

Введение

Тромбоцитопатия (ТП) – нарушение системы гемостаза, в основе которого лежат качественный дефект и дисфункция тромбоцитов.

По частоте ТП преобладают над тромбоцитопеническими состояниями. Считается, что 5-10% населения земного шара страдает функциональными нарушениями тромбоцитов в той или иной степени (чаще легкой).

В основе ТП лежат качественные нарушения тромбоцитов за счет их функциональной неполноценности. При наследственных ТП — это врожденный дефект, при приобретенных — функциональные свойства кровяных пластинок страдают и вследствие основного заболевания.

ТП часто лежат в основе неясных носовых и десневых кровотечений, повышенной «синячковости», упорных маточных кровотечений у девочек в период полового созревания.

По данным различных авторов, от 36 до 65% всех кровотечений у детей связаны с ТП.

На долю ТП приходится 36% среди всех наследственных геморрагических заболеваний. Наследственные ТП чаще регистрируются у детей с легкой степенью кровоточивости, у детей с тяжелой пурпурой — нередко сочетанные нарушения гемостаза.

Зачастую тромбоцитопатии не диагностируются своевременно и больные долгое время безуспешно лечатся у специалистов узкого профиля — оториноларингологов (поскольку носовые кровотечения в ряде случаев являются единственным симптомом заболевания при геморрагическом диатезе), гинекологов, стоматологов и др.

У большинства больных этой патологией первые признаки кровоточивости появляются в детском возрасте. Участковые педиатры не придают должного значения геморрагическим проявлениям и лишь незначительную часть больных направляют на специализированный прием к гематологу для уточнения диагноза.

Классификация

Тромбоцитопатии характеризуются развитием спонтанных и посттравматических кожно-слизистых кровотечений. Распознавание и дифференциация тромбоцитопатий основывается на выявлении кровоточивости микроциркуляторного типа с нарушением функциональных свойств, морфологии и биохимических характеристик тромбоцитов.

На базе этих проявлений строится современная классификация тромбоцитопатий, которые подразделяются на две большие группы – наследственные и приобретенные.

Наследственные формы тромбоцитопатий

Основные патогенетические группы:

1. Связанные с мембранными аномалиями (синдром Бернара-Сулье, Скотт синдром, псевдоблезнь Виллебранда, тромбастения Гланцмана и др.)
2. Связанные с внутриклеточными аномалиями
 - а) болезни недостаточности пула хранения – дефицит плотных и альфа-гранул (болезнь Германского-Пудлака, ТАР-синдром, синдром серых тромбоцитов, синдром Чедиака-Хигаси, синдром Грисцелли, дефицит плотных гранул и др.)
 - б) нарушение реакции высвобождения гранул и их компонентов (дефект циклооксигеназы, тромбоксан-синтетазы, липоксигеназы и др.)
3. Смешанные тромбоцитарные нарушения (синдромы Мея-Хегглина, Вискотта-Олдрича и др.)
4. Дисфункция тромбоцитов плазменного генеза и при сосудистых дисплазиях (болезнь Виллебранда, болезнь Элерса-Данло и др.)

Функционально-морфологические формы:

1. Нарушение адгезии тромбоцитов
 - синдром Бернара-Сулье (дефицит или дефект комплекса GPIb-IX-V)
 - болезнь Виллебранда (дефицит или дефект vWF)
2. Нарушение агрегации тромбоцитов
 - тромбастения Гланцмана (дефицит или дефект GPIIb-IIIa)
 - наследственная афибриногенемия (дефицит или дефект α IIb β 3, фибриногена)
3. Нарушение высвобождения и дефицит гранул
 - Дефицит пула хранения α -гранул (синдром серых тромбоцитов, APC-синдром, Квебекский тромбоцитарный синдром, синдром Пари-Труссо) δ -гранул (дефицит плотных гранул, болезнь Германского-Пудлака, синдром Чедиака-Хигаси, ТАР-синдром) α - и δ -гранул (дефицит плотных и α -гранул)
4. Нарушение формирования и дефицит сигнальных путей
 - Дефекты рецепторов агонистов: тромбоксана A₂, коллагена, АДФ, эпинефрина
 - Дефект активации G-протеина: дефицит G α q, аномалия G α s, дефицит G α i1
 - Дефект метаболизма фосфатидилинозитола – дефицит фосфолипазы C-2
 - Дефект мобилизации кальция
 - Дефект фосфорилирования плекстрина – дефицит протеинкиназы-C
 - Нарушение обмена арахидоновой кислоты и тромбоксана
 - нарушение высвобождения арахидоновой кислоты
 - дефицит циклооксигеназы

- дефицит тромбоксансинтетазы

- Аномалии элементов цитоскелета - синдром Вискотта-Олдрича
- Нарушение взаимодействия тромбоцит-фактор свертывания (дефект фосфолипидов мембраны) – синдром Скотта

- Сочетанные врожденные нарушения – аномалия Мея-Хегглина, болезнь Дауна, синдром мезенхимальной дисплазии, ТАР-синдром Тромбоцитопатии, сопровождающиеся тромбоцитопенией

1. Малые размеры тромбоцитов – синдром Вискотта-Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения.

2. Нормальные размеры – врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, ТАР-синдром, амегакариоцитарная тромбоцитопения с врожденным радиоульнарным синостозом, аутосомно-доминантная тромбоцитопения, семейная тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию острого миелоидного лейкоза.

3. Крупные тромбоциты – синдром Бернара-Сулье, синдром Ди Джорджи, тромбоцитарный тип болезни Виллебранда, синдром серых тромбоцитов, АРС-синдром, группа синдромов МУН9, X-сцепленная тромбоцитопения с талассемией, синдром Пари-Труссо, Средиземноморская макроцитопатическая тромбоцитопения, дизэритропоэтическая анемия с тромбоцитопенией.

Приобретенные (симптоматические) тромбоцитопатии.

1. При гемобластозах

- дизагрегационные гипорегенераторные;
- формы потребления (при развитии ДВС-синдрома);
- смешанного типа.

2. При миелопролиферативных заболеваниях и эссенциальной тромбоцитемии.

3. При витамин В12-дефицитной анемии.

4. При уремии (нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, реже - ретракции сгустка).

5. При миеломной болезни, болезни Вальденстрема, гаммапатиях (блокаде тромбоцитов макро- и парапротеинами).

6. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени (нарушения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов вследствие метаболических нарушений, секвестрация тромбоцитов в портальной системе, потребление кровяных пластинок при развитии ДВС-синдрома).

7. При цинге (нарушение взаимодействия с эндотелием и АДФ-агрегацией).

8. При гормональных нарушениях – гипоестрогении, гипотиреозах.

9. Лекарственные и токсигенные формы (при лечении аспирином и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками - карбенциллином, пенициллином; транквилизаторами, нитрофуранами, цитостатиками и др.).

10. При лучевой болезни.

11. При массивных гемотрансфузиях и инфузиях реополиглокина.

12. При больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

Этиология

Первичные тромбоцитопатии развиваются при генных дефектах.

Вторичные тромбоцитопатии развиваются под влиянием различных факторов.

- ◆ Химические факторы: избыток токсичных продуктов обмена веществ, некоторые ЛС, гиповитаминозы (дефицит аскорбиновой кислоты, цианкобаламина).
- ◆ Биологические факторы: вещества, образующиеся в опухолевых клетках (они нарушают деление и созревание мегакариоцитов), продукты деградации фибриногена и фибрина (при ДВС-синдроме), повышенное содержание в плазме крови нормальных и аномальных белков при болезни Вальденстрёма и миеломной болезни, высокая концентрация в плазме крови факторов свёртывающей системы (например, при переливании больших доз плазмы крови, концентратов прокоагулянтов).

Патогенез



Клиническая картина

Клинические проявления зависят от особенностей качественных и количественных дефектов тромбоцитов – тяжесть геморрагического синдрома может значительно варьироваться и не зависеть напрямую от степени дефекта. При легкой кровоточивости может отмечаться склонность к синяковости при малых и незначительных травмах, на месте сдавливания резинкой; периодические необильные носовые кровотечения, семейные длительные менструации у женщин и др. В случае развития массивного геморрагического синдрома могут развиваться жизнеугрожающие кровопотери.

Тромбастения Гланцмана – наследственное заболевание, характеризующееся геморрагическими проявлениями, при которых отмечается удлинение времени кровотечения, а также полное отсутствие или резкое

снижение интенсивности ретракции кровяного сгустка на фоне нормального содержания тромбоцитов в единице объема крови. Это является результатом снижения агрегационной способности тромбоцитов.

Тромбастения Гланцмана является редким заболеванием и встречается с частотой приблизительно 1 случай на 1 млн. Манифестация заболевания происходит в раннем детском возрасте.

Основными клиническими проявлениями являются кожный геморрагический синдром, кровотечения из слизистых, в том числе и желудочно-кишечные, вплоть до жизнеугрожающих. Возможно образование гематом мягких тканей различной локализации. Геморрагический синдром может иметь как посттравматический, так и спонтанный характер. Проведение любых оперативных вмешательств без гемостатической терапии, в том числе экстракция зубов, сопровождается развитием кровотечения.

В настоящее время выделяют 3 типа тромбастении Гланцмана: тип 1 – дефицит комплекса поверхностных рецепторов агрегации гликопротеинов GPIIb–IIIa < 5% от нормы; тип 2 – дефицит комплекса GPIIb–IIIa 5–20 % от нормы, тип 3 – комплекс GPIIb–IIIa присутствует в нормальном или почти нормальном количестве, но функционально несостоятелен. Тем не менее корреляции между количеством GPIIb–IIIa на поверхности тромбоцитов и тяжестью клинических проявлений заболевания не наблюдается. В основе патогенеза данного заболевания лежит дефицит или дисфункция мембранных белков тромбоцитов – интегрин α IIb β 3 (GPIIb–IIIa), формирующих на поверхности тромбоцитов гетеродимер – комплекс, связывающий фибриноген, фактор Виллебранда, фибронектин и витронектин. Этот мембранный комплекс является необходимым компонентом заключительного этапа агрегации, активированной физиологическими агонистами. При активации комплекс GPIIb–IIIa меняет свою конформацию, связывает фибриноген и другие растворимые адгезивные белки, которые с участием ионов Ca²⁺ опосредуют агрегацию смежных тромбоцитов в формирующемся сгустке.

Тромбастения Гланцмана имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Оба гена интегринов α IIb и β 3 расположены на длинном плече хромосомы 17q21.32 и кодируются в генах ITGA2B и ITGB3 соответственно. Экспрессия генов происходит независимо друга от друга. Малые делеции и модификации встречаются чаще, чем большие реаранжировки генов. Несмотря на то что фрагмент ITGB3 имеет меньший размер, по причине наличия большего количества экзонов его мутация встречается с большей частотой. В результате мутации у пациентов с тромбастенией Гланцмана может возникать дефицит или нарушение структуры GPIIb–IIIa. Наличие молекулярного дефекта в одном или двух генах достаточно для формирования тромбоцитопатии. Тяжесть клинической картины тромбастении Гланцмана не зависит от выявленных мутаций и может варьироваться внутри одной семьи.

Синдром Вискотта–Олдрич(СВО).

Микротромбоцитопения и нарушение агрегации тромбоцитов указывает на наличие качественного или количественного дефекта специфического белка WASP (Wiskott–Aldrich syndrome protein). Для классической формы СВО харак-

терен комплекс нарушений, в который входят повышенная кровоточивость, рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, а также кожная экзема.

Существует более легкая форма течения заболевания – X-сцепленная тромбоцитопения. Заболевание характеризуется отсутствием выраженных признаков иммунодефицита и экземы. С целью верификации диагноза данной группе больных необходимо проводить пункцию костного мозга и анализ миелограммы. В миелограмме при СВО отмечается нормальное количество неизмененных мегакариоцитов. Иммунологические дефекты у больных СВО являются результатом нарушения гомеостаза лимфоцитов, проявляющегося в резком снижении пропорции Т- и В-лимфоцитов. При исследовании функциональных нарушений тромбоцитов у больных СВО обнаруживается повышенная экспрессия фосфатидилсерина и образование микрочастиц ответ на стимул. Вероятным механизмом развития тромбоцитопении является повышенное удаление тромбоцитов, экспрессирующих фосфатидил-серин, макрофагами селезенки. Для подтверждения диагноза «синдром Вискотта–Олдрича» и X-сцепленной тромбоцитопении необходимо провести анализ экспрессии белка и определение мутации гена WASP.

Классификация БВ

БВ – нарушение свертываемости крови, вызываемое дефицитом или нарушением функции vWF. БВ – фенотипически гетерогенная коагулопатия, для которой выявлено более 20 различных подтипов или вариантов подтипов.

Комитет по науке и стандартизации (Scientific and Standardization Committee – SSC) при Международном обществе по проблемам тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) пересмотрел и упростил классификацию основных типов БВ.