопоэтин; Jak 2– Янус-киназа; STAT5 – активатор транскрипции 5)

Регуляция его действия с помощью отрицательной обратной связи отлична от таковой для большинства гормонов: эффектор непосредственно регулирует гормон. Тромбопоэтин связывается с *mpl* (CD 110) рецептором на поверхности тромбоцитов и уничтожается. Таким образом уменьшается воздействие гормона на мегакариоциты. Следовательно, повышение и понижение концентрации тромбоцитов регулирует уровень тромбопоэтина. Низкий уровень тромбоцитов приводит к увеличению воздействия тромбопоэтина на недифференцированные клетки костного мозга; приводит к дифференцировке и дальнейшему развитию этих клеток. С другой стороны, высокая концентрация тромбоцитов приводит к ингибированию этого воздействия.

Созревание тромбоцитов продолжается 8 дней. После выхода из костного мозга примерно треть тромбоцитов секвестрируется в селезенке, а оставшиеся две трети циркулируют в кровотоке.

Снижение количества или недостаточность функций тромбоцитов ведет к кровоточивости, а их избыточность – к тромбозу.

В физиологических условиях количество тромбоцитов может снижаться во время менструации, беременности, обильного приема жидкостей.

У некоторых пациентов может наблюдаться спонтанная агрегация тромбоцитов или так называемая ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения. У таких лиц точный подсчет числа тромбоцитов может быть осуществлен при взятии крови с цитратом в качестве антикоагулянта. Агрегация тромбоцитов может быть и с другими реагентами, такими, как гепарин или цитрат. Эти антикоагулянты также могут приводить к структурным изменениям клеток. Многие исследователи предлагают использовать только один стандартный антикоагулянт – К ЭДТА в концентрации 1,5-2,2 мг на 1 мл крови. Однако и это не спасает от появления артефактов. При наличии аутоантител к тромбоцитам ЭДТА индуцирует агрегацию тромбоцитов, что проявляется псевдотромбоцитопенией [2].

Тромбоцитопении – это группа заболеваний и синдромов, объединенных общим признаком: наличием геморрагического синдрома, развивающегося в результате снижения числа кровяных пластинок в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения может выступать в качестве самостоятельного заболевания (первичная) либо симптома других болезней (вторичная).

Тромбоцитопения – патологическое состояние, характеризующееся снижением числа тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$.

В табл.1 представлены референсные значения количества тромбоцитов человека в зависимости от возраста.

Таблица 1. Референсные значения количества тромбоцитов у детей в зависимости от их возраста

Возраст	Референсные значения
Младше 10 дней	99 - $421 \times 10^9/\text{л}$
10 дней – 1 месяц	50 - $400 \times 10^9/\text{л}$
1-6 месяцев	180 - $400 \times 10^9/\text{л}$
6 месяцев – 1 год	160 - $390 \times 10^9/\text{л}$
1-5 лет	150 - $400 \times 10^9/\text{л}$
5-10 лет	180 - $450 \times 10^9/\text{л}$
10-15 лет	150 - $450 \times 10^9/\text{л}$
Старше 15 лет	150 – $450 \times 10^9/\text{л}$

У взрослых пациентов нормальное число тромбоцитов колеблется в пределах от 150000 до 450000 в 1 мкл крови ($150-450 \times 10^9/\text{л}$) [3], тромбоцитопению считают латентной при числе тромбоцитов от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$. Если их становится меньше 20000 в 1 мкл ($20 \times 10^9/\text{л}$), это может приводить к спонтанным кровотечениям и угрожать жизни человека. Снижение тромбоцитов до уровня менее 5000 в 1 мкл ($5 \times 10^9/\text{л}$) с высокой вероятностью приведет к угрожающим жизни пациента кровотечениям.

Продолжительность жизни тромбоцитов человека колеблется от 8 до 12 дней, в среднем $9,5 \pm 0,6$ дня [4]. Стареющие тромбоциты удаляются из кровообращения макрофагами моноцитарно-макрофагальной клеточной системы (ретикулоэндотелиальной системы) печени, селезенки и, в меньшей степени, костного мозга и легких.

Существуют также доказательства фиксированной потребности тромбоцитов, необходимой для поддержания целостности сосудов. 82% оборота тромбоцитов у нормальных людей происходит из-за старения, а 18% (≈ 7100 тромбоцитов/мкл/день) связано с фиксированной потребностью. Фиксированное требование становится все более важным компонентом удаления тромбоцитов по мере ухудшения тромбоцитопении из-за гипоплазии костного мозга.

Таким образом, продолжительность жизни тромбоцитов напрямую коррелирует с количеством тромбоцитов; ускоренное сокращение продолжительности жизни отмечается при снижении количества тромбоцитов ниже 50 000/мкл, но не обязательно связано с повышенной скоростью их разрушения.

1.2. Взаимоотношения тромбоцитов и гликокаликса в норме и при патологии

В норме на поверхности эндотелия кровеносных сосудов присутствует сложный многокомпонентный гелеобразный слой, называемый гликокаликсом, что переводится как «сладкая оболочка». Гликокаликс поддерживает гомеостаз сосудистой сети несколькими путями: контролирует проницаемость сосудов и тонус микрососудов; предотвращает микрососудистый тромбоз; регулирует адгезию тромбоцитов.

В неповрежденном состоянии гликокаликс служит барьером, препятствующим проницаемости сосудов, в частности, выступая отрицательно заряженным молекулярным ситом, ограничивающим трансвакулярное движение молекул более 70 кДа. Устанавливая трансвакулярный градиент альбумина, интактный гликокаликс регулирует поток трансвакулярной жидкости в соответствии с так называемым пересмотренным уравнением Старлинга [5]. Кроме того, гликокаликс

воспринимает силу давления жидкости и передает эти сигналы эндотелиальным клеткам, инициируя опосредованную оксидом азота вазодилатацию. Гликокаликс оказывает антикоагулянтное и антиадгезивное действие на поверхность эндотелиальных клеток. Он также защищает эндотелиальные клетки от окислительного стресса.

Эндотелиальные клетки из разных сосудистых русел (органоспецифических) и сосудистых локализаций (артериол, капилляров и венул) имеют разные по составу гликокаликсы.

Жидкостная реанимация является неотъемлемой частью терапии угрожающих жизни состояний, но сверхагрессивные методы лечения, приводящие к гиперволемии, могут усиливать разрушение гликокаликса при этом введение свежзамороженной плазмы и альбумина может ослабить его повреждение.

При сепсисе гликокаликс разрушается и не может выполнять свои нормальные функции, что приводит к повышенной проницаемости сосудов, отеку тканей, усиленной адгезии лейкоцитов, агрегации тромбоцитов и нарушенной вазодилатации [6] что отражено на рис.3.

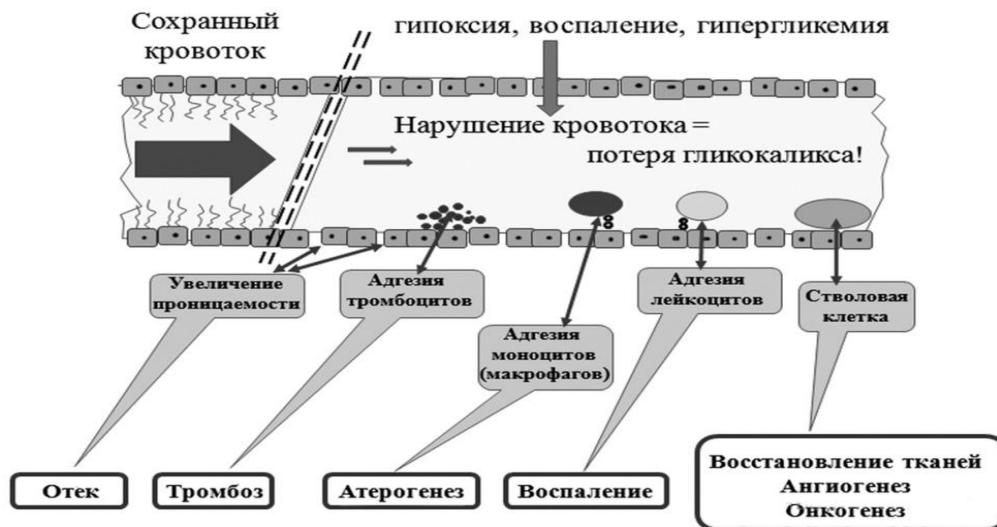


Рис.3. Последствия деструкции гликокаликса

Повреждение гликокаликса способствует образования петехиально-пятнистой сыпи, механизм появления которой следует рассматривать с позиций гемодинамики – раздела биофизики, изучающей текучесть и деформацию крови в сосудистой системе.

Так как у стенок кровеносных сосудов скорость кровотока меньше, чем в центре, а по закону Бернулли давление жидкости больше на периферии, то эритроциты скапливаются в центре потока, а ближе к стенкам располагаются последовательно плазма, тромбоциты и лейкоциты.

Еще одна особенность – это перемещение тромбоцитов в сосуде поперек потока крови. Если бы тромбоциты были равномерно распределены в кровотоке и спокойно бы двигались с ламинарным потоком вдоль сосуда (а при ранении – вдоль раны), то они не смогли бы подойти к месту повреждения, чтобы выполнить свою задачу в гемостазе. Таким образом, в кинетике тромбоцитов различают два пула: циркулирующий (67%) и пристеночный (33%).

Тромбоциты являются физиологическими «кормильцами» эндотелия и периодически смыкаются с эндотелиальными клетками для передачи им своего содержимого. Если эндотелиальные клетки лишаются тромбоцитарной «подкормки», они быстро подвергаются дистрофии и начинают пропускать через свою цитоплазму эритроциты *per diapedesin* (греч. «*dia*» – через, «*pedeo*» – скачу) – выход эритроцитов через стенки сосудов, не имеющих видимых повреждений. Встретив на своем пути ядро атрофированной эндотелиальной клетки, эритроцит либо отжимает его в сторону, либо ломает его надвое. Процесс диапедеза эритроцитов совершается в течение нескольких минут с большой энергией. Вышедшие из капилляров эритроциты образуют спонтанные мелкие кровоизлияния. Таким образом, кровоточивость при тромбоцитопении связана, как с повышенной ломкостью микрососудов, так и с их повышенной проницаемостью для эритроцитов [7].

ГЛАВА 2

Тромбоцитарный гемостаз в норме и при тромбоцитопении

В исходном, неактивированном виде, тромбоциты напоминают двояковыпуклые диски. Спектриновый цитоскелет и кольцо из тубулиновых микротрубочек придают оболочке тромбоцитов упругость. Благодаря своему маленькому размеру (2-4 микрона в диаметре) они свободно проходят через капилляры так, что их форма постоянна, в отличие от вынужденных протискиваться через капилляры предварительно уплощенных и вытянутых эритроцитов.

Способность к активации – быстрому и в большинстве случаев необратимому переходу в некое новое состояние – является главным качеством тромбоцита. Только при активации форма тромбоцита меняется, становясь в большинстве случаев амебовидной.

Стимулом активации может служить практически любое значительное возмущение окружающей среды, вплоть до простого механического

напряжения. Однако основными физиологическими активаторами тромбоцитов считаются:

- коллаген – главный белок внеклеточного матрикса;
- тромбин – сериновая протеиназа, центральный фермент плазменной системы свертывания;
- АДФ – адениновый нуклеотид, который выделяется из разрушенных клеток сосуда или секретируется плотными гранулами самих тромбоцитов;
- тромбоксан A_2 – липид из класса эйкозаноидов, синтезируемый и выделяемый тромбоцитами.

У тромбоцита нет ядра, а его внутренняя среда представляет собой сплошную «губку» из сети мембранных каналов, которая служит дополнительным источником мембранной поверхности при активации, и до 200 гранул.

Все структуры тромбоцита, имеющие строение гранул, называются грануломером, а все негранулярные компоненты цитоплазмы – гиаломером; на цитомембране расположены рецепторы для факторов свертывания крови. (рис.4).

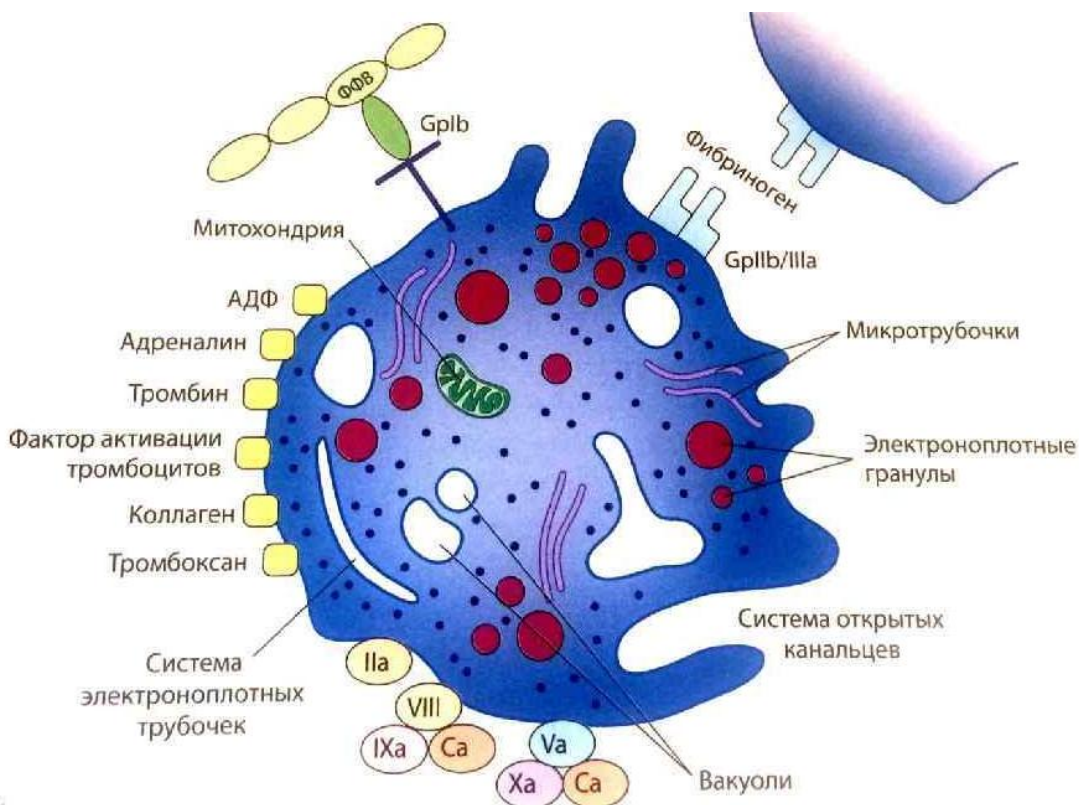


Рис. 4. Схема строения тромбоцита

Грануломер содержит митохондрии, частицы гликогена, отдельные рибосомы, единичные короткие цистерны гранулярной эндоплазматической сети, элементы комплекса Гольджи и гранулы нескольких типов [8]:

- α -гранулы I типа содержат: гликопротеины (фибронектин, фибриноген, фактор Виллебранда), белки, связывающие гепарин (фактор 4 тромбоцитов регулирует проницаемость сосудов, выход кальция из костей, хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, нейтрализует гепарин), β -тромбоглобулин; факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста β); факторы свертывания и тромбоспондин (тромбоспондин усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов; тромбопластин, фактор V, GMP-140 – белок семейства селектинов, рецептор адгезии). На внутренней поверхности мембраны имеются рецепторы для факторов свертывания крови;

- δ -гранулы (плотные гранулы, или тельца) – немногочисленные (до пяти) мембранные пузырьки диаметром 250-300 нм с плотным матриксом, который иногда располагается в них эксцентрично. Матрикс содержит АДФ, АТФ, Ca^{2+} , Mg^{2+} , пирогосфат, гистамин, серотонин. Последний не синтезируется тромбоцитами, а поглощается ими из крови;

- α -гранулы II типа или азурофильные гранулы – мелкие (диаметр 200-250 нм) пузырьки, содержащие ферменты (рассматриваются как лизосомы).

Плазмолемма тромбоцитов покрыта снаружи толстым (от 50 до 150-200 нм) слоем гликокаликса с высоким содержанием гликозаминогликанов и гликопротеинов. Она содержит многочисленные рецепторы, опосредующие действие веществ, активирующих и ингибирующих функции тромбоцитов, обуславливающие их прикрепление (адгезию) к эндотелию сосудов и агрегацию (склеивание друг с другом). Наиболее важными из них в функциональном отношении являются рецепторные гликопротеины I (субъединицы Ia, Ib, Ic), II (субъединицы IIa, IIb), III (субъединицы IIIa, IIIb), IV, V, рецепторы к АДФ, адреналину, тромбину, фактору Ха, фактору агрегации тромбоцитов, коллагену, которые обуславливают адгезивные и агрегационные функции тромбоцитов.

Первым шагом готовности тромбоцитов к адгезии (способности тромбоцитов прилипнуть к поврежденной интима сосуда) является вытеснение тромбоцитов к стенкам сосуда, осуществляемое эритроцитами. Красные клетки крови занимают почти половину ее объема, они на порядок превосходят тромбоциты как по концентрации, так и по массе. Столкновения эритроцитов, двигающихся с разными скоростями на разных линиях тока, между собой ведут к их перераспределению и концентрации у оси сосуда.

Многие детали этого процесса неясны, но подобные перераспределения наблюдались в суспензиях частиц самого разного типа, не только в крови.

Лёгкие и малочисленные тромбоциты оказываются постоянно вытесненными на периферию, что крайне удобно, так как именно там, около потенциальных мест повреждения, находится их «рабочее место». Таким образом, локальная концентрация тромбоцитов у стенки сосуда на порядок превышает среднюю по крови. Более того, даже у стенок сосуда тромбоциты постоянно терпят столкновения с эритроцитами, что ведет фактически к тому самому перемешиванию, которое необходимо для возникновения взаимодействия как с интимой сосудов (адгезия), так и между собой (агрегация). Благодаря таким столкновениям тромбоциты часто прижимаются к стенке, и, если там оказывается место повреждения, они могут к нему прикрепиться.

Помимо двух главных механизмов, для которых построены надежные теории, – вытеснения и постоянного толкания – сейчас обсуждаются и другие, но бесспорным является экспериментальный факт: присутствие эритроцитов больше чем в 10 раз увеличивает скорость роста тромбоцитарного агрегата на поврежденной поверхности сосуда [9].

Второй проблемой является необходимость быстрой и бережной остановки тромбоцита, оказавшегося у места повреждения или около растущего тромба. Чтобы принять участие в формировании гемостатической пробки или тромба, тромбоцит должен погасить свою немалую скорость. Для этого служит специальный рецептор на тромбоцитах, гликопротеин Ib и растворенный в крови фактор фон Виллебранда (рис. 5).

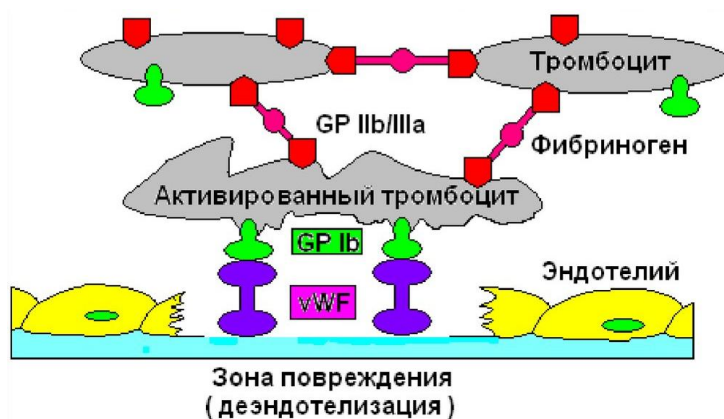


Рис.5. Адгезия и агрегация тромбоцитов

(в нижней части рисунка в зоне повреждения под действием коллагена и фактора Виллебранда – vWF– происходит активация тромбоцита; затем наступает адгезия (прилипание) тромбоцитов к эндотелию поврежденного сосуда; между волокнами коллагена и рецептором GPIb тромбоцитов образуются «мостики», между тромбоцитами – «мостики» посредством рецептора (интегрин) GPIIb/IIIa и фибриногена).

Фактор фон Виллебранда, циркулирующий в виде больших мульtimerов до 100 нанометров в диаметре, способен обратимо связываться с коллагеном и тромбоцитами в составе тромба, так что он быстро покрывает их. Проносящиеся мимо тромбоциты цепляются за фактор фон Виллебранда и начинают останавливаться. Если бы они связывали коллаген напрямую, то резкая их остановка привела бы их к разрушению, но слабо привязанный фактор фон Виллебранда может отсоединиться и вновь присоединиться к коллагену, так что тромбоциты способны достаточно быстро остановиться, проскользив всего несколько своих длин, как самолет, садящийся на брюхо [9].

Активация в таком подходе оказывается не первой, а последней стадией в формировании тромба. Обратимо связавшийся с местом повреждения тромбоцит может оторваться; однако активация способна его стабилизировать.

Тромбоциты первого слоя, севшие непосредственно на коллаген, непрочно садятся на фактор фон Виллебранда, а после активации надежно закрепляются через рецепторы-интегрины. Прикрепление следующих слоев тромбоцитов, т. е. собственно рост тромба, происходит аналогичным образом [9].

При тромбоцитопении происходит ряд изменений (рис.6).



Рис.6. Изменения в системе гемостаза при тромбоцитопении

ГЛАВА 3

Классификация тромбоцитопений

Классификация тромбоцитопений по степени тяжести по И.Н. Стуклову и соавт. [10] представлена в табл. 2.

Таблица 2. Классификация тромбоцитопений по степени тяжести

Степени тромбоцитопении по онкологическим критериям		Степени тромбоцитопении по гематологическим критериям	
grad 1	150-75x 10 ⁹ /л	легкая	100-50x 10 ⁹ /л
grad 2	75-50 x 10 ⁹ /л	средняя	50-20x 10 ⁹ /л
grad 4	50-25 x 10 ⁹ /л	тяжелая	<20x 10 ⁹ /л
grad 1	<25x 10 ⁹ /л	крайне тяжелая	<10x 10 ⁹ /л

Тромбоцитопении можно разделить на несколько патологических форм в зависимости от механизма их развития (табл.3)

Таблица 3. Классификация тромбоцитопений

Виды тромбоцитопений	Причины возникновения
Тромбоцитопении центрального генеза (гипопродуктивные)	Снижение продукции тромбоцитов в костном мозге
Тромбоцитопении потребления (разрушения) Неиммунные Иммунные	Потребление тромбоцитов повышено. Разрушение тромбоцитов повышено.
Тромбоцитопении распределения	Патологическое увеличение размеров селезенки (спленомегалия)
Наследственные тромбоцитопении	Частое сочетание гипопродуктивных тромбоцитопений с тромбоцитопатиями

ГЛАВА 4

Приобретенные тромбоцитопении центрального генеза (гипопродуктивные)

Для тромбоцитопений центрального генеза характерно ее проявление в виде симптома таких заболеваний как: миелодиспластический синдром, апластические анемии, разные формы острых и хронических лейкозов, лучевой болезни. Вызвана такая тромбоцитопения подавлением, истощением

или замещением мегакариоцитарного ростка костного мозга, что в свою очередь приводит к нехватке зрелых тромбоцитов в периферической крови.

Существуют так же наследственные, генетически детерминированные формы гипопродуктивных тромбоцитопений из числа органических заболеваний. У части пациентов с вышеописанными патологическими состояниями тромбоцитопения может усугубляться присоединением аутоиммунного механизма подавления тромбоцитопоэза и/или разрушения зрелых тромбоцитов (например, в результате неоднократных трансфузий тромбоцитных компонентов крови).

4.1. Тромбоцитопения при дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты

B_{12} и фолиеводефицитной (B_c) анемии связаны не столько с сочетанием этих факторов, сколько с общностью патогенеза. Это обусловлено тем, что механизм действия витамина B_{12} (цианкобаламина) на эритропоэз осуществляется через фолиевую кислоту (рис.7). Отсюда и изменения в кроветворной ткани костного мозга при их дефиците проявляются одинаково.

Запаса витамина B_{12} в организме человека хватает на 3-5 лет, депонирование фолиевой кислоты – до 4-х месяцев.

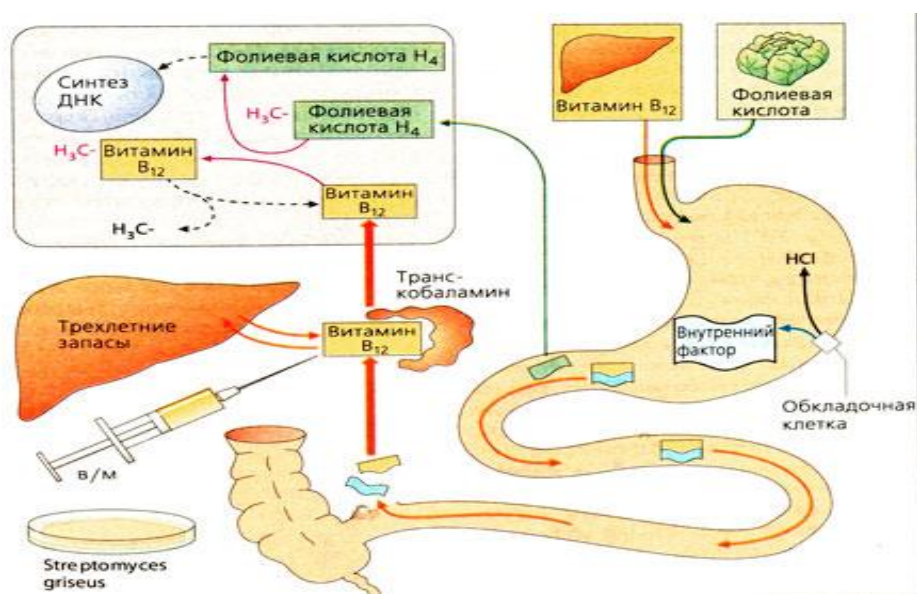


Рис.7. Механизм действия витамина B_{12} (цианкобаламина) и B_c (фолиевой кислоты) на эритропоэз

Причины дефицита витамина B_{12} (рис. 8):

- недостаток в пище (редко);
- сниженная продукция внутреннего фактора (пернициозная анемия, гастрэктомия);

- конкуренция за витамин В₁₂ в кишечнике (широкий лентец, синдром слепой кишки);

- сниженное всасывание в подвздошной кишке (резекция желудка, болезнь Крона);

- дефицит транскобаламина II (редко).

Причины дефицита витамина В_с (рис. 8):

- потребление только вареных овощей и консервированных фруктов;
- нарушение всасывания в тонком кишечнике;
- прием оральных контрацептивов, противосудорожных и снотворных препаратов;
- повышенная потребность (частая и многоплодная беременность, злокачественные новообразования);
- повышенная потеря (гемодиализ, цирроз печени, псориаз, почечная недостаточность).



Рис. 8. Патогенез дефицита витаминов В₁₂ и В_с на кроветворную ткань костного мозга

Пернициозная анемия – состояние, обусловленное дефицитом витамина В₁₂ на фоне недостаточной выработки внутреннего фактора Кастла у пациентов с атрофией слизистой оболочки желудка. В основном наблюдается у лиц старше 40 лет и преимущественно у блондинов.

Заболевание характеризуется цикличностью течения с периодами улучшения и ухудшения, особенно при отсутствии надлежащего лечения.

Клиническая картина болезни складывается из следующей триады нарушений):

- со стороны пищеварительного тракта (желудочно-кишечный синдром)
- со стороны нервной системы (периферической и центральной);
- со стороны кроветворной системы.

Обычно В₁₂-дефицитная анемия дебютирует анемическим синдромом (общая слабость, утомляемость, одышка при привычной физической нагрузке, сердцебиение), периферической нейропатией (парестезия, моторные и вестибулярные расстройства), трофические изменения на языке. При тромбоцитопении на коже и слизистых оболочках появляются геморрагии.

Особенности клинического анализа крови при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (рис.9):

- выраженная анемия;
- гиперхромия;
- макроцитоз (мегалоцитоз);
- снижение числа ретикулоцитов;
- тельца Жолли, кольца Кебота;
- гранулоцитопения с появлением как молодых, так и старых форм (гиперсегментация ядер нейтрофилов);
- тромбоцитопения;
- увеличение ЛДГ и непрямого билирубина;
- снижение уровня витамина В₁₂ в сыворотке (норма – 100-250 нг/мл) или снижение уровня фолиевой кислоты в сыворотке (норма – 5-15 нг/мл), снижение уровня фолиевой кислоты в эритроцитах (норма – 125-600 нг/мл);
- увеличение метималонной кислоты (норма–70-300нмоль/л) и гомоцистеина (норма–5000нмоль/мл);
- тест Шиллинга с радиоактивным витамином В₁₂ (концентрация витамина В₁₂ в моче <5%).

В миелограмме мегалобластический тип кроветворения.

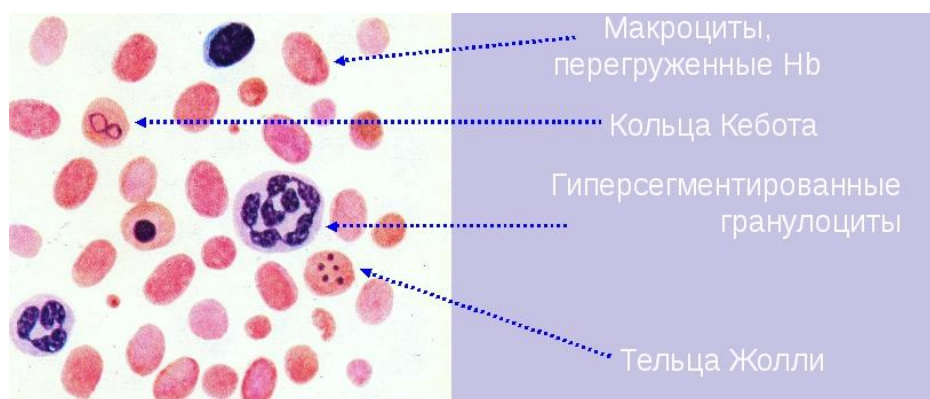


Рис. 9. Картина периферической крови при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты

Для лечения В₁₂-дефицитной анемии рекомендуются:

При наличии тяжелых неврологических симптомов предпочтительно начать парентеральное введение витамина В₁₂.

Парентеральное введение цианокобаламина 1000 мкг/сутки внутримышечно или внутривенно 1 раз в день в течение 1 недели, затем – по 500 мкг/сутки внутримышечно или внутривенно 1 раз в день в течение 30 дней либо до нормализации показателей крови.

Методами лечения пациентов с витамин-В₁₂-дефицитной анемией в амбулаторных и/или стационарных условиях являются:

введение лекарственного средства цианокобаламина 500 мкг/сутки в течение 30 дней до нормализации показателей уровня гемоглобина и (или) витамина В₁₂, после чего пациент переводится на поддерживающее лечение;

парентеральное введение цианокобаламина внутримышечно или внутривенно по 500-1000 мкг 1 раз в неделю в течение 2 месяцев, а затем 2 раза в месяц в течение 2 месяцев (поддерживающее лечение);

парентеральное введение цианокобаламина внутримышечно или внутривенно по 500 мкг 1 раз в месяц в течение двух-трех лет, при необходимости – пожизненно (пациентам с гастрэктомией, с удалением обширных участков тонкого кишечника, старческого возраста с атрофическим гастритом).

энтеральные прием препаратов витамина В₁₂: в начальной дозе 1-2 таблетки 1000 мкг 2 раза в сутки ежедневно в течение 4 недель, далее – поддерживающая терапия 1 таб. 1000 мкг 1 раз в сутки 2 недели.

При невозможности устранения причины дефицита витамина В₁₂ лечение назначается пожизненно.

Критериями эффективности лечения пациентов с витамин-В₁₂-дефицитной анемией являются:

ретикулоцитарный криз через 5-10 дней лечения (повышение ретикулоцитов более 3%);

нормализация показателей крови: гемоглобин >120 г/л у женщин, >130 г/л у мужчин, >110 г/л у беременных женщин, тромбоциты >150,0x10⁹/л, лейкоциты >4,0x10⁹/л;

снижение среднего объема эритроцита не менее, чем на 5 fl;

нормализация содержания витамина В₁₂ (граница нормы уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови может быть снижена во время беременности до 99 пг/мл) [11].

Основные принципы профилактики и лечения дефицита фолиевой кислоты:

диета с высоким содержанием фолатов (зеленые овощи, субпродукты);

профилактическое назначение фолиевой кислоты беременным женщинам, пациентам с хроническими гемолитическими анемиями;

применение фолиевой кислоты в дозировке 6-15 мг/сутки в течение 4-6 недель до нормализации показателей крови, внутрь.

Методами лечения пациентов в амбулаторных условиях являются:

применение фолиевой кислоты в дозировке 6-15 мг/сутки в течение 4-6 недель до нормализации показателей крови, внутрь до нормализации показателей крови, после чего пациент переводится на поддерживающее лечение;

применение фолиевой кислоты по 5-10 мг внутрь 1 раз в неделю в течение 2 месяцев, затем 2 раза в месяц в течение 2 месяцев (поддерживающее лечение).

Пациентам с дефицитом фолиевой кислоты, обусловленным наследственной гемолитической анемией, после резекции тонкого кишечника, при первичном миелофиброзе необходим пожизненный прием фолиевой кислоты по 1 мг/сутки.

Критериями эффективности лечения пациентов с ФДА являются:

ретикулоцитарный криз через 5–10 дней лечения;

нормализация показателей крови: гемоглобин >120 г/л у женщин и >130 г/л у мужчин, >110 г/л у беременных женщин, тромбоциты $>150,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты $>4,0 \times 10^9$ /л;

снижение среднего объема эритроцита не менее, чем на 5 fl;

нормализация содержания фолиевой кислоты [12].

4.2. Тромбоцитопения при алкогольной интоксикации

Подавление образования тромбоцитов в костном мозге может быть вызвано алкоголем, одним из частых этиологических факторов заболевания печени. Алкоголь-индуцированная тромбоцитопения обусловлена прямым токсическим эффектом алкоголя на мегакариоциты, что приводит к снижению производства, времени выживания и функции тромбоцитов.

При остром алкогольном эксцессе у 1/3 пациентов наблюдается умеренная тромбоцитопения с укорочением продолжительности жизни и нарушением агрегирующей способности. Характерно снижение активности моноаминоксидазы тромбоцитов. Длительность кровотечения умеренно увеличивается, хотя выраженная кровоточивость не характерна, риск кровотечения (кровоизлияния) при алкогольном эксцессе повышен. Он особенно высок при сопутствующих алкоголизму язвенной, гипертонической болезни, травмах и хирургических вмешательствах, лечении антикоагулянтами. На 3-4-й день абстиненции количество тромбоцитов начинает расти, достигая превышающего норму максимума (реактивный

тромбоцитоз) на 10-14-й день. В связи с этим в первые 2-3 недели абстиненции повышается риск тромбоэмболических осложнений.

Более выражены нарушения гемостаза при алкоголизме, когда присоединяется дефицит витамина К и фолиевой кислоты. При этом геморрагические проявления особенно часты и разнообразны (петехии, кровоточивость слизистых, кровотечения из желудочно-кишечного тракта).

Наиболее тяжелые нарушения в свертывающей системе крови характерны для острого алкогольного гепатита и алкогольного цирроза печени. К тяжелым кровотечениям приводят значительная тромбоцитопения, снижение большинства факторов свертывания (особенно фибриногена) на фоне портальной гипертензии.

Для уменьшения гипокоагуляции применяются витамин К, фолиевая кислота, переливания тромбоцитных компонентов, криопреципитата (фибриногена), сухой и свежезамороженной плазмы.

4.3. Тромбоцитопения при метастазах солидной опухоли в костный мозг

Тромбоцитопения с геморрагическим синдромом наблюдается в большинстве случаев метастатического поражения костного мозга. Метастазы солидной опухоли в костном мозге чаще всего встречаются при раке предстательной железы и яичек, опухолях органов малого таза (у женщин), легкого, молочной, щитовидной желез и гипернефроме. В этих случаях в клинической картине могут преобладать «гематологические» проявления: анемический, геморрагический, «апластический» синдромы, оссалгии, которые симулируют системные заболевания крови - апластическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопению, острый лейкоз, хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз [7].

4.4. Тромбоцитопении при хроническом заболевании печени

Тромбоцитопения является распространенным гематологическим расстройством у пациентов с хроническим заболеванием печени [13]. Встречаемость тромбоцитопении среди пациентов с циррозом печени достигает 80%.

Патогенез тромбоцитопении при заболеваниях печени имеет много факторов (рис.10).

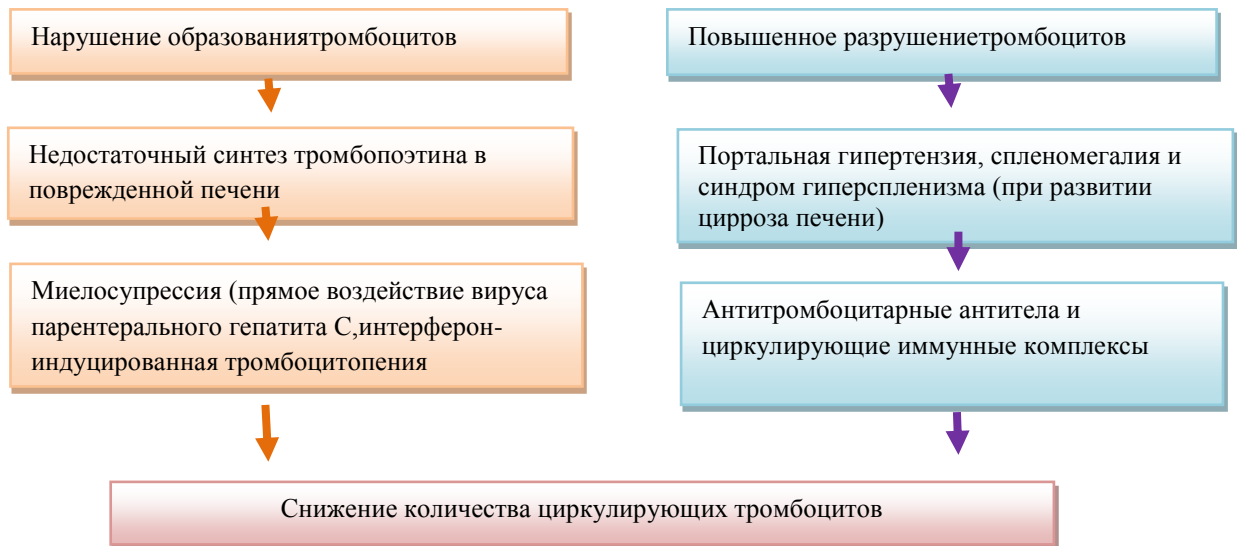


Рис.10. Основные механизмы развития тромбоцитопении при хроническом гепатите

Нарушение образования тромбоцитов при заболеваниях печени связано со снижением активности и уровня тромбопоэтина – основного цитокина, продуцируемого печенью и оказывающего воздействие на все стадии дифференцировки мегакариоцитов и синтеза тромбоцитов.

Помимо влияния на гемопоэтические клетки существует предположение о связывании тромбопоэтина непосредственно с циркулирующими в сосудистом русле тромбоцитами, что приводит к повышению их функциональной активности. Снижение тромбопоэтинсинтетической функции печени приводит к уменьшению тромбопоэза в костном мозге и, следовательно, к тромбоцитопении в периферической крови. Восстановление адекватной тромбопоэтинной продукции после трансплантации печени приводит к скорейшему восстановлению производства тромбоцитов.

К тромбоцитопении может привести хроническая форма гепатита С (HCV), один из механизмов которой является прямое подавление костномозгового кроветворения. Нормализация уровня тромбоцитов наступает после успешного лечения инфекции.

Связывание HCV с тромбоцитами также может индуцировать образование антигенов на поверхности тромбоцитов или изменять свойства гликопротеидной мембраны тромбоцитов, что способствует формированию аутоантител, таких как GPIIb/IIIa, и последующему развитию тромбоцитопении.

Развитие медицинской науки способствовало совершенствованию подходов к лечению тромбоцитопении при заболеваниях печени. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии, Британского комитета стандартов в гематологии и Американского общества

анестезиологов, при котором показаны профилактические переливания тромбоцитных компонентов, составляет менее 50000 кл./мкл для инвазивных процедур у пациентов с циррозом печени и от 50000 до 10000 кл./мкл для проведения пункционной биопсии печени.

Спленэктомия с лапаротомией из-за высокого риска тяжелых осложнений у пациентов с заболеванием печени и синдромом гиперспленизма для коррекции цитопении, и, в частности, тромбоцитопении, в настоящее время не применяется, чего нельзя сказать о видеоэндохирургических методах.

В настоящее время проводится частичная (30-50% паренхимы) эмболизация селезенки, целью которой является снижение секвестрации тромбоцитов за счет уменьшения объема органа.

В последнее время активно обсуждается возможность применения при тромбоцитопении препарата элтромбопаг – перорального агониста рецептора тромбопоэтина, который исследовался в рамках возможности лечения тромбоцитопении различной этиологии.

4.5. Тромбоцитопения при ВИЧ/СПИД

Одним из многих гематологических проявлений ВИЧ-инфекции наряду с анемией и лейкопенией являются тромбоцитопении.

Патогенетические механизмы их разнообразны и могут включать несколько компонентов: прямое поражение мегакариоцитов, нарушения регуляции иммунной системы с продукцией аномальных иммуноглобулинов, антител, гиперпродукция цитокинов, влияние вторичных инфекций, опухолевая инфильтрация костного мозга.

Снижение уровня тромбоцитов при ВИЧ-инфекции по данным литературы выявляется у 10-15% инфицированных и растет по мере снижения числа CD4 лимфоцитов. Причем, среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков встречается до 37% случаев при сравнении с 8% без ВИЧ-инфекции.

Относительно значения снижения уровня тромбоцитов при прогрессии инфекции мнения авторов различны. Тромбоцитопения встречается на всех стадиях ВИЧ-инфекции – от ранней до развернутой.

Тромбоцитопения может развиваться у ВИЧ-положительных людей по различным причинам.

Первая причина в том, что ВИЧ инфицирует мегакариоциты, что означает, что ВИЧ сам по себе может привести к нехватке тромбоцитов.

Во-вторых, некоторые препараты против ВИЧ могут повредить красный костный мозг (например, некоторые нуклеозидные ингибиторы

обратной транскриптазы). То же относится и к некоторым заболеваниям на стадии СПИДа (например, лимфоме).

Другая причина может быть в том, что иммунная система может вырабатывать антитела, которые направлены против здоровых тромбоцитов организма. Такое состояние называется тромбоцитопеническая пурпура (или геморрагическая пурпура). Такие антитела называются аутоантителами, а состояние - аутоиммунным, что значит, что организм вырабатывает антитела «против самого себя». Аутоантитела подают сигнал селезенке, которая уничтожает и удаляет тромбоциты из организма.

Для лечения ВИЧ рекомендуется применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) – назначение нескольких (как минимум 3-х) препаратов одновременно. ВААРТ обеспечивает возможность снижения вирусной нагрузки до уровня, лежащего ниже предела определения чувствительных методик (<20–50 копий/мл плазмы), уменьшает риск развития резистентности к препаратам.

Лечение ВИЧ-ассоциированной с тромбоцитопенией основывается на двух главных компонентах:

- антиретровирусной терапии;
- при тяжелых формах тромбоцитопении – комбинация глюкокортикостероидов, внутривенных иммуноглобулинов.

При неэффективности медикаментозной терапии может быть выполнена спленэктомия.

Дополнительные методы лечения: ритуксимаб, интерферон- α , даназол, азатиоприн и др. Количество случаев применения подобной терапии чаще всего является небольшим, а их эффект – неподтвержденным.

В тяжелых случаях рекомендуется заместительная терапия тромбоцитарным компонентом крови.

4.6 Первичные иммунодефициты и тромбоцитопения

Иммунодефициты представляют собой группу состояний, связанных с количественными или функциональными изменениями в различных механизмах иммунного ответа [14]. Они разделяются на первичные иммунодефициты (ПИД), которые связаны с генетическими нарушениями, и вторичные иммунодефициты (ВИД), связанные с другим заболеванием или терапией. Все иммунодефициты связаны с повышенным риском осложнений: инфекций, аутоиммунных заболеваний, лимфопролиферативных расстройств, воспалительных нарушений, лимфом и других опухолей. ПИД включают в себя около 400 нозологических единиц [14]. Большое количество нозологических единиц не позволяет выделить какие-либо механизмы влияния первичных иммунодефицитов на количество тромбоцитов в рамках

данного материала. Так же следует отметить, что эти механизмы не до конца изучены.

Исторически, инфекции рассматриваются как основное проявление ПИД, но цитопении могут отмечаться у значительного числа пациентов, до 51 % [15]. Westermann-Clark с соавторами на основании анализа 154 детских историй болезни делают вывод, что по крайней мере 11% пациентов с проявлениями аутоиммунной цитопении могут иметь ПИД в качестве основного заболевания [16]. В одном из исследований у 9 из 326 пациентов с ПИД тромбоцитопения отмечалась за несколько лет до постановки диагноза ПИД [17]. В этой же группе у многих пациентов дебют заболевания отмечен у взрослых, что является примером, демонстрирующим важное свойство первичных иммунодефицитов – **дебют ПИД возможен в любом возрасте**, несмотря на генетический характер этой группы заболеваний. Дополнительное обследование 386 пациентов с ИТП (взрослых и детей) из Германии показало, что у 25% отмечается гипогаммаглобулинемия [18]. Данные о дальнейшем иммунологическом обследовании в этой публикации не приводятся.

Учитывая эти данные, в настоящее время рекомендуется исключать ПИД у всех пациентов с ИТП, независимо от текущего возраста, и возраста дебюта заболевания [19]. В базовые тесты включена оценка уровня IgA, IgG, IgM [19]. Эти тесты необходимо провести хотя бы один раз в жизни у взрослых пациентов, для детей может понадобиться повторное исследование [19]. Кроме снижения уровня иммуноглобулинов, о возможном ПИД могут говорить нарушения в общем анализе крови, лимфоаденопатии, спленомегалия, а также появления другой симптоматики инфекционного, аутоиммунного или воспалительного характера. При наличии какого-либо из этих признаков пациента необходимо направлять к иммунологу для углубленного обследования. Своевременная диагностика ПИД может влиять на выбор терапии, например, в некоторых случаях ПИД терапией выбора является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [20]. Своевременная терапия, как и при любом хроническом заболевании, предотвращает развитие различных осложнений, о которых говорилось выше.

4.7. Тромбоцитопения при туберкулезе

В результате интоксикации, изменения реактивности организма и тканевых повреждений у больных туберкулезом наступают различные по характеру сдвиги в кроветворной системе. Существенную роль играют при этом не столько форма, сколько фаза и динамика процесса. При ограниченных и малоактивных его формах количество эритроцитов обычно

находится в пределах нормы и отсутствуют признаки анемии. При массивных инфильтратах или пневмонии, при распространенном казеозном лимфадените, специфическом поражении кишечника, вовлечении в процесс печени, селезенки, костного мозга, а также после больших легочных или послеоперационных кровотечений отмечаются падение количества эритроцитов и изменение их морфологии (олиго- и полихромазия), а иногда мегалобластическая, апластическая или анемия смешанного типа (мегалобластическая и железододефицитная). При этом увеличивается содержание не вполне созревших эритроцитов — ретикулоцитов (свыше 0,5-1 %) и количество кровяных пластинок.

4.8. Тромбоцитопения при малярии

Тромбоцитопения является распространенным явлением у взрослых с тяжелой малярией *falciparum*. Тромбоцитопения является ранней и последовательной особенностью малярии, но ее патогенез остается не полностью понятным. При малярии *falciparum* наблюдается повышенное потребление тромбоцитов, о чем свидетельствует укороченная выживаемость радиоактивно меченных тромбоцитов, обнаружение обильных мегакариоцитов в костном мозге пациентов и соответственно повышенный уровень тромбопоэтина в плазме крови. Как системная микрососудистая секвестрация, так и активация эндотелия могут играть патофизиологическую роль. Однако при этом заболевании сильные кровотечения относительно редки.

ГЛАВА 5

Тромбоцитопении потребления (разрушения)

5.1. Разновидности тромбоцитопений потребления/разрушения

Тромбоцитопении потребления / разрушения развиваются в ситуациях, когда патологические механизмы приводят к ускорению процессов разрушения зрелых тромбоцитов и, как следствие, значительному сокращению времени их жизни при отсутствии или истощении компенсаторных возможностей тромбоцитопоэза в костном мозге в целом. Так как костный мозг здорового человека может увеличить образование тромбоцитов в 8–12 раз, то тромбоцитопения не проявляется до тех пор, пока не будет превышена компенсаторная способность организма. В норме время жизни циркулирующего тромбоцита составляет 8–10 дней. Костный мозг замещает в среднем 10–13% тромбоцитов в день, а в ответ на усиленную потребность в циркулирующих тромбоцитах повышает на 17%

количество мегакариоцитов, а также их размер, плоидность, скорость созревания. Продуцируемые в таких условиях тромбоциты (стрессовые тромбоциты) часто крупнее и обладают большей гемостатической эффективностью, чем объясняется тот факт, что у пациентов с тромбоцитопенией разрушения/потребления при отсутствии других отягощающих факторов обычно не развиваются угрожающие жизни кровотечения [21].

Наличие или отсутствие иммунных механизмов делит все тромбоцитопении потребления/разрушения на две группы: неиммунные и иммунные тромбоцитопении.

К числу неиммунных относятся, например, тромбоцитопении потребления/разрушения, которые обусловлены системным, внутрисосудистым тромбообразованием, выключаящим тромбоциты из кровотока (потребление) и приводящим к их разрушению в формирующемся тромбе. В этом разделе не рассматриваются ситуации сокращения жизни тромбоцитов, возникающие из-за наследственно обусловленных нарушений структуры самих клеток, то есть истинные тромбоцитопатии, которые проявляются синдромом тромбоцитопении.

Иммунные тромбоцитопении являются следствием разрушения тромбоцитов в результате выработки организмом антитромбоцитарных ауто- или аллоантител.

5.2. Первичные иммунные тромбоцитопении потребления

5.2.1. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (иммунная тромбоцитопения)

Самым распространенным самостоятельным заболеванием из этой группы тромбоцитопений является идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, сокращенно ИТП (код Международной классификации болезней (МКБ-10, D 69.3.)).

Проявляется она в результате выработки организмом антитромбоцитарных антител, направленных на структуры мембраны тромбоцитов и их предшественников мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз.

В 2008 г. на Консенсусной конференции Международная рабочая группа предложила реорганизовать классификацию ИТП и ввести понятия первичной и вторичной ИТП. Результатом ряда согласительных конференций экспертов стали опубликованные в 2009 и 2010 годах в журнале «Blood» методические рекомендации, приводящие к общему знаменателю терминологические различия при формулировании диагноза ИТП. Согласно

этим рекомендациям, был установлен количественный порог уровня тромбоцитов, ниже которого ставится диагноз «тромбоцитопения» – $100 \times 10^9/\text{л}$ [7].

Было предложено не использовать столь широко термин «идиопатическая», который применялся в случае невозможности установить причину патологического снижения уровня тромбоцитов. Благодаря современным лабораторным возможностям, почти всегда удается выявить антитромбоцитарные антитела и, таким образом, подтвердить диагноз иммунной тромбоцитопении, или первичной ИТП [21].

Относительно термина «пурпура» также же были высказаны возражения, поскольку геморрагический синдром проявляется не всегда, например, умеренной тромбоцитопении может не проявляться вовсе. Теперь общепринятая аббревиатура ИТП подразумевает не идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, а расшифровывается как иммунная тромбоцитопения.

ИТП считается вторичной в тех случаях, когда установлено основное заболевание, а ИПП либо вызвано им и развивается на его фоне, либо возникает в результате лечения лекарственными препаратами.

К болезням, способным вызвать вторичную ИТП, относятся аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания. То есть первичная ИТП является самостоятельной аутоиммунной патологией, в клинике которой ведущим симптомом, особенно на начальных этапах заболевания, является изолированная тромбоцитопения. В отличие от первичной, вторичная ИТП сама по себе является симптомом другого патологического состояния.

Дальнейший диагностический поиск при выявленной тромбоцитопении, по-прежнему должен идти по пути исключения возможных патологических состояний, которые могут проявляться в том числе и тромбоцитопенией. Поэтому в клинической практике первичная ИТП по-прежнему является диагнозом исключения. Немаловажным признаком первичной ИТП считается часто регистрируемая гиперплазия мегакариоцитарного ростка костного мозга при сохранности других ростков кроветворения.

Тромбоцитопении иммунной природы обычно классифицируют в зависимости от механизма образования и антигенной направленности антитромбоцитарных антител. При аутоиммунных заболеваниях аутоантитела могут вырабатываться против неизменных (ИТП) или измененных (гаптенные формы) антигенов тромбоцитов.

При аллоиммунных патологиях аллоантитела направлены против аллоантигенов (индивидуальные варианты одного антигена) тромбоцитов, различающихся у плода и матери (неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения) или у донора и реципиента (рефрактерность к переливаниям тромбоцитов). В этом случае антитела продуцируются или к тромбоцитспецифическим аллоантигенам (НРА, Human Platelet Alloantigens) или, что встречается реже, к антигенам, представленным на лейкоцитах (HLA, Human Leukocyte Antigens), часть из которых так же представлены на поверхности тромбоцитов.

Нозологические формы тромбоцитопений иммунного генеза и краткая характеристика ауто- и аллоантител, вызывающих их развитие, представлены в табл.4.

Таблица 4. Иммунные тромбоцитопении и характеристика антител, направленных против тромбоцитов [22].

Виды тромбоцитопении	Антитела, направленные против тромбоцитов
Иммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопения)	Аутоантитела, вырабатываемые организмом, против основных (не претерпевших генетических изменений) антигенов тромбоцитов (например, GPIIb/IIIa и Ib)
Неонатальные иммунные тромбоцитопении: 1. Трансиммунная неонатальная тромбоцитопения 2. Аллоиммунная неонатальная тромбоцитопения	Аутоантитела, вырабатываемые организмом матери с ИТП, направлены против основных не измененных антигенов тромбоцитов плода. Аллоантитела, вырабатываемые организмом матери против аллоантигенов тромбоцитов плода, унаследованных им от отца, и не представленных на тромбоцитах матери (в европейской популяции чаще против HPA1a и HPA5a)
Рефрактерность к переливанию тромбоцитных компонентов крови	Аллоантитела направлены против антигенов тромбоцитов донора (HPA и HLA)
Гаптендовые: 1. Тромбоцитопения, сопровождающая вирусную инфекцию 2. Лекарственные тромбоцитопении	Антитела к генетически измененным антигенам или к иммунным комплексам, фиксированным на тромбоцитах. Антитела к комплексам антигенов тромбоцитов с лекарственным веществом или его фрагментом.

Когда, в результате комплексного обследования исключены иные причины возникновения ИТП, диагноз может быть подтвержден анализом антитромбоцитарных аутоантител.

По характеру клинического течения различают острую ИТП до 3-х месяцев, персистирующую от 3-х до 12 месяцев и хроническую форму, продолжающуюся более 12 месяцев (с редкими или частыми рецидивами, а также непрерывно рецидивирующую). У части пациентов при продолжительном течении и переходе процесса в хроническую форму может также наблюдаться угнетение тромбоцитопоэза в костном мозге в результате воздействия антител на клетки мегакариоцитарного ростка [23].

Клинически ИТП характеризуется разной степенью проявления геморрагического синдрома:

- 0-я степень – геморрагический синдром у пациента отсутствует;
- 1-я степень («сухая») – у пациента наблюдаются единичные петехии и экхимозы;
- 2-я степень («влажная») – у пациента наблюдается небольшая кровопотеря: гематурия, кровохарканье;
- 3-я степень – у пациента наблюдается значительная кровопотеря, требующая заместительной терапии компонентами крови;
- 4-я степень – тяжелая потеря крови в результате обильного кровотечения и/или кровоизлияния вплоть до летального исхода.

Геморрагический синдром обычно представлен кожными геморрагиями различных размеров и давности, кожа у таких пациентов напоминает «шкуру леопарда». Отмечаются также кровоизлияния в слизистые оболочки, кровотечения из слизистых (носовые, десневые, из лунки удаленного зуба, реже – мелена, гематурия). При физикальном обследовании пациента кроме геморрагического синдрома другие синдромы поражения (интоксикация, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия) не выявляются. В случае значительного снижения числа тромбоцитов возрастает риск профузных кровотечений с развитием тяжелой постгеморрагической анемии. У 80% детей по завершению острого процесса патология в дальнейшем не рецидивирует.

Геморрагии на коже часто локализуются на передних поверхностях конечностей и туловища. Они могут проявляться в местах инъекций. На слизистой стенке полости рта, языке нередко возникают спонтанные геморрагические кровоизлияния.

Кровоизлияния на лице, стенке полости рта, конъюнктиве считаются серьезным симптомом, свидетельствующим о возможности кровоизлияний в головной мозг. Таким пациентам должен назначаться постельный режим. Рецидивирующие носовые и другие полостные кровотечения часто носят профузный характер. Нередко единственным симптомом болезни являются меноррагии, возникающие в начале периода полового созревания.

Кровотечения из лунки удаленного зуба у пациентов с ИТП начинаются сразу после вмешательства и могут продолжаться несколько часов или дней. Однако после остановки они, как правило, не возобновляются, чем отличаются от рецидивирующих кровотечений при гемофилии. При ИТП могут наблюдаться тяжелые кровотечения из желудочно-кишечного тракта, маточные кровотечения, приводящие к анемизации пациентов и создающие угрозу для их жизни. Реже отмечаются гематурия, кровохарканье. Пробы на ломкость капилляров в большинстве случаев положительны. Увеличение селезенки не характерно для хронической ИТП.

Пальпация увеличенной селезенки исключает ИТП как самостоятельное заболевание. В этом случае необходимо искать причину вторичной тромбоцитопении. Размеры печени обычно не изменены.

Для ИТП характерна выработка антител IgG типа к главным гликопротеинам мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов, в основном к гликопротеинам IIb/IIIa, реже к гликопротеинам IbIX-V, Ia/IIa, IV или VI. При ИТП антитела вырабатываются против неизмененных антигенов тромбоцитов, то есть причина их образования кроется не в изменение структуры антигенов тромбоцитов, а в нарушении толерантности иммунной системы организма к собственным антигенам. В результате происходит формирование комплекса антиген-антитело, который может прикрепляться своим Fc-фрагментом иммуноглобулина к Fc-γ рецепторам макрофагов и дендритических клеток ретикулоэндотелиальной системы. Разрушение тромбоцитов, содержащих на поверхности комплекса антиген-антитело, идет путем их деструкции в основном в селезенке, реже в печени и лимфатических узлах, а также путем цитотоксического лизиса Т-клетками.

Среди специальных лабораторных методов, применяемых для дифференциальной диагностики ИТП и не иммунных видов тромбоцитопений (главным образом гипопродуктивных) можно выделить:

- методы исследования антитромбоцитарных аутоантител (идентификация, количественное измерение, определения антигенной направленности);

- методы оценки продукции и оборота тромбоцитов (табл. 5).

Таблица 5. Лабораторные методы исследования антитромбоцитарных антител, продукции и оборота тромбоцитов

Исследование	Методы
1. Анализ антитромбоцитарных антител	
1.1. Тромбоцит-ассоциированные иммуноглобулины	Проточная цитофлуориметрия, ИФА, РИА
1.2. Циркулирующие антитела, реагирующие с тромбоцитами донора	Проточная цитофлуориметрия, ИФА, РИА

1.3. Определение антител (тромбоцит-ассоциированных и циркулирующих) по реакции с индивидуальными антигенами тромбоцитов	ИФА с использованием моноантител для иммобилизации индивидуальных антигенов
2. Анализ продукции и оборота тромбоцитов	
2.1. Время жизни меченных тромбоцитов	Cr ⁵¹ - или In ¹¹¹ -меченные тромбоциты (в исследовательских целях)
Ретикулярные тромбоциты (молодые формы)	Проточная цитофлуориметрия (содержание РНК, флуоресцентный краситель)
Плазменный гликокалицин (фрагмент гликопротеина Ib, отщепляемый при разрушении тромбоцитов)	ИФА

Пример формулировки диагноза: иммунная тромбоцитопения, тяжелая форма, хроническое течение с частыми рецидивами, криз.

Лечение ИТП у взрослых пациентов.

В современных условиях применяемыми методами терапии ИТП можно достигнуть только ремиссию различной длительности или состояние клинической компенсации. Считается, что целью терапии ИТП является купирование геморрагического синдрома, а не коррекция уровня тромбоцитов.

Лишь пациенты с критическим уровнем тромбоцитов (ниже $10 \times 10^9/\text{л}$), при котором отмечается высокий риск развития опасных для жизни геморрагических осложнений, нуждаются в безотлагательной терапии, независимо от клинических проявлений. Но при количестве тромбоцитов в интервале $30-50 \times 10^9/\text{л}$ лечение следует проводить только при наличии геморрагических проявлений.

В России рабочей группой в составе А. Л. Меликян, Е.И. Пустовой и Н.В. Цветаевой разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению ИТП у взрослых, которые представлены в табл. 6 в редакции 2018 г.

Таблица 6. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень доказательности - А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень доказательности - В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности - С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры
Для ситуации, если представленные доказательства являются менее значимыми, чем уровень доказательности - С, возможно указание уровня доказательности - D:	

Уровень доказательности - D	Строгие научные доказательства отсутствуют, соответствующие клинические исследования не проводились, сведения об эффективности основаны на мнениях экспертов
-----------------------------	--

Лечение пациентов с ИТП должно быть основано на индивидуальном подходе и направлено на остановку кровотечений и обеспечение хорошего качества жизни пациентов.

При выборе терапии имеет значение коморбидность, возраст и образ жизни пациента, наличие дополнительных факторов риска кровотечений, осложнения от ранее проводимого лечения, планируемые хирургические вмешательства, предпочтения самих пациентов и другое.

Четких прогностических факторов течения заболевания, ответа на терапию и исходов болезни не выделено.

Большинство пациентов могут получать лечение амбулаторно, они не нуждаются в госпитализации для обследования, установления диагноза и начала терапии.

Показаниями к госпитализации являются:

- геморрагический синдром III-IV степени;
- глубокая тромбоцитопения не более $20 \times 10^9/\text{л}$ при наличии выраженного геморрагического синдрома в анамнезе;
- наличие отягчающих состояние больного сопутствующих заболеваний;
- осложнения от проводимой терапии;
- несоблюдение пациентом лечебного режима в амбулаторных условиях.

Особенности терапии при различных формах течения ИТП

А. Оказание неотложной медицинской помощи

К случаям, требующим оказания неотложной медицинской помощи, относятся кровотечения (маточные, желудочно-кишечные, почечные, внутрибрюшные, носовые) и кровоизлияния в жизненно важные органы (головной мозг, орбиту, яичники). При них рекомендуется применение следующих вариантов консервативных и оперативных методов лечения:

- пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500-1000 мг/сут (внутривенная капельная инфузия в течение 1-2 часов) 3-5 дней, 2-6 циклов с интервалом 10-21 день;
- дексаметазон по 40 мг внутривенно ежедневно в течение 4-х последовательных дней, каждые 2-4 недели, 1-4 цикла;

- внутривенный иммуноглобулин в дозе 2 г/кг (курсовая доза), распределенный на 2-5 последовательных введений. Суточная доза в зависимости от количества дней введения колеблется от 0,4 г/кг (при 5-дневном лечении) до 1 г/кг (при 2-дневном). Такая срочная терапия обеспечивает купирование геморрагического синдрома в течение суток;

- спленэктомия – в экстренных ситуациях применяют при неэффективности консервативных методов лечения.

Трансфузии донорских тромбоцитов нежелательны из-за риска аллоиммунизации, однако в качестве исключения применяются при массивном не купируемом кровотечении.

Б. Ведение пациентов с впервые диагностированной ИТП (длительность болезни до 3 месяцев)

Б.1. При количестве тромбоцитов не менее $30-50 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагий или геморрагическом синдроме 1-й степени патогенетическая терапия не показана. Они должны находиться под диспансерным наблюдением с назначением ангиопротективных средств: дицинон (этамзилат) по 0,25-0,5 г 3-4 раза в сутки внутрь или внутривенно, аскорутин по 1-2 таблетки 3 раза в день внутрь, фитотерапия (настой крапивы) курсами до 1-2 месяца. Назначение специфического лечения при таком уровне тромбоцитов проводят в виде исключения: при травме или оперативном вмешательстве; необходимости антикоагулянтной терапии; профессии и образе жизни пациента, связанных с повышенной травматизацией.

Б.2. Терапия при впервые диагностированной ИТП

Показаниями к терапии являются геморрагический синдром (в качестве основного определяющего фактора) и тромбоцитопения менее $30-50 \times 10^9/\text{л}$ или при отсутствии геморрагического синдрома при тромбоцитопении $<20 \times 10^9/\text{л}$.

Последовательность в назначении различных лечебных средств при ИТП, разработанная на основании многолетнего клинического опыта, получила название линии терапии.

Лекарствами 1-й линии являются глюкокортикостероиды (ГКС).

Эффективность первого курса ГКС-терапии составляет 70-80%, однако стабильная ремиссия наблюдается только у 20-30% пациентов.

- Стандартная терапия – преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела внутрь в течение 2-4 недель. Возможно снижение дозы до 0,5 мг/кг в зависимости от возраста, состояния пациента, сопутствующих заболеваний. Увеличение времени применения полной лечебной дозы недопустимо из-за риска развития осложнений. После купирования геморрагического синдрома и повышения количества тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ необходимо начать

постепенное снижение дозы препарата по схеме: 1 таблетка в 3 дня (10 мг в неделю) при дозе выше 60 мг, по ½ таблетки в 3 дня (5 мг в неделю) при дозе от 60 до 40 мг/сут, по 1/4 таблетки в 3 дня (2,5 мг в неделю) при дозе от 40 до 20 мг/сут под контролем уровня тромбоцитов и степени геморрагического синдрома. При снижении количества тромбоцитов и появлении геморрагий обязателен возврат к предыдущей дозировке. У большинства пролеченных через несколько недель или месяцев после прекращения лечения наступает рецидив. При отсутствии эффекта от терапии преднизолоном необходима его полная отмена к концу 5-й недели от начала терапии. Уровень доказательности – В.

- Метилпреднизолон (в таблетках по 4 мг), дексаметазон (в таблетках по 0,5 мг) назначают в полном количественном соответствии таблеток при терапии преднизолоном. Например, 60 мг преднизолона (12 таблеток по 5 мг) соответствуют 48 мг метипреда (12 таблеткам по 4 мг).

Принципы назначения (длительность терапии и медленная отмена) те же. Неконтролируемые исследования показали, что высокие дозы внутривенного метил-преднизолона по сравнению с преднизолоном вызывают более быстрое, но непродолжительное повышение количества тромбоцитов.

- Дексаметазон 40 мг/сут внутрь в течение 4 дней – 4 цикла каждые 14 дней эффективны у 86% пациентов с сохранением ответа в течение 8 месяцев. Стойкий ответ достигается у 50% пациентов с впервые выявленной ИТП. Рандомизированных исследований не проводилось.

- Поддерживающая терапия малыми дозами преднизолона по 10-15 мг/сут, затем через день длительностью 4-8 месяцев не сопровождается выраженным побочным действием и стабилизирует достигнутый лечебный эффект, не нарушая качества жизни и трудоспособности пациентов.

Относительными противопоказаниями для назначения ГКС являются: сахарный диабет, тяжелые формы артериальной гипертензии, аритмии, инфекционные заболевания, психические расстройства.

- Также к лекарствам 1-й линии относятся высокие дозы нормального человеческого внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ).

Гемостатический эффект в 80% случаев наступает на 1-2-й день, длительность ответа – 1-4 недели. Уровень доказательности – В.

Показаниями к ВВИГ при впервые диагностированной ИТП являются:

- ургентные ситуации (массивные кровотечения: маточные, желудочно-кишечные, кровотечения при родах, угроза кровоизлияния в мозг, органы зрения, неотложные хирургические вмешательства);

- противопоказания к лечению ГКС при инсулинзависимом диабете, тяжелой гипертензии и другие;

- лечение и родоразрешение беременных женщин с ИТП.

Курсовая доза препарата составляет 2 г/кг. Распределение дозы возможно на 2-5 внутривенных введений. Разовая доза на 2-дневный курс: 1 г на 1 кг массы тела, на 5-дневный – 0,4 г/кг. Препарат вводят внутривенно капельно: скорость введения 40-60 кап/мин. Применение ВВИГ возможно в условиях стационара одного дня.

К терапии 2-й линии относится спленэктомия, но из-за малого срока болезни проводится редко при впервые диагностированной ИТП.

В.Терапия персистирующей ИТП (длительность болезни от 3 до 12 мес)

Показаниями к назначению лечения при персистирующей ИТП являются:

- геморрагический синдром (основной определяющий фактор) и тромбоцитопения менее $30-50 \times 10^9/\text{л}$;

- тромбоцитопения менее $20 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома.

При тромбоцитах более $30-50 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома показано динамическое наблюдение.

В.1. Лечение 1-й линии при персистирующей ИТП следует проводить по программам, рекомендованным для впервые диагностированной ИТП – ГКС и ВВИГ. Уровень доказательности В.

В.2. К методам терапии 2-й линии персистирующей ИТП относится 1) спленэктомия и 2) агонисты рецепторов тромбопоэтина.

1) Спленэктомия обеспечивает самый длительный безрецидивный период.

Частота полных и частичных непосредственных постоперационных ответов на спленэктомию составляет 80-88%, долгосрочных (на протяжении 5 лет и более – 60-70%). Рецидивы патологии в 20-33% случаев наблюдаются на протяжении от нескольких недель до 5 лет. Уровень доказательности В.

Показаниями к спленэктомии у пациентов с персистирующей ИТП являются:

- потеря ответа после терапии 1-й линии, требующая проведения лечения;

- неэффективность лечения ГКС и ВВИГ;

- выраженные побочные действия и противопоказания к ГКС и ВВИГ;

- необходимость получения быстрого эффекта в urgentных ситуациях при неэффективности ГКС и ВВИГ;

- недоступность ВВИГ.

Четких прогностических критериев эффективности спленэктомии не существует. Лучший ответ на спленэктомия отмечаются у молодых пациентов, лиц с хорошим эффектом на терапию 1-й линии и у пациентов с минимальным количеством предшествовавших методов терапии.

После спленэктомии необходимо проводить курсы вакцинации против ряда инфекций (пневмококковой, менингококковой, дифтерийной).

2) Агонисты рецепторов тромбопоэтина (миметики тромбопоэтина) – ромиплостим (энплейт) и элтромбопаг (револейд).

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов или миметики тромбопоэтин – препараты неиммуносупрессивного действия, стимулирующие выработку тромбоцитов за счет активации рецептора к тромбопоэтину на тромбоцитах и мегакариоцитах. Препараты этой группы используют при хронических рецидивирующих и рефрактерных формах болезни. Они эффективны и безопасны при кратковременной и длительной (более 5 лет) терапии ИТП и назначаются для постоянного приема с целью поддержания количества тромбоцитов на безопасном уровне (не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$). После прекращения лечения количество тромбоцитов снижается до исходной концентрации и ниже, но в редких случаях отмечается стойкая ремиссия, и лечение может быть прекращено.

Показаниями к лечению миметиками тромбопоэтина являются:

- неэффективность терапии 1-й линии;
- осложнения от ГКС и ВВИГ;
- противопоказания к спленэктомии;
- отказ пациента от спленэктомии;
- необходимость уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическом вмешательстве.

Противопоказания и осторожность при назначении миметиков тромбопоэтина:

- отягощенный тромботический анамнез (артериальные и венозные тромбозы);
- печеночная недостаточность;
- беременность и период лактации (препараты не зарегистрированы для лечения беременных).

Ромиплостим (энплейт) – препарат для подкожного введения 1 раз в неделю – в среднем эффективен у 95% пациентов, у 88-97% – до и у 79-90% после спленэктомии.

Начальная доза препарата – 1 мкг/кг, максимальная – 10 мкг/кг. В ряде клинических исследований 2-й и 3-й фазы применялась начальная доза ромиплостима 3 мкг/кг. Время ожидаемого ответа – минимум 2 недели. При двукратном последовательном количестве тромбоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$ доза ромиплостима (энплейта) повышается на 1 мкг/кг при еженедельном контроле общего анализа крови – ОАК. При достижении количества тромбоцитов от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $200 \times 10^9/\text{л}$ доза ромиплостима не меняется. При двукратном (в течение 2 недель) количестве тромбоцитов $200 \times 10^9/\text{л}$ и однократном от $200 \times 10^9/\text{л}$ до $400 \times 10^9/\text{л}$ доза снижается на 1 мкг/кг до стабилизации тромбоцитов в интервале от 50 до $200 \times 10^9/\text{л}$. При повышении тромбоцитов выше $400,0 \times 10^9/\text{л}$ делается перерыв в лечении до момента снижения тромбоцитов менее $200 \times 10^9/\text{л}$. В дальнейшем лечение продолжается со снижением дозы на 1 мкг/кг.

При сочетанной терапии (ГКС и ромиплостим) при достижении показателей тромбоцитов в интервале от $100 \times 10^9/\text{л}$ до $200 \times 10^9/\text{л}$ первоначально производится отмена ГКС при стабильной дозе ромиплостима, а затем – отработка индивидуальной дозы ромиплостима.

После отмены ГКС следует ожидать снижения количества тромбоцитов.

До определения индивидуальной дозы необходим еженедельный контроль общего анализа крови, затем – 1 раз в месяц. Введение препарата пациент может осуществлять самостоятельно.

Другой препарат группы миметиков тромбопоэтина с аналогичным механизмом действия – элтромбопаг (револейд). При кратковременном лечении эффективность составляет 78-85%, при долгосрочном – 51-66%. Результаты терапии у пациентов со спленэктомией и без спленэктомии аналогичны (M.D. Tarantino et al., 2013). Препарат прошел международные клинические испытания I-IV фазы с плацебо-контролируемыми группами (уровень доказательности A).

Элтромбопаг используется в таблетированной форме в дозах 25, 50 и 75 мг ежедневно внутрь за 2 часа до или после еды. При употреблении в пищу молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк, а также лекарственных препаратов с обволакивающим действием этот интервал увеличивается до 4 часов. Исключается сочетание агонистов тромбопоэтина и статинов. Доза элтромбопага (револейда) индивидуальна и подбирается постепенно, начиная с дозы 50 мг в сутки ежедневно внутрь. При количестве тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ доза элтромбопага (револейда) повышается до максимальной (75 мг в сутки) при еженедельном контроле ОАК. При достижении количества

тромбоцитов от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $150 \times 10^9/\text{л}$ доза револейда не меняется. При показателе тромбоцитов от $150 \times 10^9/\text{л}$ до $250 \times 10^9/\text{л}$ доза снижается до стабилизации тромбоцитов в интервале от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $200 \times 10^9/\text{л}$. Это является индивидуальной дозой. При повышении количества тромбоцитов выше $250 \times 10^9/\text{л}$ необходим недельный и более перерыв в лечении с контролем количества тромбоцитов 2 раза в неделю. При снижении тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ и ниже лечение возобновляется, но со снижением суточной дозы на 25 мг.

Мониторинг количества тромбоцитов (по мазку) проводится еженедельно, показатели функции печени – каждые 2 недели. После отработки индивидуальной дозы – 1 раз в месяц.

Критерии прогноза эффективности и сроков прекращения терапии миметиками тромбопоэтина отсутствуют. Через 6-12 мес. после получения стойкого ответа на терапию следует начинать медленное снижение дозы препаратов с постепенным титрованием дозы.

В.3. К препаратам терапии 3 линии при персистирующей ИТП относится ритуксимаб. В настоящее время препарат не зарегистрирован для лечения ИТП, однако может использоваться по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия эациента.

Иммуносупрессивная терапия ритуксимабом эффективна у 60% пациентов, полный ответ достигается у 40%. Время ответа составляет 1-8 нед. У 15-20% больных стабильный ответ сохраняется на протяжении 3-5 лет. Уровень доказательности С.

Показаниями к назначению ритуксимаба являются: неэффективность предыдущих методов лечения;

- противопоказания/осложнения терапии 1 и 2 линий;
- отказ пациента от спленэктомии.

Противопоказания: хронический вирусный гепатит В.

Разовая доза ритуксимаба составляет $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ (в среднем 500 мг внутривенно). Частота введения – 1 раз в неделю; длительность курса – 4 введения. Возможно поддерживающее лечение – 1 раз месяц при контроле количества CD19 + лимфоцитов.

Г. Терапия хронической ИТП (длительность болезни более 12 месяцев).

Хроническая форма ИТП – наиболее часто встречаемая форма заболевания у взрослых пациентов.

Показаниями к назначению лечения при хронической ИТП являются:

- тромбоцитопения менее $30-50 \times 10^9/\text{л}$ с геморрагическим синдромом (в качестве основного определяющего фактора);

- тромбоцитопения менее $20 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома.

При количестве тромбоцитов более $30-50 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагического синдрома показано только динамическое наблюдение.

Г.1. Терапия пациентов с хронической ИТП препаратами 1-й линии

Рекомендуется проводить при отсутствии какого-либо лечения на предыдущих этапах при появлении показаний к терапии. Основным критерием начала терапии является наличие и выраженность геморрагического синдрома, а не только тромбоцитопения.

При наличии показаний лечение следует проводить по программам 1-й линии – ГКС и ВВИГ пациентам с впервые диагностированной и персистирующей ИТП. Уровень доказательности – В.

Г.2. Терапия пациентов с хронической ИТП методами 2-й линии

1) Спленэктомия. Уровень доказательности – В.

Показаниями к спленэктомии у пациентов с хронической ИТП являются:

- потеря ответа после терапии 1-й линии, необходимость проведения лечения;

- неэффективность лечения ГКС и ВВИ;

- выраженные побочные действия ГКС и ВВИ;

- необходимость получения быстрого эффекта в urgentных ситуациях;

- тяжелые обострения у беременных в I-II триместрах беременности.

Эффективность спленэктомии составляет 80-88%, полный ответ достигается у 77% пациентов, ответ – у 11%, но у 12% – она неэффективна. Время наступления ответа – 1-24 сутки. Стабильный ответ (сохранение полного ответа или ответа без последующей терапии) достигается у 60% пациентов.

2) Агонисты рецепторов тромбопоэтина – ромиплостим (энплейт), элтромбопаг (револейд).

Внедрение новых препаратов из группы агонистов рецепторов тромбопоэтина значительно расширило возможности терапии хронической ИТП.

Показания к лечению миметиками тромбопоэтина:

- потеря ответа после терапии 1-й линии, необходимость проведения лечения;

- неэффективность терапии 1-й линии;
- выраженность побочных действий к ГКС и ВВИГ;
- отказ или невозможность проведения спленэктомии;
- необходимость уменьшения риска кровотечения перед плановым хирургическом вмешательством.

Г.3. Терапия пациентов с хронической ИТП препаратами 3-й линии

1) Назначается препарат ритуксимаб (мабтера)

Показаниями к лечению ритуксимабом являются: потеря ответа, неэффективность терапии 2 линии и отказ пациента от проведения спленэктомии. Уровень доказательности – D.

Доза, схема, длительность курса лечения и противопоказания – такие же, как при других формах ИТП.

2) Другие препараты с иммуносупрессивным действием.

Показания: неэффективность и/или потеря ответа на препараты 2 и 3 линий.

Варианты другой иммуносупрессивной терапии 3-й линии хронической ИТП: интерфероны α , плазмаферезы, повторные курсы ГКС и ВВИГ с вариантами дозировок, относятся к так называемой индивидуальной терапии при рецидивирующих тяжелых формах ИТП. Уровень доказательности – D.

Д. Комбинированная терапия

Рефрактерность ИТП определяется отсутствием ответа на спленэктомию, неспособностью сохранения долгосрочного клинического эффекта после спленэктомии и не может быть диагностирована до нее. Рефрактерная ИТП характеризуется тяжелым течением (или риском развития кровотечений) и постоянной потребностью в терапии.

У стойко рефрактерных к терапии пациентов с тяжелой формой заболевания может быть эффективно комбинированное применение препаратов. Комбинация ритуксимаба и дексаметазона оказывается более эффективной, чем монотерапия каждым из препаратов. Уровень доказательности – C.

Получены положительные результаты при комбинированном или попеременном использовании ВВИГ (1-2 г/кг) и метил-преднизолона (30 мг/кг), анти-D ВВИГ (50-75мкг/кг) и винкристина (максимально до 1,5 мг) с переходом на поддерживающую терапию азатиоприном (2 мг/кг) и даназолом (10-15 мг/кг). Возможна комбинация даназола (200-400 мг), колхицина (0,6 мг) и преднизолона (10-15 мг/сут). Несколько курсов лечения циклофосфамидом в дозе 750 мг/м^2 и преднизолоном по 40 мг/м^2 в сочетании с винкристином, винкристином и длительно прокарбазином или этопозидом. Уровень доказательности – D.

Исследование эффективности комбинированной терапии ритуксимабом и элтромбопагом по сравнению с монотерапией ритуксимабом продемонстрировало большую эффективность в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, но не влияло на сроки и частоту рецидивов. Уровень доказательности – В.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Пациентам с рефрактерной формой ИТП, не ответившим на предшествующую терапию, в эксклюзивных случаях проводится химиотерапия высокими дозами циклофосфида по 200 мг/кг с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Уровень доказательности – D.

Рекомендуется оценивать результативность проводимой терапии ИТП по следующим условным показателям (табл.7).

Таблица 7. Критерии эффективности терапии

Оценка эффективности терапии	Условные показатели
Полный ответ	Количество тромбоцитов более 100×10^9 /л
Ответ	Количество тромбоцитов более 30×10^9 /л Или увеличение начального количества в 2 раза + отсутствие кровотечений
Время ответа	Срок от начала терапии до достижения ответа или полного ответа
Отсутствие ответа	Количество тромбоцитов менее 30×10^9 /л или увеличение начального количества менее чем в 2 раза или продолжающееся кровотечение
Потеря полного ответа	Снижение количества тромбоцитов ниже 100×10^9 /л или возобновление геморрагического синдрома
Потеря ответа	Снижение количества тромбоцитов ниже $30,0 \times 10^9$ /л или увеличение начального количества менее чем в 2 раза или наличие кровотечений
Длительность ответа	Время, прошедшее от достижения ответа до его потери

Е. Особенности лечения ИТП пациентам детского возраста

Рабочей группой по разработке и пересмотру клинических рекомендаций Национальное общество детских гематологов и онкологов (Россия) под руководством А.А. Масчан в 2021 г. были пересмотрены клинические рекомендации по ведению пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

Основной клинической целью лечения детей с ИТП является предотвращение серьезных, угрожающих жизни кровотечений [24].

В зависимости от длительности, тяжести заболевания и индивидуальных характеристик пациента дополнительными целями лечения

являются: остановка кровотечений, снижение частоты и тяжести рецидивов, временное повышение количества тромбоцитов на ранних фазах заболевания, а также **отсрочка脾эктомии или обеспечение качества жизни при длительном** течении заболевания.

Выработка оптимального плана терапии проводится с учетом клинической картины патологии:

- тяжести геморрагических проявлений;
- количество тромбоцитов в образце периферической крови;
- сопутствующих заболеваний и их лечения, а также качества жизни пациента при ИТП.

При оценке тяжести кровотечений рекомендуется обновленная в 2021 г. шкала кровотечений у детей с ИТП (табл. 8).

Таблица 8. Шкала кровотечений для детей с ИТП [25]

Степень	Клинические проявления	Тактика
0-я	Отсутствуют	Наблюдение
1-я (незначительное)	- минимальный кожный синдром (<100 петехии и/или <5 мелких синяков < 3см в диаметре); - отсутствие кровоточивости со слизистых оболочек	Согласие на наблюдение
2-я (легкое)	- множественный геморрагический кожный синдром; (> 100 петехий и/или> 5 крупных синяков> 3см в диаметре); - отсутствие кровоточивости со слизистых оболочек	Согласие на наблюдение Лечение
3-я (умеренное)	-наличие кровоточивости со слизистых оболочек; - активный образ жизни	Лечение для снижения степени тяжести до 1-ой или 2-ой
4-я (тяжелое)	-кровоточивость, приводящая к снижению уровня гемоглобина на> 20 г/л; - подозрения на внутреннее кровотечение со слизистых оболочек	Лечение

Следует отметить, что тяжесть кожно-слизистого геморрагического синдрома не всегда является достоверным предиктором риска развития кровотечения, угрожающего жизни, например, внутричерепного кровоизлияния (ВЧК).

Препараты 1-ой (инициальной) линии терапии: ВВИГ и ГКС применяют при лечении пациентов с тяжелой впервые диагностированной ИТП и при проведении неотложной терапии с любой длительностью заболевания.

Для лечения пациентов с тяжелой ИТП при отсутствии или потере тромбоцитарного ответа на инициальную терапию применяют варианты последующих (2-ой и более) линий терапии. Из медикаментозных препаратов для последующей терапии в настоящее время наиболее широко изучено действие агонистов тромбопоэтиновых рецепторов и моноклональных антител.

Другая медикаментозная терапия, включающая иммунодепрессанты, алкилирующие средства, противоопухолевые препараты, гормоны и некоторые другие, не проходившие контролируемые клинические исследования, применяются в настоящее время у детей все реже, в случаях неэффективности или недоступности терапии, эффективность которой подкреплена надежными клиническими данными.

Е.1. Применение ВВИГ является стандартным лечением ИТП у детей

При впервые диагностированной ИТП показаниями к терапии препаратами группы ВВИГ являются активное кровотечение, высокий риск развития кровотечений или необходимость в подготовке к хирургическому вмешательству, а также отсутствие эффекта или развития нежелательных явлений после терапии ГКС.

При персистирующей и хронической ИТП курсы ВВИГ применяют в качестве терапии «по требованию» в случаях необходимости быстрого повышения количества тромбоцитов, например, перед оперативными вмешательствами, удалением зубов или при травме. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

При современном режиме применения курсовая доза ВВИГ составляет 0,8-1 г/кг в течение одного дня или 2г/кг в течение 2-х дней (2-ое введение ВВИГ проводится при количестве тромбоцитов ниже 50×10^9 /л после первого введения). Учитывая возможность плохой переносимости инфузии ВВИГ за 1-2 дня, можно использовать режим: 0,4 г/кг в день в течение 5 дней (0,8-1 г/кг/курс).

В 80% случаев эффективны 5% и 10% препараты ВВИГ. Увеличение количества тромбоцитов происходит через 24-48 часов после первого введения, что делает лечение ВВИГ методом выбора при неотложной терапии и необходимости быстрого достижения безопасного количества тромбоцитов. Длительность ответа на ВВИГ в среднем составляет 1-4 недели.

Е.2. Препараты ГКС также являются стандартом терапии при ИТП, но должны применяться ограниченный период времени, поскольку побочные эффекты могут превышать пользу.

Существует несколько режимов применения ГКС:

- стандартные дозы (преднизолон 1-1,5-2 мг/кг в день per os в течение 21 дня с последующим постепенным снижением дозы);
- высокие дозы (дексаметазон 40мг/кг в сутки per os на 4 дня с одномоментной отменой).

Общая частота достижения полного ответа одинакова для разных режимов (69-95%), однако длительный прием обеспечивает пролонгированный терапевтический эффект.

При лечении хронической ИТП следует избегать назначения длительных повторных курсов ГКС, поскольку они сопряжены с более высоким риском нежелательных явлений.

Е.3. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов являются терапией выбора для 2-ой и последующих линий терапии пациентов с тяжелыми формами ИТП, при недостаточном ответе на ВВИГ и ГКС и другие виды терапии.

В настоящее время ромиплостим и элтромбопаг зарегистрированы для клинического применения у пациентов младше 18 лет при недостаточном ответе на ВВИГ, ГКС и другие предшествующие виды терапии, включая спленэктомию.

Ромиплостим применяется у детей в возрасте 1-го года и старше при длительности заболевания более 12 месяцев (табл.9).

Таблица 9. Ориентировочная схема подбора дозы ромиплостима у пациентов с ИТП

Количество тромбоцитов	Действия
$< 50 \times 10^9/\text{л}$	Доза повышается на 2 мкг/кг; максимальная доза 10 мкг/кг/неделю; контроль количества тромбоцитов не реже 1 раза в неделю.
$50-250 \times 10^9/\text{л}$	Продолжить терапию в прежней дозе под контролем числа тромбоцитов
> 250 и $< 400 \times 10^9/\text{л}$	При количестве тромбоцитов в этом интервале в течение 2-х последовательных недель доза может быть снижена на 1 мкг/кг (исключением может быть повышение числа тромбоцитов из-за применения дополнительной терапии)
$> 400 \times 10^9/\text{л}$	Доза не вводится (исключением может быть повышение числа тромбоцитов из-за применения дополнительной терапии); продолжить контроль количества тромбоцитов не реже 2-х раз в неделю. Следующая доза вводится после снижения тромбоцитов $< 200 \times 10^9/\text{л}$ и уменьшается на 1 мкг/кг.

Элтромбопаг назначается детям в возрасте 3-х лет и старше при длительности заболевания более 6 месяцев (табл.10).

Таблица 10. Ориентировочная схема подбора дозы элтромбопага у пациентов с ИТП

Количество тромбоцитов	Действия
$< 50 \times 10^9/\text{л}$	3-5 лет: 25 мг 6-17 лет: 50 мг Увеличивать дозу на 25 мг до максимальной 75 мг/сутки Оценка переносимости.
$50-250 \times 10^9/\text{л}$	Продолжить терапию в прежней дозе Оценка переносимости
> 250 и $< 400 \times 10^9/\text{л}$	Уменьшить суточную дозу на 25 мг и оценить эффект коррекции и принять решение о дальнейшей коррекции Оценка переносимости.
$> 400 \times 10^9/\text{л}$	Остановить терапию, лабораторный контроль не реже 2 раз в неделю, возобновление терапии при снижении количества тромбоцитов ниже $200 \times 10^9/\text{л}$ в уменьшенной на 25 мг дозе. Оценка переносимости.

В целом агонисты тромбопоэтиновых рецепторов хорошо переносятся пациентами до 18 лет. Необходимость применения дополнительной терапии совместно с агонистами тромбопоэтиновых рецепторов варьирует от 9 до 47%. Частота достижения общего тромбоцитарного ответа составляет 60-71%, а длительного—около 50%. При продолжительном применении терапевтический эффект агонистов тромбопоэтиновых рецепторов может сохраняться более 4 лет.

Е.4. Другие виды медикаментозной терапии ИТП рекомендуется применять после тщательной оценки риска и пользы их назначения.

Выполнение脾эктомии не рекомендуется рассматривать по крайней мере до 12-ти месяцев от дебюта заболевания, за исключением редких тяжелых клинических случаев. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется использование препарата ритуксимаб в качестве последующего вида терапии при тяжелой персистирующей ИТП.

Данный вид терапии предпочтителен при недостижении или потере ответа, плохой переносимости или развитии нежелательных явлений терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов, у пациентов подросткового возраста, особенно женского пола и имеющих другие аутоиммунные заболевания.

Рекомендуется использование курсов высоких доз ГКС при тяжелой персистирующей ИТП. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется использование иммунодепрессантов, алкилирующих средств, противоопухолевых препаратов при сохранении критериев тяжелой ИТП после неэффективности других рекомендованных вариантов терапии. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

При тяжелой хронической форме ИТП, протекающей с рецидивирующими клинически значимыми кровотечениями (3-4 степени) и/или экстремально низким количеством тромбоцитов (ниже $10-20 \times 10^9/\text{л}$), сопряженным с высоким риском развития угрожающей жизни кровоточивости, в случаях отсутствия или потери ответа на инициальную или другую предшествующую терапию, в том числе ранее проведенную спленэктомию, при значительном нарушении качества жизни и сохранении потребности в продолжении терапии следует использовать агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг); при необходимости агонисты тромбопоэтиновых рецепторов применяются в комбинации с другими препаратами. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Е.5. Неотложное лечение

Все пациенты с хронической ИТП требуют установления динамического контроля за клиническим состоянием, оценкой степени тяжести геморрагического синдрома и лабораторного мониторинга количества тромбоцитов. Пациенты с отягощенным геморрагическим анамнезом должны иметь возможность круглосуточного обращения за медицинской помощью «по требованию». Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

В случаях желудочно-кишечных, маточных, почечных, носовых кровотечений, кровоизлияний в головной мозг, орбиту и другие, требуется неотложная терапия.

В экстренных ситуациях необходимо быстрое повышение количества тромбоцитов, с этой целью используют комбинацию препаратов первой линии, включающую ВВИГ и ГКС в высоких дозах. Трансфузии тромбоцитных компонентов крови способны максимально быстро повысить количество тромбоцитов в экстренных случаях.

Целесообразно раннее применение других вариантов терапии, таких как агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, способных предотвратить

повторное снижение количества тромбоцитов, рецидив угрожающего жизни кровотечения или кровоизлияния.

При тяжелых кровотечениях, например, при ВЧК, данные об эффективности экстренной спленэктомии и (или) остановки кровотечения нейрохирургическим способом противоречивы, в любом случае хирургические методы следует применять в комбинации с неотложной медикаментозной терапией, направленной на повышение количества тромбоцитов.

Е.6. Критерии оценки ответа на терапию ИТП (табл.11)

Таблица 11. Критерии оценки

Определение	Описание
Полный тромбоцитарный ответ	Количество тромбоцитов $>= 100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровоточивости
Парциальный тромбоцитарный ответ	Количество тромбоцитов $>= 30 \times 10^9/\text{л}$ (или 2-кратное увеличение их базального количества) при отсутствии кровоточивости
Первоначальный (инициальный) тромбоцитарный ответ	Полный или парциальный ответ длительностью менее 1 недели после проведения инициальной терапии
Транзиторный тромбоцитарный ответ	Полный или парциальный ответ длительностью от 1 до 6-ти недель после проведения инициальной терапии
Длительный тромбоцитарный ответ	Полный или парциальный ответ длительностью более 6-ти месяцев после окончания терапии (или на фоне терапии, например, агонистами тромбопозитивных рецепторов)
Ремиссия	Сохранение полного тромбоцитарного ответа более 6 месяцев без применения специфической терапии
Отсутствие тромбоцитарного ответа	Количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ (или отсутствие 2-х кратного увеличения их базального количества) и/или продолжающееся кровотечение
Потеря тромбоцитарного ответа	Снижение количества тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или появление кровоточивости после достижения инициального, транзиторного или длительного ответа
Длительность ответа	Время от достижения инициального, транзиторного или длительного ответа до его потери.
Рецидив	Снижение количества тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или появление кровоточивости после достижения ремиссии.
Длительность ремиссии	Время от достижения ремиссии до рецидива.

5.2.2. Иммунная тромбоцитопения беременных

В период беременности у женщин часто отмечаются уменьшение количества тромбоцитов и гемокоагуляционные изменения. Тромбоцитопении у беременных могут быть следствием физиологических и различных патологических процессов. У большинства женщин при

неосложненной беременности количество тромбоцитов на 10% меньше, чем в норме, при этом более значительное снижение количества тромбоцитов возникает в последнем триместре беременности.

Приблизительно у 10% женщин количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Обычно функции их не изменены, за исключением чувствительности этих форменных элементов к сниженным дозам аденозиндифосфата, которая наблюдается в III триместре беременности.

ИТП во время беременности дебютирует у 1 из 1000-10 000 женщин. У беременных с ИТП в анамнезе может развиваться рецидив или обострение заболевания.

Беременность пациенткам с ИТП не противопоказана, но желательно течение в состоянии клинической компенсации ИТП (отсутствие геморрагического синдрома и количество тромбоцитов не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$), достигнутой на предыдущих этапах терапии. При тяжелой форме ИТП необходимо пройти курс терапии до беременности и планировать ее наступление на период ремиссии или клинико-гематологической компенсации. При ИТП нельзя прерывать беременность без акушерских показаний только из-за тромбоцитопении и геморрагического синдрома.

При количестве тромбоцитов в периферической крови $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ родоразрешение проводится через естественные родовые пути.

В соответствии с принципами американского общества гематологов (ASH) и британского комитета по стандартам в гематологии (BCSH), проводить адекватную терапию пациенток с ИТП не рекомендуется при уровне тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома. Проводить лечение следует при количестве тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$ либо $<20-30 \times 10^9/\text{л}$ во II или III триместрах с геморрагическим синдромом.

Терапия ИТП во время беременности основана на использовании ГКС, иммуноглобулинов, спленэктомии. Имеются сообщения о применении плазмафереза, препаратов тромбопоэтического ряда (Eltrombopag или Romiplostim), а также цитостатиков и иммунодепрессантов. Из-за отсутствия убедительных доказательств безопасности, большинство исследователей рекомендует во время беременности избегать назначения цитостатиков и иммунодепрессантов.

Опыт использования препаратов тромбопоэтического ряда во время беременности не значителен, данные исследования относятся к уровню доказательности – С.

1-й линией терапии является применение ГКС (преднизолон 1 мг/кг 3-14 сут). Цель – подъем количества тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$ с достижением

ответа в 60-80%. Затем доза снижается на 20% еженедельно, но количество тромбоцитов должны быть не менее $30 \times 10^9/\text{л}$. При отсутствии эффекта назначается дексаметазон по 8-24 мг/сут на протяжении 4-6 суток.

Напротив, ГКС длительного действия (дексаметазон, бетаметазон) проникают через фетоплацентарный барьер, не подвергаясь разрушению, поэтому их применение должно быть ограниченным.

1-й линией являются ВВИГ класса G, которые назначаются при недостаточном ответе или отсутствии ответа на глюкокортикоиды. Данный метод терапии приводит к более стремительному росту числа тромбоцитов в течение 1-2 дней, а также меньшей вероятности развития артериальной гипертензии. При проведении двухдневного курса доза препарата составляет 1 г/кг (ургентные состояния), при проведении пятидневного курса – 400 мг/кг внутривенно, 10-20 капель в минуту. Показаниями к назначению данной терапии является тромбоцитопения тяжелой степени, обильное кровотечение, III триместр беременности. Негативными аспектами приема данного препарата являются кратковременность эффекта (2-4 недели), высокая стоимость, риск развития острой почечной недостаточности у женщины, индуцированного гемолиза. Эффективность терапии – 80%.

Терапия 2-й линии — хирургическое лечение. Спленэктомия проводится при устойчивости к терапии препаратами выбора, при противопоказаниях

к назначению данных лекарственных средств, при массивных кровотечениях, при обострении ИТП в I и II триместрах беременности. Однако оперативное вмешательство в I триместре беременности может привести к самопроизвольному аборту, а в III триместре – осложнено близким расположением увеличенной матки. Показана лапароскопическая спленэктомия во II триместре беременности. Эффективность составляет 76%.

При сохранении геморрагического синдрома после клипирования селезеночной артерии могут быть перелиты тромбоциты.

Опыт использования препаратов тромбопоэтического ряда во время беременности незначителен, данные исследования относятся к уровню доказательности – C.

Применение циклофосфида, азатиоприна, винкристина, даназола, ритуксимаба следует избегать.

Перед родоразрешением при концентрации тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии кровотечений необходимо проведение профилактических трансфузий тромбоцитных компонентов не позднее 48 часов перед или во время кесарева сечения. Целевым уровнем является $70 \times 10^9/\text{л}$. В связи с быстрым разрушением переливаемых тромбоцитов

терапию необходимо комбинировать с использованием ГКС или ВВИГ класса G. Вопрос о способах предотвращения кровотечений из разрывов, возникающих во время родов, остается открытым. При родоразрешении через естественные родовые пути и значительной тромбоцитопении необходимо внутривенное введение нормального человеческого иммуноглобулина класса G и трансфузия тромбоцитного компонента для создания «гемостатической пробки».

При идиопатической ИТП у матери наблюдается негативное влияние на плод. Циркулирующие в крови беременной женщины антитела легко преодолевают гематоплацентарный барьер с последующим развитием в 60% случаев ИТП у новорожденного, что повышает риск внутричерепных кровоизлияний во время прохождения через естественные родовые пути. Некоторые исследователи рекомендуют проведение кесарева сечения для предотвращения внутричерепных гематом, однако это не предупреждает развитие кровотечений у ребенка в постнатальном периоде. J. Bussel (1990) в исследовании установил, что геморрагические осложнения у новорожденных после родоразрешения через естественные родовые пути возникали в 28% случаев, а при операциях кесарева сечения – в 29%. В связи с этим приоритетнее родоразрешение через естественные родовые пути. Также в редких случаях для ребенка характерны глубокая недоношенность, гипотрофия, гипоксия, геморрагический синдром.

Таким образом, можно сделать вывод, что самыми опасными периодами в жизни женщины с ИТП являются беременность, роды и ранний послеродовой период. Именно в этот момент повышается риск геморрагических осложнений со стороны организма матери и негативное влияние на рост и развитие плода. Для предотвращения данных процессов необходимо вести профилактические беседы с женщинами, планирующими беременность, и доступно объяснять им необходимость прегравидарной подготовки, включающей достижение ремиссии данного заболевания и своевременное посещение акушера-гинеколога и гематолога с первых недель зачатия.

5.3. Рефрактерность к переливанию тромбоцитных компонентов крови

Рефрактерность переливания тромбоцитов – это неудачная попытка достичь желаемого уровня количества тромбоцитов в крови у пациента уже после состоявшегося переливания тромбоцитных компонентов.

Единица (лечебная доза) аферезных тромбоцитов должна содержать не менее $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Для определения эффективности трансфузии проводится подсчет количества тромбоцитов в образце периферической крови до трансфузии, через 1 и 18-24 ч после трансфузии.

Определение скорректированного посттрансфузионного прироста через 1 час (СПТ1) позволяет правильно выбрать дозу тромбоцитного компонента для последующих переливаний и служит важным критерием для определения наличия у пациентов рефрактерности к трансфузиям иммунного или неиммунного генеза. Посттрансфузионный прирост через 18-24 часа (СПТ 24) после переливания характеризует выживаемость (длительность циркуляции) перелитых тромбоцитов и позволяет врачу (с известной степенью точности) определить безопасный в отношении развития кровоточивости период и интервалы между повторными трансфузиями для данного пациента.

СПТ рассчитывается по формуле:

СПТ = АПТ х площадь поверхности тела пациента (м²): число перелитых тромбоцитов х 10¹¹, где АПТ (абсолютный прирост тромбоцитов) – разница между числом тромбоцитов после и до трансфузии донорских тромбоцитов; площадь поверхности тела определяется по табл. 12 и 13 или по номограмме (рис.11).

Таблица 12. Номограмма площади поверхности тела человека с учетом веса и роста

Вес, кг	40	45	50	55	60	70	80	90	100	120
110	1,04	1,09	1,14	1,19	1,24	1,32	1,40	1,47	1,54	1,66
120	1,11	1,17	1,22	1,27	1,32	1,41	1,49	1,56	1,64	1,77
130	1,17	1,23	1,29	1,34	1,40	1,49	1,58	1,66	1,73	1,87
140	1,24	1,30	1,36	1,42	1,47	1,57	1,66	1,75	1,83	1,98
150	1,30	1,37	1,43	1,49	1,55	1,65	1,75	1,84	1,92	2,08
160	1,37	1,44	1,50	1,56	1,62	1,73	1,83	1,93	2,02	2,18
170	1,43	1,50	1,57	1,63	1,69	1,81	1,92	2,01	2,11	2,28
180	1,49	1,56	1,63	1,70	1,77	1,89	2,00	2,10	2,20	2,37
190	1,55	1,63	1,70	1,77	1,84	1,96	2,08	2,18	2,28	2,47
200	1,61	1,69	1,76	1,84	1,91	2,04	2,15	2,27	2,37	2,5

Таблица 13. Ориентировочная площадь поверхности тела человека с учетом возраста

Возраст	Значения ППТ (м ²)
Новорожденный	0,25
2 года	0,5
9 лет	1,07
10 лет	1,14
12-13 лет	1,33
Взрослые мужчины	1,9
Взрослые женщины	1,6

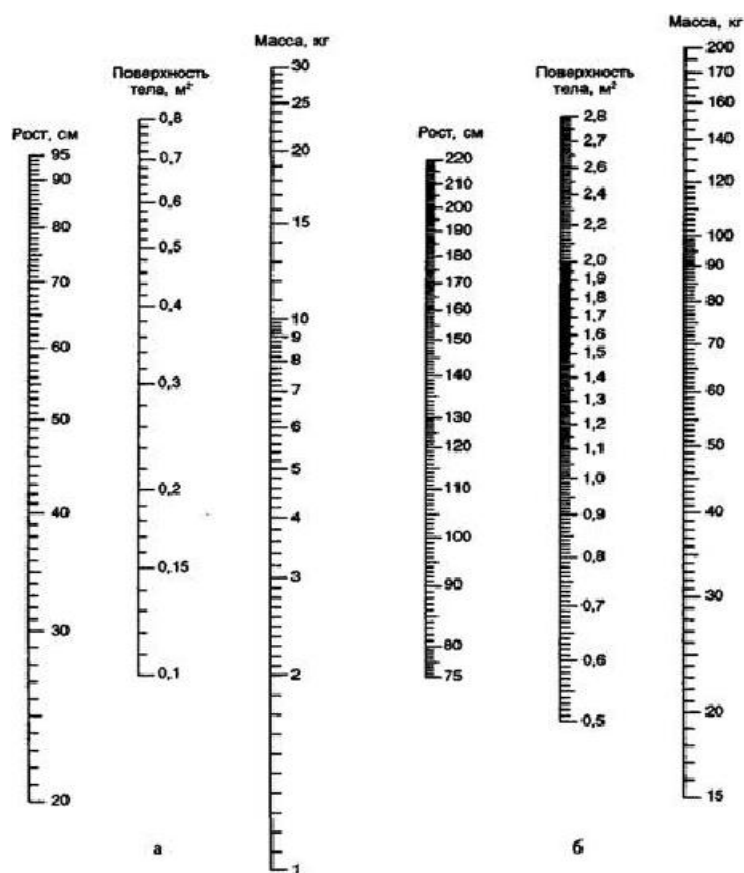


Рис. 11. Номограмма для определения площади тела человека по точкам пересечения шкал: а – у детей; б – у взрослых (по Графорду, Терри и Рурку)

Адекватным лечебным ответом на трансфузию тромбоцитов считается:

- СПТ 1 через 1 час – $10-7,5 \times 10^9/\text{л}$;
- СПТ 24 через 18-24 часов – $7,5-4,5 \times 10^9/\text{л}$.

Рефрактерность обычно развивается после неоднократных переливаний тромбоцитов. Ее развитие может быть обусловлено выработкой антител против антигенов комплекса гистосовместимости (HLA – Human Leukocyte Antigens, антигены лейкоцитов человека), против тромбоцит-специфических аллоантигенов (НРА) и даже против антигенов групп крови АВО донорских тромбоцитов.

В оптимальном варианте подбор доноров должен осуществляться на основании анализа совместимости по всем вышеперечисленным антигенам. В реальной практике начинают с подбора по легко определяемым антигенам АВО, а затем по возможности по HLA и тромбоцит-специфическим НРА антигенам. Возможен также эмпирический подбор доноров по отсутствию реакции циркулирующих антител реципиента с донорскими тромбоцитами. Такие тесты выполняют стандартными методами по выявлению анти-тромбоцитарных антител в плазме или сыворотке.

Неоднократные переливания тромбоцитов могут приводить не только к развитию рефрактерности к таким трансфузиям, но и к изменению толерантности реципиента по отношению к собственным тромбоцитам и развитию уже аутоиммунной патологии.

5.4. Посттрансфузионная тромбоцитопеническая пурпура

Еще одним осложнением переливаний тромбоцитов является так называемая посттрансфузионная тромбоцитопеническая пурпура. Это редкое (в мире описано несколько сотен случаев), но крайне тяжелое заболевание развивается обычно через неделю после трансфузии тромбоцитов и характеризуется глубокой тромбоцитопенией с кровотечениями, в том числе внутричерепными. В большинстве случаев заболевают люди, у которых отсутствует аллоантиген НРА-1а (то есть гомозиготы по более редкому НРА-1b аллоантигену), после трансфузии НРА-1а положительных тромбоцитов.

Практически во всех случаях посттрансфузионная пурпура развивалась у рожавших женщин или пациентов, которым ранее переливались тромбоциты, то есть у тех, кто уже однажды был иммунизирован по НРА-1а антигену. Происходит выработка антител против этого антигена, которые по непонятным причинам реагируют не только с донорскими тромбоцитами, но и с тромбоцитами пациента, отрицательными по НРА-1а и аллоиммунные антитела начинают проявлять себя как аутоиммунные.

5.5. Гаптенные иммунные тромбоцитопении

Гаптены (от греч. *hapto*, прикрепляться) – проантигены, имеющие, как правило, небольшую молекулярную массу и нераспознающиеся иммунокомпетентными структурами и клетками. Они способны присоединяться к белкам организма и sensibilizировать его как аутоантигены.

К числу гаптенных тромбоцитопений относятся тромбоцитопении ассоциированные с вирусными инфекциями и/или с приемом лекарственных препаратов.

5.5.1. Тромбоцитопения, сопровождающая вирусную инфекцию

В числе пациентов с гаптенной тромбоцитопенией, которая развивается на фоне вирусной инфекции, большинство – дети. Гаптенная тромбоцитопения может развиваться у детей в ответ на вирусную инфекцию (корь, ветряную оспу, аденовирусную инфекцию и другие) или вакцинацию. Чаще всего проявляется остро и обычно не требует специального лечения. Но все же необходимо наблюдение за пациентом, так как в 10–20% случаев такая острая тромбоцитопения может перейти в хронический процесс с дальнейшим развитием аутоиммунной патологии, связанной с выработкой организмом антител против измененных или неизмененных антигенов тромбоцитов.

Известно возникновение иммунной тромбоцитопении у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией. Снижение уровня тромбоцитов в данном случае наблюдается у 10-15% инфицированных и растет по мере снижения числа лимфоцитов CD4. Тромбоцитопения может быть также обусловлена угнетением тромбоцитопоэза в костном мозге.

5.5.2. Лекарственные тромбоцитопении

Ряд лекарственных средств, используемых в терапии заболеваний печени (азатиоприн, β -лактамы антибиотики и фторхинолоны, интерферон), потенциально могут вызывать лекарственно-индуцированную тромбоцитопению, оказывая как прямое миелосупрессивное действие, так и иммуноопосредованное разрушение тромбоцитов. До недавнего времени схемы лечения пациентов с HCV (Hepatitis C Virus) включали интерферон, частым побочным эффектом которого является дозозависимая ТП, интерферон-индуцированная миелотоксичность и цитопения, которые становились частой причиной прекращения терапии.

Возможно развитие тромбоцитопении при длительном полном парентеральном питании с использованием высоких доз липидов. Это связано с сокращением продолжительности жизни тромбоцитов, стимулированием их агрегации и активацией гематофагов в костном мозге. Поэтому для выявления необъяснимой тромбоцитопении или коагулопатии рекомендуется проверить уровень триглицеридов плазмы и при необходимости уменьшить дозу применения липидов до 1 г/кг массы тела.

Гаптенная тромбоцитопения может быть спровоцирована антагонистами гликопротеинов (ГП) IIb/IIIa, например, абциксимабом, эптифипатидом, тирофибаном.

Механизм запуска гаптенной тромбоцитопении в этом случае заключается в выработке антител к комплексу препарата (или его компонентов) с тромбоцитарными белками. Антитела, вызывающие

снижение числа тромбоцитов, направлены против комплексов этих препаратов с тромбоцитарными белками: гепарина с тромбоцитарным фактором 4 (ТФ4), хинин/хинидина с гликопротеином IIb-V-IX или реже с гликопротеином IIb-IIIa; ингибиторов гликопротеина GPIIb-IIIa с самим гликопротеином IIb-IIIa.

Наиболее известной среди этих патологий является гепарин-индуцированная тромбоцитопения, встречающаяся с частотой 3-5% у пациентов, получающих длительное лечение нефракционированным гепарином. Ее мы позволим себе выделить отдельно.

5.5.3. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – это специфическое осложнение лечения гепарином, при котором в крови снижается уровень тромбоцитов, резко возрастает вероятность парадоксальных тромбозов.

Различают ГИТ 1 и 2 типов (табл.14).

Таблица 14. Сравнительная характеристика гепарин-индуцированной тромбоцитопении 1 и 2 типов

Характеристика	ГИТ 1 типа	ГИТ 2 типа
Механизм	Неиммунный	Иммунный
Количество тромбоцитов	$> 100 \times 10^9/\text{л}$; $> 50\%$ от исходного уровня	$< 100 \times 10^9/\text{л}$; $< 50\%$ от исходного уровня
Манифестация	В течение первых 4 дней	В течение 5-15 дней
Тромбозы	Редко	Часто
Лечение	Отмена гепарина	Отмена гепарина, назначение альтернативных антикоагулянтов

1 тип встречается у 20-30% пациентов, получающих гепарин. 2 тип развивается несколько реже – у 1-5%. Женщины страдают в 2 раза чаще мужчин. Риск возникновения ГИТ в 3 раза выше при использовании гепарина, полученного из бычьих легких, чем из кишечника свиней.

Во врачебной практике под термином гепарин-индуцированная тромбоцитопения подразумевается 2 тип, так как именно он ассоциирован с тромбозами.

В основе 1 типа ГИТ лежит прямая активация молекулой гепарина тромбоцитов через специфические рецепторы (P_2Y_{12} и IIb/IIIa), ведущая к агрегации кровяных пластинок и последующей тромбоцитопении. При ГИТ 1 типа клиническая манифестация отсутствует.

Примерно у 50% пациентов развиваются венозные и/или артериальные тромбозы. Новые тромбозы возникают у 25% пациентов, уровень летальности составляет от 10% до 20%.

Ключевым звеном патогенеза 2 типа является выработка антител к комплексу гепарина и 4-тромбоцитарного фактора (PF4 – фактор, выделяемый активированными гранулами тромбоцитов). Комплексы PF4 / гепарин также образуются на поверхности моноцитов и эндотелиальных клеток, а связывание антител приводит к образованию тромбина, управляемого тканевым фактором, и, следовательно, к образованию кровяного сгустка.

Вероятность возникновения патологии прямо пропорциональна молекулярной массе гепарина. При 2 типе клинические проявления возникают на 3-10 день после введения препарата, однако в некоторых случаях признаки могут обнаруживаться и в первые 24 часа. Причиной является циркуляция в крови антигепариновых антител, которые появились на протяжении 100 дней предшествующего применения гепарина.

Диагноз ГИТ ставится на основании анамнестических данных, зарегистрированной тромбоцитопении в анализе крови и специальных лабораторных исследований.

К факторам риска ГИТ можно отнести заболевания или патологические состояния, требующие лечения антикоагулянтами – врожденные и наследственные тромбофилии, предстоящие хирургические вмешательства (особенно кардиологические и ортопедические), создание артерио-венозной фистулы для гемодиализа. Профиль специалиста, курирующего пациента с данным заболеванием, определяется основной патологией, по поводу которой проводилось лечение гепарином.

Существует специальная шкала вероятности ГИТ, по которой оценивается 4 критерия (4Ts):

- уровень тромбоцитов;
- время появления клинических и лабораторных симптомов;
- наличие тромбоза;
- другие причины тромбоцитопении.

Шкала была разработана при анализе данных пациентов с тромбоцитопенией или имеющих подозрения на ГИТ, которые проходили стационарное лечение в Гамильтонской больнице общего профиля (Канада) и клиницистами в различных медицинских учреждениях Германии и Австрии. Последующее проведение валидации, метаанализа оценки 4Ts для ГИТ показали, что пациенты из группы низкого риска имели отрицательное прогностическое значение 0,998 распространенности ГИТ, независимо от

клинициста или популяции пациентов. Однако один из четырех компонентов балльной системы – «другие причины тромбоцитопении», является достаточно субъективным.

По количеству набранных баллов рассчитывается риск наличия болезни. Эта же шкала позволит достоверно дифференцировать 1 тип от 2-го еще до получения результатов лабораторных тестов. Для подтверждения диагноза назначается дополнительное обследование, включающее признаки, представленные в табл. 15.

Таблица 15. Балльная система оценки 4Твероятности ГИТ 2 типа [26].(О.В Дымова и соавт., 2017)

Признак	Балл		
	2	1	0
Тромбоцитопения	> 50% падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов 20-100x10 ⁹ /л	30-50% падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов 20-10x10 ⁹ /л	<30% падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов <20-10x10 ⁹ /л
Сроки снижения количества тромбоцитов или другие осложнения	Четкое начало на 3-10-й день или менее 1 дня (если был контакт с гепарином в течение последних 100 дней)	Согласуется с иммунизацией, но не четко (например, отсутствуют данные о числе тромбоцитов) или начало тромбоцитопении на 10-й день	Количество тромбоцитов снижается слишком рано(в отсутствие недавнего контакта с гепарином)
Тромбообразование или другие осложнения (например, повреждение кожи)	Новые тромбы: некроз кожи; острая системная реакция на болюсное введение гепарина	Прогрессирующий или повторяющийся тромбоз; эритемные повреждения кожи; предполагаемый, но еще не доказанный тромбоз	Отсутствует
Отсутствие других причин тромбоцитопении	Нет других выраженных причин падения количества тромбоцитов	Есть вероятность другой причины	Имеется конкретная другая причина

Примечание. 6-8 баллов – высокий риск, 4-5 – средний риск, менее 3 баллов – недостоверный риск

Н.Ю. Семиголовским и соавт. [27] было разработано упрощенное правило экспресс-диагностики ГИТ II типа: «100–5–100» – падение уровня тромбоцитов периферической крови до $100 \times 10^9/\text{л}$ на 5-й день применения гепаринов или в пределах 100 дней от их предшествующего использования.

ГИТ чаще развивается на фоне применения нефракционированного гепарина (5%) по сравнению с низкомолекулярным (1%).

Клинические проявления включают артериальные и венозные тромбозы, поражения кожи (пурпуру, геморрагии, некрозы).

Иногда наблюдаются острые системные реакции в виде лихорадки, повышения артериального давления, учащения сердцебиения и дыхательных движений.

Диагностика ГИТ затруднена. Такие основные симптомы ГИТ, как тромбоцитопения и тромбообразование, крайне неспецифичны, что осложняет постановку диагноза. Это особенно существенно для пациентов в критическом состоянии с уже выраженной тромбоцитопенией, для которых невозможно выявить ГИТ, основываясь только на подсчете количества тромбоцитов [28].

Золотыми стандартами диагностики ГИТ являются:

- тест на высвобождение серотонина выполняется с помощью отмытых тромбоцитов. Главное достоинство метода на высвобождение серотонина заключается в высокочувствительном обнаружении активации тромбоцитов благодаря использованию радиоизотопной метки. К недостаткам метода стоит отнести необходимость манипуляций с радиоактивными материалами, которых многие лаборатории стараются избегать, а также сравнительно продолжительную процедуру теста;

- положительный тест на гепарин-индуцированную активацию тромбоцитов, по крайней мере, в трех из четырех донорских тромбоцитов, которым оценивается степень агрегации тромбоцитов донора в сыворотке пациента при добавлении гепарина.

Дифференциальную диагностику проводят с тромбоцитопениями иного происхождения (иммунная тромбоцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Состояние также нужно отличать от других заболеваний, сопровождающихся тромбозами (антифосфолипидный синдром, врожденные тромбофилии).

Лечение ГИТ должно предусматривать следующую тактику:

- немедленно отменить НФГ и НМГ, в том числе «гепариновые заглушки» и прочие скрытые источники гепарина;

- применить альтернативные антикоагулянты, но назначить варфарин не следует до восстановления числа тромбоцитов до $150 \times 10^9/\text{л}$ из-за риска возможного развития варфарин-ассоциированной гангрены конечности и/или некроза кожи;

- провести тест на антитела к гепарин-ТФ-4 любым доступным методом;

- не применять переливание тромбоцитных компонентов по причине повышенного риска тромбообразования;

- провести дуплексное сканирование вен нижних конечностей для исключения тромбоза глубоких вен;

- применить ингибиторы тромбина.

В качестве ингибиторов тромбина могут быть рекомендованы следующие лекарственные средства.

Аргатробан применяется как при наличии, так и при отсутствии осложнений ГИТ, а также в случаях, требующих чрескожных вмешательств. Основной метаболизм препарата происходит в печени. Дозирование контролируется по АЧТВ (увеличение в 1,5-3,0) 1 раз в сутки. Препарат противопоказан при печеночной недостаточности и/или повышении АлТ/АсТ более чем в 3 раза.

Бивалирудин – синтетический аналог гирудина, необратимо связывающийся с тромбином. Показания такие же как и для аргатробана в случаях ГИТ, а также при кардиохирургических операциях с подключением к АИКу. Применяемая дозировка оценивается по АЧТВ (должно быть увеличено в 1,5-2,5), контроль проводится каждые 4 часа.

Фондапаринукс натрия (ингибитор фактора Ха) показан для лечения простых форм ГИТ. $T_{1/2}$ составляет от 17 до 21 часа. 80% метаболизируется в почках. Применяется подкожно 1 раз в сутки.

Данапароид натрия (ингибитор фактора Ха) показан для лечения простых форм ГИТ. $T_{1/2}$ составляет 17-21 час. Метаболизируется в печени и почки. Дозы препарата контролируется по АЧТВ. Вводится подкожно 1 раз в сутки.

Ривароксабан рекомендуется в единичных публикациях для пациентов, не имеющих заболевания печени и без повышенного риска кровоточивости, исключается во время беременности и в период вскармливания.

1 тип ГИТ характеризуется благоприятным прогнозом. 2 тип ГИТ отличается высокими показателями смертности (10-15%), в первую очередь – от тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии). В единичных

случаях пациенты умирают от массивных кровотечений и сосудистого коллапса вследствие острой недостаточности коры надпочечников.

Первичная профилактика данного состояния сводится к регулярному контролю концентрации тромбоцитов в крови пациента, получающего гепарин. Если у пациента в анамнезе уже была диагностирована гепарин-индуцированная тромбоцитопения, для лечения и профилактики тромбоэмболических состояний ему рекомендуется назначить другой «негепариновый» антикоагулянт.

С ознакомительной целью приведем новые клинические рекомендации по диагностике и лечению ГИТ, опубликованные Американским обществом гематологов в 2018г. Рекомендации включают использование балльной шкалы 4Ts для оценки вероятности ГИТ, исключения ненужных лабораторных тестов в диагностике и эмпирического лечения пациентов с низкой вероятностью ГИТ по данным шкалы 4Ts. Перечисленные пять фаз ГИТ и клинические рекомендации для каждой из них собраны в табл.16.

Таблица 16. Пять фаз ГИТ в соответствии с рекомендациями Американского общества гематологов 2018 г.

(по С.А. Васильеву и соавт., 2019) [29]

Фазы	Количество	Функциональный анализ	Иммуноферментный анализ	Рекомендации
Отсутствие симптомов ГИТ ¹	Норма	–	–	1.1, 1.2
Подозрение на ГИТ ²	Падает	?	?	2.1-2.9
Острая фаза ГИТ ³	Падает	+	+	3.1-3.6, 4.1, 5.1, 6.1
Подострая фаза ГИТ (А) ⁴	Норма	+	+	3.7, 4.1, 5.1, 6.2
Подострая фаза ГИТ (В) ⁵	Норма	–	+	4.2, 5.2, 6.2
Скрытая фаза ГИТ ⁶	Норма	–	–	4.2, 5.2, 6.2, 7.1

1. Отсутствие симптомов ГИТ – пациенты, принимающие гепарин, с нормальным уровнем тромбоцитов и низкой вероятностью развития ГИТ (0,1–1%).

2. Подозрение на ГИТ – пациенты с выраженными клиническими проявлениями ГИТ, которые пока не подтверждены лабораторными исследованиями.

3. Острая фаза ГИТ – устанавливается после подтверждения диагноза ГИТ, состояние с высокой вероятностью тромбообразования, сохраняется до восстановления количества тромбоцитов.

4. Подострая фаза ГИТ (А) – количество тромбоцитов восстановлено до нормального уровня, но тесты на функциональный анализ пока не стали отрицательными.

5. Подострая фаза ГИТ (Б) – это интервал после того, как функциональный анализ становится отрицательным, но до того, как иммуноферментный анализ не стал отрицательным.

6. Скрытая фаза ГИТ – это период, когда антитела к комплексу PF4 / гепарин или просто к гепарину перестали определять с помощью иммуноферментного анализа (А. Cuker, 2016).

Перечень в графе рекомендаций табл.16 включает:

1.1 – пациентам, принимающим гепарин с нормальным уровнем тромбоцитов и с низкой вероятностью развития ГИТ (<0,1%) рекомендовано до подсчета количества тромбоцитов провести оценку состояния с использованием балльной шкалы 4Ts.

1.2 – пациентам, принимающим гепарин, с нормальным уровнем тромбоцитов и со средней (0,1–1 %) или повышенной (>0,1%) вероятностью развития ГИТ рекомендован подсчет количества тромбоцитов для дальнейшей оценки состояния с использованием балльной шкалы 4Ts. Если пациент получал гепарин в течение 30 дней до текущего курса гепаринотерапии, рекомендуется начать подсчет числа тромбоцитов с «нулевого» дня, то есть с 1-го дня принятия гепарина. Если пациент не получал гепарин в течение 30 дней до текущего курса гепаринотерапии, рекомендуется начать подсчет числа тромбоцитов с 4-го по 14-й день гепаринотерапии или до прекращения гепаринотерапии, в зависимости от того, что наступит раньше. У пациентов со средним риском возникновения ГИТ рекомендовано проводить подсчет количества тромбоцитов каждые 2–3 дня, у пациентов с повышенным риском – через день.

2.1 – пациентам с подозрением на ГИТ рекомендовано использовать балльную шкалу 4Ts для оценки вероятности ГИТ. Если вероятность низкая, рекомендуется не проводить лабораторные анализы и эмпирическое лечение ГИТ (то есть не прекращать прием гепарина и не переводить пациента на негепариновый антикоагулянт).

2.2 – при средней или высокой вероятности ГИТ следует провести иммуноферментный анализ. При положительном результате иммуноанализа проводится функциональное тестирование. Настоятельно рекомендовано прекращение приема гепарина.

2.3 – предлагается начать применение негепаринового антикоагулянта с профилактической интенсивностью, если у пациента имеется высокий риск кровотечения, и с терапевтической интенсивностью, если у пациента нет высокого риска кровотечения.

2.4 – пациентам с подозрением на ГИТ и с промежуточной вероятностью по четырехбалльной шкале, у которых есть другие показания к антикоагулянтной терапии, рекомендовано прекращение приема гепарина.

2.5 – в случае высокой вероятности по шкале 4Ts рекомендуется прекратить прием гепарина и начинать применение антикоагулянта, не связанного с гепарином.

2.6 – пациентам со средней вероятностью возникновения ГИТ и отрицательным иммуноанализом рекомендовано прекратить прием негепаринового антикоагулянта и возобновить прием гепарина.

2.7 – если вероятность высокая, а иммуноферментный анализ отрицательный, рекомендовано прекратить прием негепаринового антикоагулянта и возобновить прием гепарина (в редких случаях у пациентов с ГИТ может быть ложноотрицательный результат иммунного анализа). Это происходит либо из-за лабораторной ошибки, либо из-за того, что патологический антиген включает комплекс гепарина и молекулу, отличную

от PF4). Клиническая переоценка, повторный или другой иммуноанализ и/или функциональный анализ могут помочь в уточнении диагноза.

2.8 – пациентам со средней вероятностью и положительным результатом иммуноанализа рекомендуется продолжать введение негепаринового антикоагулянта. Для пациентов, которые получали антикоагулянтную терапию в профилактических целях, рекомендовано проводить терапевтическую антикоагулянтную терапию.

2.9 – пациентам с высокой вероятностью и положительным результатом иммуноанализа рекомендуется продолжать применение негепаринового антикоагулянта с терапевтической интенсивностью.

3.1– пациентам с острым периодом ГИТ, осложненным тромбозом или без тромбоза, рекомендуется прекратить прием гепарина и начать прием антикоагулянта, не связанного с гепарином: аргатробан, бивалирудин, данапароид, фондапаринукс или прямой пероральный антикоагулянт. Рекомендуется также наряду с антикоагулянтной терапией проводить антиагрегантную терапию.

3.2 – пациентам с острым периодом ГИТ, осложненным тромбозом или без него не рекомендуется устанавливать рутинный фильтр нижней полой вены и применять антагонисты витамина К до восстановления количества тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$.

3.3 – пациентам с острым периодом ГИТ, осложненным тромбозом, или без него, со средней вероятностью риска кровотечения предлагается отказаться от рутинного переливания тромбоцитов. Переливание тромбоцитов может быть показано пациентам с активным кровотечением или высоким риском кровотечения.

3.4 – пациентам с острым периодом ГИТ, не осложненным тромбозом, рекомендовано двустороннее компрессионное УЗИ нижних конечностей для скрининга бессимптомного проксимального тромбоза глубоких вен.

3.5 – для пациентов с острым периодом ГИТ, не осложненным тромбозом, с установленным центральным венозным катетером верхней конечности, рекомендуется УЗИ верхней конечности с катетером для скрининга бессимптомного тромбоза глубоких вен.

3.6 – пациентам с острым ГИТ без тромбоза и в отсутствие бессимптомного тромбоза глубоких вен по данным скрининг-компрессионной ультрасонографии рекомендовано продолжить антикоагулянтную терапию как минимум до восстановления количества тромбоцитов до $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$. Предложено также продолжать терапию в течение ≥ 3 месяцев, если только у пациента нет персистирующей ГИТ без восстановления количества тромбоцитов.

3.7 – пациентам с подострым вариантом ГИТ (А) предлагается лечение НОАК (например, дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном), а не антагонистами витамина К. На выбор агента могут влиять лекарственные факторы (доступность, стоимость, способность контролировать антикоагулянтный эффект, способ введения и период полураспада), факторы пациента (функция почек, функция печени, риск кровотечения и клиническая стабильность) и опыт клинициста. НОАК предпочтительны для клинически стабильных пациентов со средним риском кровотечения.

4.1 – для пациентов с острым ГИТ или подострым вариантом (А), которым требуется оперативное вмешательство по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», рекомендовано отложить операцию до перехода ГИТ в подострую стадию В или скрытую форму ГИТ.

4.2 – пациентам с подострым вариантом ГИТ (В) или скрытой фазой ГИТ, которым требуется оперативное вмешательство по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», рекомендуется проведение интраоперационной антикоагулянтной терапии с гепарином, а не лечение негепариновыми антикоагулянтами, или обменом плазмы с гепарином, или гепарином в сочетании с антиагрегантами. Терапия гепарином будет ограничена интраоперационными условиями, следует избегать назначения гепарина до и после операции. Необходимо проводить аккуратный послеоперационный мониторинг количества тромбоцитов, даже если в послеоперационном периоде гепарин не назначался, т. к. известно о задержке в развитии ГИТ 2 типа, начинающейся через 5–10 дней после интраоперационного воздействия гепарина.

5.1 – пациентам с острым периодом ГИТ или подострым периодом варианта (А), которым требуется чрескожное сердечно-сосудистое вмешательство, предложена терапия именно бивалирудином, а не другим негепариновым антикоагулянтом. Если бивалирудин по каким-то причинам недоступен или отсутствует клинический опыт его применения, подходящей заменой может стать аргатробан.

5.2 – пациентам с подострым вариантом ГИТ (В) или скрытой фазой ГИТ, которым требуется чрескожное сердечно-сосудистое вмешательство, предлагается терапия бивалирудином, а не НФГ. Гепарин является приемлемой альтернативой для пациентов с подострым ГИТ (В) или со скрытой фазой ГИТ, если подходящий негепариновый антикоагулянт по какой-то причине недоступен или отсутствует клинический опыт его применения. Если используется гепарин, то его воздействие должно быть ограничено особенностями чрескожного сердечно-сосудистого вмешательства, и назначения гепарина следует избегать до и после процедуры. Если бивалирудин недоступен или отсутствует опыт его применения, можно использовать аргатробан. На выбор лекарственного препарата могут влиять его наличие, стоимость, способность менять антикоагулянтный эффект и опыт клинициста.

6.1 – пациентам в острой фазе ГИТ, которые получают заместительную почечную терапию и нуждаются в антикоагулянтной терапии для предотвращения тромбоза диализной схемы, рекомендовано лечение аргатробаном, данапароидом или бивалирудином, а не другими негепариновыми антикоагулянтами. На выбор препарата могут влиять факторы лекарственного средства (доступность, стоимость), факторы пациента (функция печени) и клинический опыт врача.

6.2 – пациенты с подострыми вариантами ГИТ (А) и ГИТ (В) или скрытым вариантом ГИТ, которые получают заместительную почечную терапию без антикоагулянтной терапии, должны получать антикоагулянтную терапию для предотвращения тромбоза в диализном контуре. В данном случае рекомендуется регионарный цитрат, а не гепарин, или другие негепариновые антикоагулянты. Цитрат не подходит для пациентов с острым ГИТ, которым требуется системная, а не региональная антикоагулянтная терапия.

7.1 – пациентам со скрытой формой ГИТ, которым требуется лечение или профилактика венозных тромбозов, рекомендовано назначать негепариновый антикоагулянт (апиксабан, дабигатран, данапароид, эдоксабан, фондапаринукс, ривароксабан или антагонисты витамина К), а не НФГ или НМГ.

5.6. Вторичные иммунные тромбоцитопении

Вторичная иммунная тромбоцитопения—иммунная тромбоцитопения, являющаяся симптомом других аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), антифосфолипидного синдрома (АФЛС), ревматоидного артрита (РА) и другие.

5.6.1. Синдром Фишера-Эванса

Синдром Фишера–Эванса (СФЭ) – редкое аутоиммунное заболевание (4,5-20 случаев на 100 тыс. населения), которое характеризуется сочетанием иммунной тромбоцитопении (ИТП) и Кумбс-позитивной аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА), которые могут развиваться одновременно или последовательно, а в некоторых случаях сочетаются с иммунной нейтропенией.

Дети болеют чаще взрослых, женщины – чаще мужчин. Пик диагностики приходится на 5-летний возраст, а медиана заболеваемости составляет 58,5 лет [30].

Выделяют симптоматическую и идиопатическую формы синдрома. При идиопатической форме установить связь гемолиза и тромбоцитопении с каким-либо другим патологическим процессом не удаётся. Симптоматическая форма наблюдается при хроническом гепатите, системной красной волчанке, хроническом лимфолейкозе, лимфомах, ревматоидном артрите, туберкулёзе и других. В редких случаях синдром является первым проявлением этих заболеваний.

В основе патогенеза лежит повышенное разрушение эритроцитов и тромбоцитов вследствие фиксации на их поверхности белков – аутоантител. Антиэритроцитарные антитела чаще являются неполными тепловыми агглютинидами и принадлежат к иммуноглобулинам различных классов

(G, реже – M или A). Они специфически связываются с антигенами системы резус, в некоторых случаях направлены против антигенов других систем.

Специфичность антиромбоцитарного иммуноглобулина класса G не установлена, однако доказано, что его содержание на поверхности эритроцитов по сравнению с нормой увеличено. Разрушение эритроцитов и тромбоцитов осуществляется преимущественно в селезёнке, иногда в печени и костном мозге. В связи с этим продуцирование кроветворных клеток

в костном мозге увеличено, в миелограмме отмечается увеличение содержания эритроидных клеток и мегакариоцитов.

Клинические проявления СФЭ включают в себя обычные симптомы тромбоцитопении (геморрагическая сыпь, синяки, кровотечения)

и гемолитической анемии (слабость, бледность, сонливость, желтуха). Симптомы заболевания могут развиваться остро или постепенно; у половины пациентов в дебюте заболевания развиваются анемия и/или тромбоцитопения тяжелой степени.

У части пациентов описывают увеличение лимфоузлов, печени и/или селезенки, которые могут быть постоянными или интермиттирующими и проявляться в периоды обострения заболевания. Предшествующее или одновременное развитие нейтропении встречается в 14,7–55% случаев, а панцитопении – в 6–14%. Пациенты с нейтропенией могут развивать мукозиты, повторные инфекции верхних дыхательных путей, диарею и более тяжелые проявления бактериальных инфекций, включая сепсис.

Для диагностики СФЭ необходимо провести следующие обследования пациента (табл. 17).

Таблица 17. Обследования, необходимые при синдроме Фишера–Эванса [31]

Гематологические и биохимические	Инфекционный скрининг	Иммунологические	Генетические	Инструментальные
Общий анализ крови Ретикулоциты Шизоциты Мазок крови Группа крови Гемолитические индексы (ЛДГ, гаптоглобин, билирубин) Прямая проба Кумбса Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, ГГТ, С-реактивный белок) Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, Д-димер) Витамин В ₁₂	ВИЧ, гепатит В и С Вирус Эпштейна-Бар, парвовирус В19 Helicobacter pylori	Иммунофенотипирование лимфоцитов: CD3, CD4, CD19, CD16, CD56, наивные В-клетки (CD19+IgD+ CD27-), В-клетки памяти (CD19+ CD27+) Сывороточные иммуноглобулины и их субклассы С3, С4, СН50 Аутоантитела: антинуклеарные, анти-ДНК, антифосфолипидные, анти-Sm, анти-ТГ, анти-ТПО Скрининг АЛПС: дубль-негативные Т-лимфоциты	Гены FAS, FAS-L, CASP8, CASP10 Мультигенная панель иммунодефицитных состояний	Рентгенография грудной клетки УЗИ селезенки, печени, лимфоузлов

Миелограмма		(CD4-/CD8-, CD3+, TCRαβ+), ИЛ10, ИЛ18, циркулирующий FAS, FAS-апоптотический функциональный тест		
-------------	--	--	--	--

Прежде чем установить первичный СФЭ, необходимо исключить другие состояния, на фоне которых мог развиваться вторичный СФЭ, и начало его проявления. По данным литературы, СФЭ может ассоциироваться с инфекциями (ВИЧ, гепатит В и С, вирусом Эпштейна-Бар, парвовирусом В19, *Helicobacter pylori*, цитомегаловирусом, туберкулезом), иммунодефицитными и лимфопролиферативными состояниями, ревматоидными, аутоиммунными и злокачественными заболеваниями [32].

Терапия СФЭ до сих пор остается непростой задачей. Заболевание характеризуется хроническим течением с частыми обострениями аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и/или ИТП.

Обычно терапия пациентов с СФЭ строится на индивидуальном опыте лечебного учреждения по ведению пациентов с ИТП и АИГА. По аналогии с терапией ИТП и АИГА препараты, применяемые для лечения СФЭ, делятся на препараты первой и второй линий. Цель терапии первой линии – достижение быстрого контроля над цитопенией, предотвращение развития жизнеугрожающих кровотечений и анемии. В отличие от ИТП и АИГА, при достижении инициального ответа снижение доз препаратов первой линии проводится значительно более медленно.

Терапия второй линии требуется пациентам с резистентностью к терапии первой линии, при рецидивирующем течении СФЭ для поддержания длительной ремиссии и минимизации доз глюкокортикостероидов, рекомендуемых в первой линии. Необходимость одновременного назначения внутривенных иммуноглобулинов и глюкокортикостероидов, что является общепринятой практикой, не доказана.

Выбор терапии второй линии препаратов зависит от клинических данных, возраста пациента, тяжести проявлений и течения СФЭ, от побочных действий используемых препаратов и опыта их применения в медицинском учреждении.

- Вторая и последующие линии терапии:
- иммуносупрессивные агенты (циклоsporин А, микофенолата мофетил);
- химиотерапию (циклофосфамид, винкристин);

- моноклональные антитела (ритуксимаб, алемтузумаб);
- другие (азатиоприн, анти-D, АТГ, бортезомиб, сиролимус, такролимус, ТПО-РА, 6-МП);
- спленэктомию;
- лечебный плазмаферез;
- трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Опасения вызывают клинические случаи, когда медикаменты 1-й и 2-й линии не дают позитивного гематологического ответа.

Поскольку специфической и нетоксичной терапии не существует, все предложенные варианты терапии скорее паллиативные, чем излечивающие [33].

5.6.2. Тромбоцитопения при Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний

К настоящему времени имеется большое количество публикаций о взаимосвязи иммунной тромбоцитопении (ИТП) и Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний (H. pylori).

Предложено несколько гипотез патогенеза ИТП при H. pylori. Ряд исследователей считает, что образуются перекрестно-реактивные антитела, взаимодействующие как с компонентами H. pylori, так и с поверхностными антигенами тромбоцитов посредством молекулярной мимикрии [34] выявив, что тромбоциты инфицированных H. pylori-пациентов ИТП утрачивают способность распознавать антигены H. pylori из-за блокирования рецепторов GPIIb/IIIa или GPIb.

В качестве еще одного механизма рассматривается тот факт, что хроническая инфекция H. pylori может неспецифически воздействовать на иммунную систему хозяина, стимулируя приобретенные иммунные ответы через выработку Т- и В-аутоантител была предложена модель «патогенной петли» («pathogenic loop» model): появление антитромбоцитарных аутоантител у пациентов ИТП. Речь идет о том, что макрофаги ретикулоэндотелиальной системы «захватывают» тромбоциты через Fcγ-рецепторы и «передают» тромбоцитарные антигены (гликопротеиды) на Т-клетки (CD4+), которые в свою очередь, будучи активированными, стимулируют В-клетки на выработку антитромбоцитарных антител, связывающихся в результате с циркулирующими тромбоцитами, тем самым замыкая «патогенную петлю» [35].

5.6.3. Тромбоцитопения при антифосфолипидном синдроме

Антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связан с синтезом

антифосфолипидных антител: антикардиолипиновых антител и/или волчаночного антикоагулянта, и/или антител к b2-гликопротеину I. АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям.

Типичным гематологическим признаком АФС является тромбоцитопения. Обычно количество тромбоцитов снижается умеренно ($70-100 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения не требует специального лечения. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов. Нередко наблюдается Кумбс-положительная гемолитическая анемия, реже встречается синдром Эванса – сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии.

5.6.4. Тромбоцитопения при саркоидозе

Саркоидоз — мультисистемный гранулематоз неизвестной этиологии, характеризующийся скоплением активированных Т- лимфоцитов CD4 и мононуклеарных фагоцитов, образованием несекретирующих эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранулём в различных органах. Тромбоцитопения при саркоидозе встречается при поражении печени, селезёнки и костного мозга, требует дифференциальной диагностики с аутоиммунной тромбоцитопенией. Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Поражение селезёнки при саркоидозе составляет от 10% до 40% от всех случаев патологии, из них в 1-5% случаев встречаются в виде спленомегалии и даже гиперспленизма в сочетании с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови, в том числе тромбоцитов.

Спленомегалию выявляют при ультразвуковом исследовании, магнитно-резонансной томографии, высокоразрешающей компьютерной томографии. В селезёнке могут быть очаги или фокусы гранулём, поражение селезёнки клинически нередко проявляется дискомфортом и болью в брюшной полости, тромбоцитопенией с пурпурой, агранулоцитозом. Высокоинформативна игольная биопсия селезёнки под контролем компьютерной томографии или ультразвуком исследовании, но процедура может быть опасной, если поражение расположено близко к воротам или локализовано на периферии селезенки. Умеренная спленомегалия не отягощает течения саркоидоза, тогда как массивная является угрожающим состоянием и при выраженных системных проявлениях вынуждает проводить спленэктомию.

Тромбоцитопения при саркоидозе встречается редко, механизмы ее недостаточно расшифрованы, и прежде всего обсуждаются аутоиммунные нарушения. В период пандемии риск гематологических аномалий и геморрагического синдрома у пациентов с саркоидозом возрастает. При этом стероиды остаются наиболее эффективным препаратом в рамках 1-й линии терапии.

5.6.5. Тромбоцитопения при системной красной волчанке

Системная красная волчанка (СКВ) – это тяжелое аутоиммунное заболевание невыясненной этиологии, характеризующееся гетерогенными клиническими проявлениями и волнообразным течением с чередованием периодов ремиссий и обострений. Патогенез СКВ заключается в нарушении иммунной регуляции с неконтролируемой гиперпродукцией аутоантител. СКВ чаще встречается у лиц женского пола в возрасте от 15 до 40 лет [36].

Распространенность СКВ колеблется от 5 до 250 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость достигает 35 новых случаев в год. Благодаря усовершенствованию методов диагностики и лечения СКВ продолжительность жизни пациентов значительно увеличилась, однако степень летальности остается высокой. Степень тяжести СКВ широко варьирует от латентных, клинически «немых» до тяжелых форм. Течение заболевания также различается и может проявляться в виде вариантов с постоянной высокой активностью воспалительного процесса, либо периодами рецидивов и спонтанной ремиссии [37].

У 10-15% пациентов СКВ с тромбоцитопенией повышена частота развития следующих клинических синдромов: цереброваскулита, нефрита, нефрита с исходом в хроническую почечную недостаточность, эндокардита Либмана-Сакса с развитием клапанных пороков, экссудативного перикардита, пульмонита и антифосфолипидного синдрома. Встречается сочетание СКВ с тромботической микроангиопатической гемолитической анемией. Она характеризуется тромбоцитопенией, лихорадкой, неврологическими симптомами и поражением почек.

Хотя тяжелые гематологические проявления в виде панцитопении у пациентов СКВ возникают редко, в ряде случаев тромбоцитопения наблюдается раньше других клинических проявлений заболевания.

Специфическое исследование цитопении при СКВ должно начинаться с исследования мазка периферической крови, на который часто не обращают внимания. Это может просто подтвердить тромбоцитопению, но может выявить альтернативное объяснение, такое как скопление тромбоцитов, вызывающее артефактное снижение количества тромбоцитов. У пациентов

с тромбоцитопенией может наблюдаться увеличение доли крупных тромбоцитов.

Существует гипотеза о том, что костный мозг может быть органом-мишенью при СКВ и что при этой болезни нормальные механизмы клиренса дефектны и/или подавлены. Поэтому аспирацию костного мозга и трепан следует рассматривать во всех случаях тяжелой или стойкой лейкопении, или тромбоцитопении у пациентов с СКВ. Точно так же обследование костного мозга важно в случаях панцитопении, особенно, если пациент получает миелотоксическую терапию. В костном мозге могут присутствовать специфические признаки, указывающие на миелотоксичность, вызванную лекарственными средствами.

У большинства пациентов СКВ с тромбоцитопенией достоверно чаще наблюдаются позитивные тесты на наличие антител к двуспиральной ДНК, рибосомальному протеину, нуклеарному антигену и фосфолипидам.

Тромбоцитопения может также возникать в других контекстах при СКВ, например, как осложнение лекарственной терапии, например, иммунодепрессантами.

Изредка встречается критическая тромбоцитопения – одно из тяжелейших неотложных состояний, наблюдающихся при СКВ. Выраженная тромбоцитопения требует немедленного применения методов интенсивной терапии (введение преднизолона, циклофосфида в режиме пульс-терапии, использования внутривенного иммуноглобулина) в сочетании с высокими дозами ГКС внутрь. При рефрактерности к стандартным методам интенсивной терапии в случае развития критической тромбоцитопении рекомендуется использовать генно-инженерные биологические агенты, в частности, ритуксимаб.

Прогностическое и клиническое значение тромбоцитопении и ее взаимосвязь с аутоиммунным поражением внутренних органов являются мало изученными [36].

5.7. Неиммунные тромбоцитопении потребления

5.7.1. Тромбоцитопения при сепсисе

Понятия «воспаление», «сепсис и септический шок», синдром системного воспалительного ответа (ССВО, от англ. SIRS) организма взаимосвязаны и трудно отделимы друг от друга, поскольку имеют много общего в своём развитии (M. Singer et al., 2016; В.М. Семёнов и соавт., 2020).

Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) в сочетании

с остро возникшими признаками органной дисфункции или доказательствами микробной диссеминации [38].

Эндотелий, будучи подверженным воздействию циркулирующих медиаторов воспаления, является главным органом-мишенью при сепсисе. Поэтому в патогенезе тяжелого сепсиса кроме воспаления превалирует и гиперкоагуляция. В первую очередь гиперкоагуляция проявляется тромбоцитопенией (менее $100 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов).

Переливание донорских тромбоцитов при сепсисе рекомендуется назначить в случаях, когда:

- количество тромбоцитов составляет $<10 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома;
- количество тромбоцитов составляет $<20 \times 10^9/\text{л}$ при значительном риске геморрагического синдрома или при его наличии;
- перед проведением хирургического или другого инвазивного вмешательства количество тромбоцитов должно быть $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ (слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств).

5.7.2. Тромбоцитопения при тромбозах

Частота развития тромбоза глубоких вен у пациентов ОРИТ, согласно некоторым исследованиям, достигает 10%, тромбоэмболии лёгочной артерии – 2-4%, а при развитии сепсиса данные значения, вероятно, ещё выше.

При тромбозе может возникнуть механическое повреждение как эритроцитов, так и тромбоцитов при их прохождении через суженные микрососуды с поврежденным эндотелием и фибриновыми отложениями, что приводит к уменьшению количества форменных элементов в периферической крови.

Механическими причинами тромбоцитопении в кардиохирургии могут стать протезирование клапанов сердца, искусственное кровообращение, аортокоронарное шунтирование артерий, установление синтетических шунтов вен и другие инвазивные вмешательства.

В мазке периферической крови обнаруживаются сморщенные и деформированные эритроциты, фрагменты эритроцитов (шистоциты), полихромазии.

Клиническая симптоматика напрямую определяется локализацией тромбоза. Наиболее часто встречаются венозные тромбозы, особенно в глубоких венах нижних конечностей. Тромботические поражения проявляются постепенно нарастающей ноющей или тупой болью, усиливающейся при ходьбе и пальпации, отечностью конечностей, изменением цвета кожных покровов (на багрово-синюшный). Для артериальных тромбозов типична резкая и сильная боль (в руке – при

тромбозе плечевой артерии, в животе – при окклюзии мезентериальной артерии, в грудной клетке – при тромбозе коронарной артерии).

Лечение заключается в устранении причины тромбоза.

5.7.3. Тромбоцитопения при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

ДВС-синдром является осложнением таких тяжелых соматических заболеваний как:

- терминальные состояния и разновидности шока (травматический, ожоговый, септический, кардиогенный, анафилактический);
- все острые инфекционно-септические заболевания независимо от входных ворот инфекции, видовой принадлежности возбудителей (бактериемии, вирусемии, микст-инфекции) и органной локализации процесса;
- тяжелые травмы, включая синдром длительного сдавления, травматические хирургические вмешательства, особенно при операциях на паренхиматозных органах, онкологических вмешательствах, при использовании аппаратов искусственного кровообращения, при вмешательстве на сердце и сосудах;
- при острой массивной кровопотере, которая сама по себе часто является признаком уже текущего ДВС-синдрома, а также при необоснованных массивных гемотрансфузиях;
- все виды острого внутрисосудистого гемолиза, в том числе при трансфузиях несовместимой и инфицированной крови, «кризовых» гемолитических анемиях, пароксизмальной ночной гемоглобинурии и других;
- при ряде форм акушерской патологии: эмболии околоплодными водами, особенно инфицированными, преждевременной отслойке плаценты, внутриутробной гибели плода при длительной его ретенции в матке, при тяжелых поздних токсикозах (эклампсии);
- острые массивные деструкции органов и тканей закономерно ведут к развитию ДВС-синдрома (деструктивные заболевания легких, острые панкреатиты, тяжелые гепатиты, дистрофия печени и другие);
- отравления змеиными ядами.

К числу основных механизмов развития ДВС-синдрома относятся потребление факторов гемокоагуляции и тромбоцитов, приводящие к системной кровоточивости и терминальной гипокоагуляции вплоть до полной несвертываемости крови в геморрагическую фазу синдрома (рис. 12).



Рис. 12. Патогенез ДВС-синдрома

Кровоточивость при ДВС-синдроме носит смешанный гематомно-микроциркуляторный характер. Отмечаются носовые, десневые кровотечения, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, маточные, почечные кровотечения. Возникают обширные подкожные и внутрикожные кровоизлияния.

Кровоточат все слизистые оболочки. Характерны длительные кровотечения из мест инъекций. Отмечаются значительные кровоизлияния в местах венепункций. Могут кровоточить даже несколько дней назад выполненные пункции. При хирургических вмешательствах может кровоточить вся раневая поверхность, но наложение лигатур на «кровотокающие сосуды» не дает результата. Тяжелые осложнения ДВС-синдрома – кровоизлияния во внутренние органы.

Купирование кровотечений начинается с применения свежезамороженной плазмы и эритроцитных компонентов для поддержания кислородтранспортной функции крови. В терминальной фазе несвертываемости крови и массивных кровотечений в комплексную терапию включаются трансфузии тромбоцитного компонента.

5.7.4. Тромботические микроангиопатии

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – это клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, микроваскулярным тромбозом концевых артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов.

Морфологически ТМА определяется как уплотнение сосудистой стенки с набуханием или отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны, отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве, внутрисосудистыми тромбоцитарными тромбами и окклюзией сосудов.

Повреждение эндотелия сосудов при ТМА индуцирует процесс образования внутрисосудистых тромбоцитарных тромбов в мелких сосудах. Потребление тромбоцитов приводит к развитию тромбоцитопении, сужение просвета сосудов вызывает микроангиопатическую гемолитическую анемию (происходит механическое разрушение эритроцитов), ишемию важнейших органов. Обязательным элементом ТМА, наряду с тромбоцитопенией, является неиммунная гемолитическая анемия с шистоцитами (фрагментированными эритроцитами) в мазке крови.

К ТМА относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП – болезнь Мошковица); гемолитико-уремический синдром (ГУС), которые в виду клинической значимости рассматриваются отдельно.

ГЛАВА 6

Гестационная тромбоцитопения

Гестационная тромбоцитопения, или связанная с беременностью тромбоцитопения, – это доброкачественная патология, которая не требует проведения дополнительных лечебных мероприятий и не ассоциируется с риском развития акушерских осложнений.

Наблюдается у 5-7% беременных женщин и составляет приблизительно 75% от всех тромбоцитопений, наблюдаемых у женщин во время беременности.

Механизм неизвестен. Предполагается гемодилуция и ускоренный клиренс тромбоцитов. Нет специфических лабораторных тестов (диагностика основана на исключении).

К общим характеристикам гестационной тромбоцитопении относятся:

- появление в поздние сроки беременности или перед родами (в конце II или в начале III триместра беременности);
- умеренное снижение уровня тромбоцитов в пределах $110-150 \times 10^9/\text{л}$;
- отсутствие тромбоцитопении до беременности;
- нет повышенного риска развития кровотечений;
- нет других изменений в клиническом анализе крови;

- отсутствие развития фетальной и неонатальной тромбоцитопении.

Дифференциальный диагноз гестационной тромбоцитопении и ИТП представлен в табл. 18.

Таблица 18. Дифференциальный диагноз гестационной тромбоцитопении и ИТП

Характеристика	Гестационная тромбоцитопения	ИТП
Тромбоцитопения вне беременности	нет	возможна
Анамнез	могут быть	аутоиммунные заболевания
Неонатальная тромбоцитопения	нет	возможна (у 10% $<50 \times 10^9/\text{л}$)
Послеродовое разрешение	да, за 24-72 часа после родов	возможно
Последствия	крайне редко	кровотечения у матери и плода

Уровень тромбоцитов восстанавливается в течение 6 недель после родоразрешения. Поэтому гестационную тромбоцитопению рассматривают как тромбоцитопению физиологическую, сопровождающую нормальную, не осложненную беременность.

ГЛАВА 7

Тромбоцитопения распределения

7.1. Тромбоцитопения, вызванная гиперспленизмом

Тромбоцитопения распределения связана с секвестрацией тромбоцитов в увеличенной селезенке, что приводит к снижению числа тромбоцитов, циркулирующих в крови.

В норме из 100% всех тромбоцитов, одновременно находящихся в сосудистом русле человека, циркулируют в периферической крови – 70%, а 30% клеток, так называемый селезеночный пул, исключаются из периферического кровотока, составляя резерв активных клеток. Здесь же в селезенке происходит их постепенная (по мере повторных прохождений тромбоцитов) секвестрация и окончательный апоптоз. Спленомегалия приводит к росту тромбоцитарной массы, секвестрированной в селезеночном пуле. При массивной спленомегалии селезеночный пул составляет до 90% всех тромбоцитов. Поскольку система регуляции тромбоцитопоэза осуществляет контроль за тромбоцитарной массой, а не за концентрацией

тромбоцитов в сосудистом русле, то гиперспленомегалия и секвестрация в селезенке могут вызвать значительную тромбоцитопению, обусловленную нехваткой тромбоцитов в кровотоке. Следует отметить, что ИТП в большинстве случаев, особенно на момент манифестации заболевания, протекает при не измененных размерах селезенки.

Гиперспленизм относится к тромбоцитопении, которая часто возникает у людей с увеличенной селезенкой и не может быть объяснена другими причинами.

Первичный гиперспленизм – это синдром, характеризующийся спленомегалией и любой или всеми следующими цитопениями: анемией, лейкопенией или тромбоцитопенией.

Гиперспленизм обычно является результатом идентифицируемого патологического процесса. Вероятность связи тромбоцитопении с гиперспленизмом предполагается в следующих случаях:

- физикально определяется спленомегалия. Исследование методом визуализации (УЗИ или КТ брюшной полости) должно быть выполнено, если спленомегалия не очевидна при физическом осмотре;

- выявляется тромбоцитопения легкой или средней степени тяжести;
- наблюдается умеренно сниженное количество нейтрофилов;
- определяется низко-нормальный уровень гемоглобина;
- отсутствуют или минимально проявляются нарушения кроветворения.

Основное лабораторное исследование для диагностики гиперспленизма – это клинический анализ крови. Тромбоцитопения при гиперспленизме в первую очередь обусловлена увеличением пула селезеночных тромбоцитов. Массивно увеличенная селезенка может содержать более 90% общей массы тромбоцитов. При отсутствии измененной продукции тромбоцитов их продолжительность жизни и количество близки к нормам. Время селезеночного транзита тромбоцитов остается нормальным (≈ 10 минут), но абсолютное количество тромбоцитов, удерживаемых в увеличенной селезенке, возрастает, хотя они остаются частью обменного пула. При гиперспленизме может наблюдаться тромбоцитопения средней степени тяжести (количество тромбоцитов от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $150 \times 10^9/\text{л}$). Тяжелая тромбоцитопения ($< 20 \times 10^9/\text{л}$) должна предполагать иной диагноз. Поэтому при гиперспленизме нет необходимости иметь доказательства нарушения гемостаза, связанные с тромбоцитопенией, или проводить специальные вмешательства для повышения количества тромбоцитов.

При гиперспленизме происходит увеличение объема плазмы, но гемодилюция играет относительно незначительную роль в тромбоцитопении. У некоторых пациентов с прогрессирующим заболеванием печени

проявляется нарушение печеночной продукции тромбопоэтина, что может способствовать усилению тромбоцитопении в дополнение к гиперспленизму.

Средний объем тромбоцитов при гиперспленизме часто незначительно уменьшается, но это специфичный признак для диагностики.

Нейтропения при гиперспленизме обусловлена увеличением маргинированного пула гранулоцитов, часть которых находится в селезенке. Нейтропения гиперспленизма обычно протекает бессимптомно.

Увеличенная селезенка вызывает тяжесть, ноющие или распирающие боли в левом подреберье. Иногда селезенка достигает таких размеров, что сдавливает диафрагму, и пациент начинает испытывать затруднения дыхания (невозможность совершить глубокий вдох) из-за уменьшенной амплитуды экскурсии грудной клетки. Особенно часто одышка наблюдается у пациентов с болезнями накопления и миелопролиферативными заболеваниями.

Несколько маневров могут улучшить или исправить цитопении, связанные с гиперспленизмом, включая полную или частичную спленэктомия; частичную эмболизацию селезенки; а у пациентов с застойной спленомегалией – хирургическое или трансъюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование. Однако цитопении, вторичные по отношению к гиперспленизму и тромбоцитопении в частности, почти никогда не имеют достаточной тяжести, чтобы оправдать такое лечение.

7. 2. Синдром Казабаха-Мерритта

Солидарная гемангиома с тромбоцитопенией потребления (синдром Казабаха - Мерритта) – редкое заболевание неясной этиологии. Встречается с частотой 1:1500 живых новорожденных.

Характеризуется высокой летальностью (10-30%), связанной как с геморрагическими осложнениями, так и с инвазивным ростом опухоли и сдавлением ею жизненно важных структур организма. Типичные сосудистые опухоли видны сразу после рождения ребенка или появляются в первые месяцы его жизни. Кожа над новообразованием красно-фиолетового оттенка, плотная и горячая на ощупь.

Заболевание проявляется интенсивно увеличивающейся обширной капиллярной гемангиомой, опережающей рост ребенка, с общей кровоточивостью микроциркуляторного типа, прогрессирующей тромбоцитопенией потребления и анемией. Наиболее частая локализация гигантских гемангиом на коже туловища, шеи, лица, головы, реже во внутренних органах, в основном в печени и головном мозге.

У младенца может быть отставание в физическом развитии, медленный прирост массы тела.

В гемограмме обнаруживают гипохромную микроцитарную анемию, снижение уровня тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, что связано с явными клиническими проявлениями геморрагического синдрома. При проведении коагулограммы снижен ПТИ, удлиняется АЧТВ, присутствуют другие признаки нарушений свертываемости крови, гипофибриногемия, повышенный уровень Д-димера.

Лечение синдрома складывается из куративной терапии, направленной на устранение сосудистой опухоли, и сопроводительной терапии, призванной корригировать нарушения гемостаза. Хотя хирургическое удаление опухоли приводит к немедленной нормализации показателей гемостаза и числа тромбоцитов, применение его редко бывает возможным из-за больших размеров опухоли и инфильтративного роста сосудистых образований.

Наиболее часто в качестве терапии первой линии используются глюкокортикостероиды. Применение ГКС возможно в виде монотерапии или в комбинации с винкристином. Для успешного регресса сосудистого новообразования младенцу требуется 1-4 курса гормонотерапии длительностью по 28 дней каждый. При лечении глюкокортикостероидами проводят коррекцию электролитного баланса крови с помощью растворов хлористого кальция, глюконата кальция. Как вариант поддерживающей терапии назначается аскорбиновая кислота, витамины группы В.

Второй компонент лечения – коррекция нарушений гемостаза при выраженной тромбоцитопении. Ребенку переливают тромбоцитные компоненты крови, однако донорские тромбоциты у таких пациентов имеют крайне малое время циркуляции, и, кроме того, в ряде случаев было отмечено, что трансфузии тромбоцитов провоцируют быстрый рост опухоли. Решение о трансфузии тромбоцитов у пациентов с синдромом Казабаха-Мерритт должно приниматься исходя из наличия признаков активного кровотечения, а не тяжести тромбоцитопении самой по себе.

Использование ингибиторов фибринолиза позволяет уменьшить зависимость от трансфузий тромбоцитов у части пациентов. Антиагреганты, такие как ацетилсалициловая кислота и дипиридамол, иногда используются с целью предотвращения агрегации тромбоцитов в пределах опухоли. Коррекция гипокоагуляции с помощью трансфузий свежезамороженной плазмы и криопреципитата проводится также скорее по клиническим показаниям, чем на основе оценки лабораторных данных. При тяжелой анемии возникает потребность в заместительной терапии эритроцитами.

Альтернативными методами лечения являются лазерная терапия, склерозанты и эмболизирующие вещества, криодеструкции. Однако и в этих случаях не всегда удается достичь желаемого результата. Поэтому большой интерес вызывает использование пропранолола. Это неселективный бета-блокатор, обладающий антиангиальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектом. По данным литературы, пропранолол может тормозить и вызывать регрессию гемангиомы.

Перспективным средством терапии синдрома Казабаха-Мерритта является неселективный блокатор пропранолол. Он вызывает сосудистый спазм, угнетает факторы роста опухоли, стимулирует апоптоз клеток. Клинические наблюдения показывают, что при приеме препарата быстро уменьшается размер гемангиомы, кожа бледнеет и размягчается. Однако, применение пропранолола иногда провоцирует «рикошетный» рост новообразования.

Меры профилактики синдрома не разработаны.

ГЛАВА 8

Наследственные тромбоцитопении

Наследственные тромбоцитопении в большинстве случаев ассоциированы с тромбоцитопатиями и встречаются значительно реже приобретенных.

Однако далеко не все наследственные тромбоцитопатии сопровождаются снижением числа тромбоцитов. У новорожденных эти патологии проявляются на 3-4 день после рождения. Тромбоцитопении наследственного происхождения являются следствием нарушениями тромбоцитопоэза в костном мозге. Более редкая причина их развития повышенное потребление/разрушение уже зрелых тромбоцитов. Причем судьба тромбоцитов может определяться не только аномалиями их строения, но и факторами внешнего порядка. Как, например, при болезни фон Виллебранда (D 68.0 по МКБ-10), когда повышенное потребление тромбоцитов в периферической крови вызвано генетическими дефектами фактора Виллебранда.

8.1. Синдром Upshaw-Schulman – наследственная ТТП

Встречается редко, наследуется по рецессивному механизму, вызывается мутациями гена ADAMTS-13. Это приводит к персистенции ультрабольших мультимеров фактора Виллебранда, вызывая эпизоды острой

тромботической микроангиопатии с диссеминированной множественной обструкцией мелких сосудов. Болезнь чаще проявляется в детстве, но иногда обнаруживается во взрослом возрасте.

Снижение активности ADAMTS-13 выявлено также при ДВС-синдроме, циррозе печени, уремии, острых воспалительных заболеваниях, в послеоперационном периоде. Но во всех перечисленных случаях уровень активности ADAMTS-13 $>10\%$ (в зависимости от метода оценки норма – 50-178%). Крайне низкое значение этого показателя ($<5\%$) специфично для ТТП, у большинства пациентов из этой группы определяются антитела к ADAMTS-13. В то же время активность ADAMTS-13 $>5\%$ не исключает ТТП.

8.2. Синдром Пари-Труссо

Это наследственное заболевание, характеризующееся легкой геморрагической тенденцией.

Клинические проявления: геморрагический синдром, тромбоцитопения, гипертелоризм, аномалии ушей, умственная отсталость, коарктация аорты, отставание в развитии в эмбриональный период, гепатомегалия, синдактилия.

Лабораторные исследования: гигантские гранулы в тромбоцитах, мегакариоцитоз, микромегакариоциты.

TAR-синдром (thrombocytopenia-absent radius) –это нарушение развития, характеризующееся двусторонним отсутствием радиусов с наличием обоих больших пальцев и тромбоцитопенией (<50 тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$), которая обычно носит преходящий характер.

Могут присутствовать и другие аномалии верхних конечностей, включая гипоплазию или отсутствие локтевой кости, а также аномалии или отсутствие плечевой кости. Врожденный порок сердца, обычно дефект межпредсердной перегородки или тетрада Фалло, встречается примерно у трети пострадавших пациентов.

Тяжелая тромбоцитопения при рождении или в течение первой послеродовой недели встречается у 59% пациентов с TAR. Тромбоцитопения обусловлена дисмегакариоцитопозом на стадии раннего предшественника мегакариоцитов. Дефект не включает ни тромбопоэтин, ни рецептор тромбопоэтина. Костный мозг показывает нормальные эритроидные и миелоидные предшественники с отсутствующими или уменьшенными мегакариоцитами.

Летальность значительна в неонатальном периоде и раннем младенчестве, в первую очередь вследствие внутрочерепного кровоизлияния. Если пациент доживает до этого периода, спонтанное разрешение

тромбоцитопении обычно происходит после первого года жизни. Лечение носит поддерживающий характер, при необходимости проводятся переливания тромбоцитов.

Тромбоцитопения может наблюдаться при врожденных дефектах тромбоцитов, что относится к тромбоцитопатиям, которые в излагаемом материале не рассматриваются.

ГЛАВА 9

Тромбоцитные компоненты крови

9.1. Классификация тромбоцитных компонентов крови

Тромбоцитные компоненты крови получают в специальных пластикатных контейнерах из дозы цельной крови путём её центрифугирования или на автоматических сепараторах крови.

Стандартный тромбоцитный компонент, приготовленный из одной дозы консервированной крови объёмом 450 мл, содержит 60×10^9 ($0,6 \times 10^{11}$) тромбоцитов. Такое количество считается **одной единицей тромбоцитного компонента**, переливание которой при отсутствии признаков кровотечения должно увеличивать количество тромбоцитов в циркулирующей крови реципиента примерно **на $5-10 \times 10^9$ /л** при средней площади поверхности тела равной $1,8 \text{ м}^2$.

Наибольшее количество тромбоцитов ($800-900 \times 10^9$) можно получить при проведении тромбоцитафереза у одного донора или методом пулирования тромбоцитов, восстановленных из 5-6 доз цельной крови.

Классификация тромбоцитных компонентов представлена в табл. 19.

Таблица 19. Номенклатура, предельные сроки и условия хранения основных тромбоцитных компонентов крови в Республике Беларусь

Номенклатура	Единица измерения	Условия хранения	Срок хранения
тромбоциты из единицы (дозы) крови цельной	доза (40-70 мл)	$+22 \pm 2^\circ\text{C}$	3 суток
тромбоциты из единицы (дозы) крови цельной пулированные, обеднённые лейкоцитами (ОЛ)	5-6 доз	$+22 \pm 2^\circ\text{C}$	5 суток
тромбоциты из единицы (дозы) крови цельной пулированные, ОЛ, патогенредуцированные	5-6 доз	$+22 \pm 2^\circ\text{C}$	5 суток
тромбоциты из единицы (дозы) крови цельной пулированные, в добавочном растворе	5-6 доз	$+22 \pm 2^\circ\text{C}$	7 суток
тромбоциты, полученные автоматическим аферезом	5-6 доз	$+22 \pm 2^\circ\text{C}$	5 суток
тромбоциты, полученные автоматическим аферезом, ОЛ	5-6 доз	$+22 \pm 2^\circ\text{C}$	5 суток
тромбоциты, полученные автоматическим аферезом, ОЛ, патогенредуцированные	5-6 доз	$+22 \pm 2^\circ\text{C}$	5 суток

тромбоциты, полученные автоматическим аферезом, в добавочном растворе	5-6 доз	+22±2°C	7 суток
тромбоциты, полученные автоматическим аферезом, ОЛ, в добавочном растворе	5-6 доз	+22±2°C	7 суток
тромбоциты, полученные автоматическим аферезом, ОЛ, в добавочном растворе, патогенредуцированные	5-6 доз	+22±2°C	7 суток
тромбоциты криоконсервированные	6 доз	-80°C или в жидком азоте при -196°C	2 года
тромбоциты криоконсервированные, размороженные, отмытые	6 доз	22±2°C	1 сутки

Редукция (инактивация) патогенных биологических агентов – технология обработки компонентов крови, направленная на прекращение репродукции вирусов, бактерий, простейших.

Бактериальная контаминация тромбоцитов является постоянной проблемой, возникающей при хранении их при комнатной температуре (20-24°C) в течение 5 дней. Бактериальное заражение может исходить как от донора, так и по другим причинам, и составляет около 0,4%.

Повышение инфекционной безопасности донорских тромбоцитов может быть достигнуто с помощью методов патогенредукции. Концепция методов заключается в фотохимическом воздействии на нуклеиновые кислоты патогенов (вирусов, бактерий, простейших), а также на остаточные лейкоциты с помощью ультрафиолета в присутствии одного из фотосенсибилизирующих веществ – рибофлавина (витамина В₂) либо амотосалена.

После ультрафиолетового освещения тромбоцитного компонента с рибофлавином (рис. 13) уменьшается патогенная нагрузка как оболочечных вирусов ВИЧ, парентеральных гепатитов В и С, Западного Нила, бешенства, птичьего гриппа, цитомегаловируса), так и безоболочечных вирусов (парвовируса В19, гепатита А), грамположительных и грамотрицательных бактерий, паразитов таких как возбудителей малярии, заболевания Чагаса, бабезиоза, японской речной лихорадки).



Рис. 13. Схема фотохимического воздействия на нуклеиновые кислоты патогенов с помощью системы «Мирасол»

В системе «Интерсепт» в качестве фотосенсибилизирующего вещества для патогенредукции применяется амотосален (рис. 14).



Рис. 14. Патогенредукция тромбоцитов амотосаленом с помощью системы «Интерсепт»

Потери тромбоцитов после освещения по технологии «Мирасол» или системы «Интерсепт» не превышает 3% от исходного уровня, что не влияет на терапевтическую эффективность конечного продукта.

Объём дозы патогенредуцированных тромбоцитов составляет от 170 до 360 мл. Концентрация тромбоцитов в готовом продукте может колебаться в пределах $0,7-2,1 \times 10^{11}$ клеток.

Показания для применения те же, что и для тромбоцитов, заготовленных стандартным методом. Однако, учитывая высокую безопасность патогенредуцированных тромбоцитов, следует отдавать предпочтение при назначении их трансфузий иммунокомпрометированным пациентам:

- в педиатрической практике: недоношенным новорождённым и детям до 3-х лет жизни;
- в трансплантологии: до и после пересадки органов и гемопоэтических стволовых клеток;
- в онкологической практике;
- при приобретённых острых коагулопатиях.

С целью минимизации риска развития реакции «трансплантат против хозяина» (далее – ПТ-РТПХ) иммунокомпрометированным реципиентам («хозяину») применяются рентген-облученные тромбоциты донора.

Основным механизмом ПТ-РТПХ считается неспособность иммунной системы «хозяина» распознать и устранить **лимфоциты донора** из-за дефекта клеточного иммунитета или из-за общего HLA-гаплотипа (лейкоцитарная антигенная система человека) между донором и реципиентом и, как следствие, воздействие жизнеспособных донорских лимфоцитов, содержащихся в клеточных компонентах крови, на ткани реципиента. Частота встречаемости ПТ-РТПХ составляет от 0,1 до 1%. Органами-мишенями при развитии ПТ-РТПХ являются кожа, желудочно-кишечный тракт, печень, костный мозг.

Считается, что гамма- или рентгеновское облучение в дозе от 25 до 50 Грей предотвращает развитие ПТ-РТПХ за счет **блокирования пролиферации Т-лимфоцитов**, при этом жизнеспособность и функции других клеток крови сохраняются (Б.М. Гольдинберг, 2020).

Показания к применению облученных тромбоцитов:

- при внутриутробной гемотрансфузии для лечения аллоиммунной тромбоцитопении;
- при врождённом или приобретённом иммунодефиците;
- реципиентам при подборе тромбоцитов по антигенам системы HLA;
- пациентам, получающим антагонисты пурина;
- при аутологичной или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга;
- взрослым и детям с острым лейкозом;
- взрослым и детям с лимфомой Ходжкина;
- реципиентам с апластической анемией;
- пациентам с солидными опухолями, получающим высокодозную лучевую терапию;
- при гемотрансфузии от родственников первой линии;
- при наличии хронической ПТ-РТПХ.

Тромбоциты могут облучаться в любой день от времени их заготовки в пределах срока хранения и использоваться в пределах этого срока.

Тромбоциты транспортируются в термоизоляционных контейнерах при температуре от $+22^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение не более трёх часов с соблюдением санитарно-гигиенических требований.

Тромбоциты хранятся при температуре $+22^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ при постоянном помешивании в тромбомиксере или в термостате с тромбомиксером (рис. 15).



Рис. 15. Термостат с тромбомиксером для хранения тромбоцитов

Тромбоциты, которые хранят при более низких температурах, теряют свою способность участвовать в свёртывании крови, тем более их никогда не следует помещать в холодильник (не путать с криозамораживанием по специальной технологии!). Тромбоциты без перемешивания в отделениях стационара хранению не подлежат.

Срок хранения тромбоцитов не должен превышать 3-е суток при их получении из консервированной донорской крови и 5-ти после сбора другими методами.

В течение первых 5-ти дней клиническая эффективность тромбоцитов, пулированных сразу после заготовки с применением системы стерильного соединения магистралей, идентична клеткам, хранящимся отдельно или пулированным перед применением. В специально добавленном растворе хранение тромбоцитов продлевается до 7 суток.

9.2. Правила назначения тромбоцитных компонентов крови

Применение донорских тромбоцитов предусмотрено программами терапии опухолей системы крови, апластической анемии, проведения трансплантации костного мозга, а также массивных кровопотерь.

Общепринятой практикой переливания тромбоцитов является расчёт по одной дозе ($0,5-0,7 \times 10^{11}$) на 10 кг массы тела или по 4 дозы ($2,0-2,5 \times 10^{11}$) тромбоцитов на 1 м^2 площади поверхности тела (А.А. Рагимов, 2012).

Терапевтической дозой тромбоцитов является переливание не менее $0,5-0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов на каждые 10 кг массы тела или $2,0-2,5 \times 10^{11}$ на 1 м^2 поверхности тела.

Типичной **терапевтической дозой** для взрослых пациентов с тромбоцитопенией и кровотечением является переливание **6-10 доз тромбоцитов**.

Назначение тромбоцитов должно проводиться с учетом показателей максимальной амплитуды (МА) на тромбозластограмме (ТЭГ) с каолином или количеством тромбоцитов в образце периферической крови пациента (табл.20).

Таблица 20. Показания к назначению тромбоцитных компонентов для достижения минимального целевого количества тромбоцитов в периферической крови пациентов (Е.Б. Жибурт, С.Р. Мадзаев, 2013) *

Клиническое состояние	Целевое	
	Количество тромбоцитов в мкл	МА ТЭГ
Профилактически пациентам без кровотечения, инвазивных вмешательств, факторов риска, тромбоцитопатии	<5000	***
Вышеперечисленное в сочетании с тромбоцитопенией вследствие химиотерапии или другого лечения острого лейкоза	>10000	***
Капиллярное кровотечение или малоинвазивная процедура, желудочно-кишечное кровотечение, сливающиеся петехии или продолжающееся кровотечение из раны или другого места	>30000	> 46
Вышеперечисленное и дисфункция тромбоцитов или лекарственно-индуцированный дефект тромбоцитов **	>50000	> 46
	или клинический ответ	
Активное кровотечение или большая экстракраниальная хирургическая операция	>50000	>50
Вышеперечисленное и дисфункция тромбоцитов или лекарственно-индуцированный дефект тромбоцитов **	>100000	>50
	или клинический ответ	
Большая нейрохирургическая операция	>100000	>60

Примечание:

* – не относится к пациентам, у которых происходит кровотечение в течение первых 24 часов после применения аппарата искусственного кровообращения;

** – признак дисфункции тромбоцитов – увеличение времени кровотечения по Дьюку более 6 минут или показатель МА на ТЭГ с коагином <50 (при нормальном количестве тромбоцитов);

*** – не применяется.

Для пациентов с имеющимся кровотечением или с предстоящей хирургической операцией, необходимо поддержание количества тромбоцитов на уровне >30000 в мкл. При внутричерепных, глазных и легочных кровотечениях уровень тромбоцитов следует поднять >100000 в мкл.

На высоком уровне требуются показатели количества тромбоцитов при ДВС-синдроме из-за вероятности их быстрого потребления.

Тромбоцитные компоненты крови переливаются с учетом групп крови по системам АВО и Rh. Трансфузию компонента следует начинать медленно со скоростью примерно 2 мл в минуту в течение 15 минут. При отсутствии нежелательных реакций переливание тромбоцитов взрослому пациенту можно со скоростью 200-300 мл/час и ребенку – 70-120 мл/час. Трансфузия должна продолжаться не более 4 часов (Е.Б. Жибурт, 2012).

По окончании процедуры состояние реципиента отслеживается на протяжении не менее 1 часа. Факт гемотрансфузии регистрируется в медицинской документации.

Если переливание прошло успешно, то контейнер с небольшим остатком трансфузионной среды помещают холодильник на 48 часов.

Заключение

Тромбоцитопения – это состояние, характеризующееся снижением числа тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$.

В физиологических условиях количество тромбоцитов может снижаться во время менструации, беременности, за счет разведения крови при обильном приеме жидкостей.

В качестве патологии тромбоцитопения может выступать как самостоятельное заболевание (первичная) либо симптома других болезней (вторичная).

Созревание тромбоцитов происходит в костном мозге на протяжении 8 дней, после выхода из него в сосудистое русло примерно треть тромбоцитов секвестрируется в селезенке, а оставшиеся две трети циркулируют в кровотоке.

Продолжительность жизни тромбоцитов человека колеблется от 8 до 12 дней и напрямую коррелирует с количеством тромбоцитов. Так как костный мозг здорового человека может увеличить образование тромбоцитов в 8–12 раз, то тромбоцитопения не проявляется до тех пор, пока не будет превышена компенсаторная способность организма. Резкое укорочение продолжительности жизни тромбоцитов отмечается при снижении их количества менее $50 \times 10^9/\text{л}$, что не обязательно связано с повышенной скоростью их разрушения. Снижение количества или недостаточность функций тромбоцитов ведет к кровоточивости.

Для тромбоцитопений центрального генеза характерно ее проявление в виде симптома таких заболеваний как: миелодиспластический синдром, апластические анемии, разные формы острых и хронических лейкозов, лучевой болезни. Вызвана такая тромбоцитопения подавлением, истощением или замещением мегакариоцитарного ростка костного мозга, что в свою очередь приводит к нехватке зрелых тромбоцитов в периферической крови.

Подавление образования тромбоцитов в костном мозге может быть вызвано дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты, алкоголем, метастазированием солидной опухоли, хронической патологией печени, ВИЧ-инфицированием, туберкулезной интоксикацией.

Тромбоцитопении потребления / разрушения развиваются в ситуациях, когда патологические механизмы приводят к ускорению процессов разрушения зрелых тромбоцитов и, как следствие, значительному сокращению времени их жизни при отсутствии или истощении компенсаторных возможностей тромбоцитопоэза в костном мозге в целом. Наличие или отсутствие иммунных механизмов делит все тромбоцитопении

потребления/разрушения на две группы: иммунные и неиммунные тромбоцитопении. В 2008 г. на Консенсусной конференции Международная рабочая группа предложила реорганизовать классификацию идиопатических тромбоцитопений и ввести понятия первичной и вторичной иммунной тромбоцитопении. Согласно этим рекомендациям был установлен количественный порог уровня тромбоцитов, ниже которого ставится диагноз «тромбоцитопения» – $100 \times 10^9/\text{л}$. Благодаря современным лабораторным возможностям, почти всегда удается выявить антитромбоцитарные антитела и, таким образом, подтвердить диагноз самостоятельного заболевания – первичной иммунной тромбоцитопении. При иммунной тромбоцитопении антитела IgG типа вырабатываются против неизмененных антигенов тромбоцитов, то есть причина их образования кроется не в изменении структуры антигенов тромбоцитов, а в нарушении толерантности иммунной системы организма к собственным антигенам.

В отличие от первичной, вторичная иммунная тромбоцитопения сама по себе является симптомом других патологических состояний (аутоиммунных, лимфопролиферативных) либо возникших в результате лечения лекарственными препаратами.

В современных условиях применяемыми методами терапии иммунной тромбоцитопении можно достигнуть только ремиссию различной длительности или состояние клинической компенсации. Считается, что целью терапии иммунной тромбоцитопении является купирование геморрагического синдрома, а не коррекция уровня тромбоцитов.

Лечение пациентов с иммунной тромбоцитопенией должно быть основано на индивидуальном подходе и направлено на остановку кровотечений и обеспечение хорошего качества жизни пациентов.

При выборе терапии имеет значение коморбидность, возраст и образ жизни пациента, наличие дополнительных факторов риска кровотечений, осложнения от ранее проводимого лечения, планируемые хирургические вмешательства, предпочтения самих пациентов и другое. Четких прогностических факторов течения заболевания, ответа на терапию и исходов болезни не выделено. Большинство пациентов могут получать лечение амбулаторно, они не нуждаются в госпитализации для обследования, установления диагноза и начала терапии. К случаям, требующим оказания неотложной медицинской помощи, относятся кровотечения (маточные, желудочно-кишечные, почечные, внутрибрюшные, носовые) и кровоизлияния в жизненно важные органы (головной мозг, орбиту, яичники).

Последовательность в назначении различных лечебных средств при иммунной тромбоцитопении, разработанная на основании многолетнего

клинического опыта, получила название линии терапии. Лекарствами 1-й линии являются глюкокортикостероиды и высокие дозы нормального человеческого внутривенного иммуноглобулина. К методам терапии 2-й линии при персистирующей иммунной тромбоцитопении относятся спленэктомия и агонисты рецепторов тромбопоэтина. У стойко рефрактерных к терапии пациентов с тяжелой формой заболевания может быть эффективно комбинированное применение препаратов. Основной клинической целью лечения детей с иммунной тромбоцитопенией является предотвращение серьезных, угрожающих жизни кровотечений.

Беременность пациенткам с ИТП не противопоказана, но желательно течение в состоянии клинической компенсации ИТП (отсутствие геморрагического синдрома и количество тромбоцитов не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$), достигнутой на предыдущих этапах терапии. При тяжелой форме ИТП необходимо пройти курс терапии до беременности и планировать ее наступление на период ремиссии или клинико-гематологической компенсации. Проводить лечение следует при количестве тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$ либо $<20-30 \times 10^9/\text{л}$ во II или III триместрах с геморрагическим синдромом.

Неонатальные иммунные тромбоцитопении имеют две этиологии. Трансиммунные неонатальные тромбоцитопении наблюдаются в тех случаях, когда у матерей имеет место аутоиммунная тромбоцитопения или системная красная волчанка. Патогенез аутоиммунной тромбоцитопении во многом сходен с развитием гемолитической анемии новорожденных при Rh-конфликте и является результатом проникновения через плаценту к матери тромбоцитов плода. При несовместимости матери и плода по антигенам системы тромбоцитов (НРА) женщина иммунизируется и вырабатывает антитела к антигенам плода, которых нет на ее тромбоцитах, но они унаследованы ребенком от отца.

Неоднократные переливания тромбоцитов могут приводить не только к развитию рефрактерности к таким трансфузиям, но и к изменению толерантности реципиента по отношению к собственным тромбоцитам и развитию уже аутоиммунной патологии. В редких случаях у рожавших женщин или пациентов, которым ранее переливались тромбоциты, развивается посттрансфузионная пурпура.

К числу гаптенных тромбоцитопений относятся тромбоцитопении, ассоциированные с вирусными инфекциями и/или с приемом лекарственных препаратов.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – это специфическое осложнение лечения нефракционированным гепарином, при котором в крови

снижается уровень тромбоцитов, резко возрастает вероятность парадоксальных тромбозов. Во врачебной практике под термином гепарин-индуцированная тромбоцитопения подразумевается 2 тип, так как именно он ассоциирован с тромбозами. Первичная профилактика данного состояния сводится к регулярному контролю концентрации тромбоцитов в крови пациента, получающего гепарин.

Неиммунные тромбоцитопении потребления наблюдаются при тромбозах в результате механической их деструкции при проходе через суженные микрососуды с поврежденным эндотелием и фибриновыми отложениями, а также у пациентов с искусственным кровообращением, с протезированным клапаном сердца, аортокоронарным шунтированием артерий, установлением синтетических шунтов вен и других инвазивных вмешательств.

Повреждение эндотелия сосудов при сепсисе, ДВС-синдроме, тромботической микроангиопатии индуцирует процесс образования внутрисосудистых тромбоцитарных тромбов в мелких сосудах. Потребление тромбоцитов приводит к развитию тромбоцитопении, сужение просвета сосудов вызывает микроангиопатическую гемолитическую анемию (происходит механическое разрушение эритроцитов), ишемию важнейших органов. Обязательным элементом тромботической микроангиопатии, наряду с тромбоцитопенией, является неиммунная гемолитическая анемия с шистоцитами (фрагментированными эритроцитами) в мазке крови. К тромботической микроангиопатии относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (болезнь Мошковица), гемолитико-уремический синдром, а также тромботические микроангиопатии в период беременности первичные (дефицит фермента ADAMTS-13) и вторичные (преэклампсия, HELLP-синдром и другие).

В тоже время гестационная тромбоцитопения не требует проведения дополнительных лечебных мероприятий и не ассоциируется с риском развития акушерских осложнений – уровень тромбоцитов восстанавливается в течение 6 недель после родоразрешения.

Тромбоцитопения распределения связана с секвестрацией тромбоцитов в увеличенной селезенке либо в солитарной гемангиоме, что приводит к снижению числа тромбоцитов, циркулирующих в крови и сдавлению окружающих органов.

Наследственные тромбоцитопении в большинстве случаев ассоциированы с тромбоцитопатиями и встречаются значительно реже приобретенных.

Описанные причины тромбоцитопений направлены на проведение их дифференциальной диагностики, выборе эффективной клинической тактики и динамического наблюдения за состоянием здоровья пациента.

Литература

1. Hoffman, M. A cell-based model of hemostasis / Hoffman M. Monroe D.M. // *Thromb. Haemost.* 2001 Jun; 85 (6):958-65.
2. Козловский В.И. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию тромбоцитов / Козловский В.И., Ковтун О.М., Сероухова О.П., Детковская И.Н., Козловский И.В. // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* - 2013. - 12. - № 4. – С.79-91.
3. Provan, D. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia/ D. Provan, R. Stasi, A. C Newland, V. S Blanchette, P. Bolton-Maggs, J. B Bussel, B. H Chong, D. B Cines, T. B Gernsheimer, B. Godeau, J. Grainger, I. Greer, B. J Hunt, P. A Imbach, G. Lyons, R. McMillan, F. Rodeghiero, M. A Sanz, M. Tarantino, S. Watson, J. Young, D. J Kuter// *Blood.* -2010. - Jan 14; 115 (2):168-86.
4. Harker, L.A. Thrombokinetics in man/ L.A. Harker, C.A. Finch // *J Clin Invest.*-1969.- 48(6):963.
5. Alphonsus, C. S. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier /C. S. Alphonsus, R. N. Rodseth // *Anaesthesia* -2014.-69, 777–784
6. Максименко А.В. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии / А.В. Максименко, А.Д Турашев // *Атеросклероз и дислипидемии.* -2011. - № 2 (3). -С. 4-17.
7. Войцеховский В.В. Тромбоцитопении / Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Целуйко С.С. // *Амурский медицинский журнал.* - 2017.- № 2 (18).- С. 7-25.
8. Michelson, A.D. Platelets. 3rd ed. / A. D. Michelson - Boston: Academic Press, 2013. - 900 p.
9. Пантелеев М.А. Тромбоциты и гемостаз / Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. // *Онкогематология.* - 2014- №9(2).-С. 65-73.
10. Физиология и патология гемостаза / Н.И. Стуклов и [др.]// -Москва: Учебное пособие, 2016. Сер. Библиотека врача-специалиста.
11. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с витамин-В12-дефицитной анемией» : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 01.04.2022, № 23.
12. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с фолиеводефицитной анемией» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.04.2022 № 23).

13. Peck-Radosavljevic, M. Thrombocytopenia in liver disease/ Peck-Radosavljevic, M. // *Can J Gastroenterol.*-2000.-Nov; 14 Suppl.-D. 60D-66D.

14. Sánchez-Ramón et al. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management/ Sánchez-Ramón et al // *Front Immunol.* – 2019.- Mar 26;10:586.

15. Notarangelo, L. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias / L. Notarangelo // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* - 2009; 139-43.

16. Westermann-Clark et al. Primary Immunodeficiency in Children With Autoimmune Cytopenias: Retrospective 154-Patient Cohort / Westermann-Clark et al // *Front Immunol.* - 2021 Apr 22;12:649182.

17. Wang, J. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID) / J. Wang, C. Cunningham-Rundles // *J Autoimmun.* - 2005 Aug;25(1):57-62.

18. Aboud, N. Is Autoimmune Thrombocytopenia Itself the Primary Disease in the Presence of Second Diseases? Data from a Long-Term Observation / N. Aboud, F. Depré, A. Salama // *Transfus Med Hemother.*-2017;44:23–28.

19. Provan et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia / Provan et al // *Blood Adv.* -2019 Nov 26;3(22):3780-3817.

20. Grace, F. An update on pediatric ITP: differentiating primary ITP, IPD, and PID / F. Grace, M. Lambert // *Blood.* 2022 Aug 11;140(6):542-555.

21. Мазуров, А.В. Диагностика тромбоцитопений // А.В. Мазуров, С. Г. Хаспекова, С. А. Васильев // *Тер Арх.*-2018. - 90(7)- С.4-13.

22. Мазуров, А.В. Физиология и патология тромбоцитов/ А.В.Мазуров. -Москва: Литтера, 2011. -456с.

23. Меликян, А.Л. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2016г) / Меликян А.Л., Пустовал Е.И., Цветаева Н.В., Птушкин В.В., Грицаев С.В., Голенков А.К., Давыдкин И.Л., Поспелова Т.И., Иванова В.Л., Шатохин Ю.В., Данишян К.И., Савченко В.Г. // *Гематология и трансфузиология*- 2017. - Т. 62. № 1-S1. - С. 1-24

24. Provan, D. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia / D. Provan et al. // *Blood Adv.* -2019. - Nov 26;3 (22).-P.3780-3817.

25. Matzdorff, A. Immunthrombozytopenie (ITP) / Matzdorff A., Eberl W., Kiefel V., Meyer O., Ostermann H., Pabinger-Fasching I., Rummel M.J. // *Onkopedia leitlinien* - 2018, 46 p.

26. Дымова, О.В. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа – проблемы современной диагностики / Дымова О.В., Еременко А.А., Бабаев М.А., Шалгинских А.О., Зюляева Т.П., Моченова Н.Н. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2017. - Т. 10. № 6.- С. 70-75.

27. Семиголовский, Н.Ю. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения и COVID-19: упрощённое правило диагностики и алгоритм лечения/ Семиголовский Н.Ю., Дрыгин А.Н., Левчук А.Л., Семиголовский С.Н., Симутис И.С.// Кардиология: новости, мнения, обучение. - 2022.- Т. 10. № 2 (29). - С. 18-27

28. Марченко, И.А. Современные методы лабораторной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении / Марченко И.А., Шиян А.В., Андреева А.С. // Медицинский Совет. - 2017. -№12- С189-195.

29. Васильев, С.А. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (обзор)/ Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Зозуля Н.И., Соколова М.А., Мазуров А.В.// Атеротромбоз. - 2019. - № 1.- С. 99-114.

30. Aladjidi, N. Evans syndrome in children: long-term outcome in a prospective French national observational cohort/ Aladjidi N. et al. // Front Pediatr.- 2015.- №3.-P.79.

31. Miano, M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children / Miano M. // Br J Haematol. – 2016. - №172. - P.524-34.

32. Сунцова, Е. В. Синдром Фишера-Эванса / Сунцова Е.В., Байдильдина Д.Д., Кузьминова Ж.А., Калинина И.И., Петрова У.Н., Салимова Т.Ю., Пшонкин А.В., Масчан А.А., Новичкова Г.А. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2018. - Т. 17. № 1.- С. 75-86.

33. Якушев, А.А. Синдром Фишера-Эванса: клинические наблюдения в практике терапевта / Якушев А.А., Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю., Шмыкова С.С., Ильин Н.В., Тотолян Г.Г., Сиренова И.О., Никитин И.Г.// Архив внутренней медицины. - 2020. - Т. 10. № 1 (51). - С.74-80.

34. Scandellari, R. Platelet response to Helicobacter pylori eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies. / Scandellari R. et al. // Blood Coagul. Fibrinolysis.-2009.-№ 20. - P. 108–113.

35. Бакулин, И.Г. Всегда ли тромбоцитопения-проблема гематолога? Лечебно-диагностические алгоритмы в практике терапевта и гастроэнтеролога /Бакулин И.Г., Белоусова Л.Н., Евдокимова Л.С.// Фарматека. - 2017. - № S5. - С. 78-84.

36. Петров, А.В., Клиническое значение тромбоцитопении при системной красной волчанке/ Петров А.В., Белоглазов В.А., Гаффарова А.С.,

Родько Е.С., Петров А.А.// Крымский терапевтический журнал. - 2018. - № 2. - С. 55-57.

37. van Vollenhoven, R. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS)/ van Vollenhoven R. et al./ Ann Rheum Dis. – 2017. - Mar;76(3). – P.554-561.

38. Кулабухов, В.В. Сепсис: контроль очага инфекции / Кулабухов В.В., Зубарева Н.А., Ярцев П.А.// Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т 18(5). С.89-96.

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения	3
Введение	4
ГЛАВА 1. Функции тромбоцитов: термины, определения, основные характеристики	4
1.1. Основные функции тромбоцитов	4
1.2. Взаимоотношения тромбоцитов и гликокаликса в норме и при патологии	8
ГЛАВА 2. Тромбоцитарный гемостаз в норме и при тромбоцитопении	10
ГЛАВА 3. Классификация тромбоцитопений	15
ГЛАВА 4. Приобретенные тромбоцитопении центрального генеза (гипопродуктивные)	15
4.1. Тромбоцитопения при дефиците витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты	16
4.2. Тромбоцитопения при алкогольной интоксикации	20
4.3. Тромбоцитопения при метастазах солидной опухоли в костный мозг	21
4.4. Тромбоцитопении при хроническом заболевании печени	21
4.5. Тромбоцитопения при ВИЧ/СПИД	23
4.6. Первичные иммунодефициты и тромбоцитопения	24
4.7. Тромбоцитопения при туберкулезе	25
4.8. Тромбоцитопения при малярии	26
ГЛАВА 5. Тромбоцитопении потребления (разрушения)	26
5.1. Разновидности тромбоцитопений потребления/разрушения	26
5.2. Первичные иммунные тромбоцитопении потребления	27
5.2.1. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (иммунная тромбоцитопения)	27
5.2.2. Иммунная тромбоцитопения беременных	48
5.3. Рефрактерность к переливанию тромбоцитных компонентов крови	51
5.4. Посттрансфузионная тромбоцитопеническая пурпура	54
5.5. Гаптеновые иммунные тромбоцитопении	54
5.5.1. Тромбоцитопения, сопровождающая вирусную инфекцию	55
5.5.2. Лекарственные тромбоцитопении	55
5.5.3. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	56
5.6. Вторичные иммунные тромбоцитопении	65
5.6.1. Синдром Фишера-Эванса	65

5.6.2. Тромбоцитопения при <i>Helicobacter pylori</i> -ассоциированных заболеваний	68
5.6.3. Тромбоцитопения при антифосфолипидном синдроме	68
5.6.4. Тромбоцитопения при саркоидозе	69
5.6.5. Тромбоцитопения при системной красной волчанке	70
5.7. Неиммунные тромбоцитопении потребления	71
5.7.1. Тромбоцитопения при сепсисе	71
5.7.2. Тромбоцитопения при тромбозах	72
5.7.3. Тромбоцитопения при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	73
5.7.4. Тромботические микроангиопатии	74
ГЛАВА 6. Гестационная тромбоцитопения	75
ГЛАВА 7. Тромбоцитопения распределения	76
7.1. Тромбоцитопения, вызванная гиперспленизмом	76
7.2. Синдром Казабаха-Мерритта	78
ГЛАВА 8. Наследственные тромбоцитопении	80
8.1. Синдром Upshaw-Schulman - наследственная ТТП	80
8.2. Синдром Пари-Труссо	81
ГЛАВА 9. Тромбоцитные компоненты крови	82
9.1. Классификация тромбоцитных компонентов крови	82
9.2. Правила назначения тромбоцитных компонентов крови	86
Заключение	89
Литература	94

Учебное издание

Искров Игорь Александрович
Гольдинберг Борис Михайлович
Кабаева Екатерина Николаевна
Цвирко Дмитрий Геннадьевич

**ТРОМБОЦИТОПЕНИИ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 14.11.2022. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 6,19. Уч.- изд. л. 4,97. Тираж 100 экз. Заказ 15.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3.