**ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации»**

**Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО**

**РЕФЕРАТ**

**Тема: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЦИТОПЕНИИ**

Выполнила: Ординатор

Куркина Наталья Ивановна

Проверила: Доцент

Анисимова Елена Николаевна

**Красноярск 2021г**

**ПЛАН**

1. Введение
2. Тромбоцитопении
3. Дифференциальная диагностика
4. Диагностика
5. Аутоиммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура
6. Cиндром Фишера-Эванса Cиндром
7. Тромбоцитопении у беременных
8. Тромбоцитопении у больных гемобластозами, депрессиями кроветворения, анемиями
9. Тромбоцитопении медикаментозного генеза
10. Гипоплазия мегакариоцитарного ростка при алкогольной интоксикации
11. Гипопролиферация и гипоплазия мегакариоцитарного ростка инфекционного генеза
12. Синдромы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
13. Тромботические микроангиопатии
14. Заключение
15. Литература.

**Введение**

Тромбоцитопения является часто встречающимся гематологическим симптомом при различных патологиях, отличающихся как патогенетически, так и клинически, что требует проведения расширенного диагностического поиска. Установление истинных причин тромбоцитопении имеет важное значение, поскольку тактика ведения больных может существенно различаться.

Тромбоцитопения в основном развивается по иммунному механизму, классифицируют иммунную тромбоцитопению (ИТП) как первичную и вторичную.

Первичная ИТП является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся изолированной тромбоцитопенией (количеством тромбоцитов в периферической крови менее 100 × 109 / л), при отсутствии других причин или нарушений, которые могут быть связаны с тромбоцитопенией.

Вторичная ИТП является симптомом других аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), антифосфолипидного синдрома (АФС), ревматоидного артрита и др. По данным литературы, соотношение первичной и вторичных тромбоцитопений составляет 80 к 20 %, однако выявление новых причин снижения количества тромбоцитов может переводить пациентов из группы первичной в группу вторичных тромбоцитопений.

Тромбоциты – клетки крови, имеющие форму пластинки, которые участвуют в процессах свертывания крови. Их основная функция – закрытие раны при кровотечении путем образования тромба, или сгустка крови. Тромбообразование является естественным процессом защиты от массивной кровопотери при любых травмах. Дефицит тромбоцитов в крови называется тромбоцитопенией. Данное состояние достаточно часто протекает бессимптомно, однако может являться опасным для жизни при значительном уменьшении числа тромбоцитов крови.

Причины понижения уровня тромбоцитов

* Уменьшение образования тромбоцитов в костном мозге.
* Увеличение скорости их разрушения или использования.
* Иммунная тромбоцитопеническая пурпура – самая частая причина чрезмерного разрушения тромбоцитов. В этом случае появляются антитела к собственным тромбоцитам. Антитела связываются с тромбоцитами, что вызывает их быстрое разрушение, так что продолжительность их жизни сокращается.

**ТРОМБОЦИТОПЕНИИ**

Тромбоцитопенией называется состояние, при котором количество тромбоцитов в периферической крови снижается менее 150×109/л. Нормальное количество тромбоцитов в периферической крови составляет 150–320×109/л.

Практикующий врач любой специальности неоднократно встречается с тромбоцитопениями в своей работе. Тромбоцитопения может быть проявлением, как заболевания системы крови (гемобластозы, миелодиспластические синдромы, апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), так и симптоматической при многих соматических заболеваниях, сопровождающей проводимую медикаментозную терапию. Об этом надо знать клиницистам всех специальностей, чтобы не ошибиться в диагностике и выработать правильную лечебную тактику.

Различают следующие тромбоцитопении.

1. Тромбоцитопении, обусловленные недостаточной продукцией тромбоцитов в костном мозге, что может наблюдаться при апластической анемии, химическом и радиационном поражении костного мозга, замещении костного мозга опухолевой тканью, дефиците витамина В12 и фолиевой кислоты, врожденной мегакариоцитарной гипоплазии, острых лейкозах, ряде других гемобластозов.

2. Тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением тромбоцитов.

Иммунные тромбоцитопении можно разделить на четыре группы:

– аутоиммунные, при которых разрушение тромбоцитов связано с несовместимостью по одной из групповых систем крови, либо в связи с трансфузией реципиенту чужих тромбоцитов при наличии к ним антител, либо в связи с проникновением антител к ребенку от матери, предварительно иммунизированной антигеном, отсутствующим у нее, но имеющимся у ребенка;

– трансиммунные, при которых аутоантитела матери, страдающей аутоиммуной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой, проникают через плаценту и вызывают тромбоцитопению у ребенка;

– гетероиммунные, связанные с нарушением антигенной структуры тромбоцита под влиянием вируса или с появлением нового антигена или гаптена; – аутоиммунные, при которых антитела вырабатываются против собственного неизмененного антигена.

3. Тромбоцитопении, обусловленные нарушением распределения пулов тромбоцитов. Это тромбоцитопении, обусловленные секвестрацией тромбоцитов в селезенке. Секвестрация тромбоцитов в селезенке может увеличиваться при заболеваниях, сопровождающихся спленомегалией (цирроз печени с портальной гипертензией, саркоидоз, болезни накопления).

При обследовании больных с патологией гемостаза врач в первую очередь собирает анамнез и изучает клинические проявления заболевания.

После этого он составляет план обследования больного, который и приводит к постановке окончательного диагноза. Проявления кровоточивости при различных геморрагических заболеваниях и синдромах неоднородны. Изучение этих проявлений и их особенностей оказывает врачу большую помощь в проведении дифференциально – диагностического поиска. Недоучет клинических данных и анамнеза значительно затрудняет работу клинициста. Собирая анамнез у больного с геморрагическим синдромом, необходимо:

1) получить сведения о возможном наличии кровоточивости у родственников больного;

2) выяснить, не страдает ли больной каким-либо заболеванием, которое может вызвать геморрагический синдром (заболевания печени, системные заболевания соединительной ткани, заболевания почек, злокачественные новообразования, тиреотоксикоз, алкоголизм.);

3) особое внимание нужно уделить тому, какие лекарственные препараты принимает больной (геморрагический синдром может возникать при передозировке антикоагулянтов, дезагрегантов, сульфаниламидов, нестероидных противовоспалительных средств, β-блокаторов, антибиотиков, транквилизаторов, нитрофуранов.).

Тромбоцитопении могут протекать как бессимптомно, без клинических проявлений кровоточивости, так и с разной степенью выраженности геморрагическим синдромом.

Первым шагом в дифференциальной диагностике геморрагического диатеза является определение типа кровоточивости. При этом учитываются изменения кожи, подкожной клетчатки, мышц, суставов, наличие кровотечений из внутренних органов и их особенности.

Выделение типа кровоточивости возможно на основании тщательного расспроса больного, когда учитываются все эпизоды геморрагии, и объективного исследования больного. Для патологии тромбоцитарно-сосудистого гемостаза характерен микроциркуляторный (петехиально-пятнистый, синячковый) тип кровоточивости, характеризующийся легким появлением петехий (пятна на коже 1–2 мм, обусловленные капиллярным кровоизлиянием) и практически безболезненных синяков (экхимозов) на коже конечностей и туловища, реже − в области шеи и лица, а также склонностью к геморрагиям, носовым кровотечениям, гематурии. Возможны кровоизлияния в конъюнктивы, глазное дно, головной мозг, желудочно-кишечные кровотечения. Геморрагии легко провоцируются травмированием микрососудов – трением одежды, мытьем в бане, сжатием конечности манжетой (при измерении артериального давления) или резинками от чулок, а также подкожными инъекциями, легкими ушибами.

Пробы на ломкость микрососудов (щипок, укол, манжетная, баночная) в большинстве случаев положительны, время кровотечения часто (не обязательно) удлинено. Тяжесть этого типа кровоточивости может быть от очень малой, когда больных беспокоит лишь «пятнистость» кожи, до выраженной, с развитием железодефицитной анемии и снижением трудоспособности. Опасны профузные полостные – носовые, желудочно-кишечные, почечные, особенно маточные кровотечения, а также кровоизлияния в сетчатку глаза с потерей зрения, кровоизлияния в мозг и его оболочки. Гематом, гемартрозов и других поражений опорно-двигательного аппарата, отсроченных послеоперационных кровотечений практически не бывает. Спонтанные геморрагии при тромбоцитопениях связаны в большей степени с нарушением ангиотрофической функции тромбоцитов. Клетки эндотелия сосудов, в норме противостоящие диапедезному пропитыванию эритроцитов, не могут получать необходимые вещества непосредственно из плазмы. Тромбоциты являются физиологическими «кормильцами» эндотелия, они периодически смыкаются с эндотелиальными клетками и «изливают» в них свое содержимое. Если эндотелиальные клетки лишаются тромбоцитарной «подкормки», они быстро подвергаются дистрофии и начинают пропускать через свою цитоплазму эритроциты. 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. В настоящее время в подавляющем большинстве клиник используются автоматические гематологические анализаторы. При всех положительных моментах определения показателей периферической крови на автоматических анализаторах имеются и недостатки. Одной из проблем является «ложная тромбоцитопения», связанная в первую очередь с техническими погрешностями при заборе и определении показателей крови, несвоевременном пропускании крови через анализатор, либо из-за спонтанной агрегации тромбоцитов, которая может отмечаться при широком спектре нарушений. Поэтому, при выявлении у пациента без клинических проявлений (геморрагического синдрома) «сниженного количества тромбоцитов», необходим подсчет их количества по методу Фонио, что позволит исключить «ложную тромбоцитопению».

*Дифференциальный диагноз:*

Дифференциальный диагноз при иммунной тромбоцитопении предполагает исключение других причин тромбоцитопении.

Включает в себя апластическую анемию, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (болезнь Маркиафавы –Микели),

волосатоклеточный лейкоз, мегалобластные анемии, миелодиспластический синдром, TAR-синдром,

тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.

**Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.** Для ПНГ характерны гемосидеринурия, гемоглобинурия, повышение уровней билирубина, ЛДГ, снижение либо отсутствие гаптоглобина. Кровоточивость редко наблюдается, типична гиперкоагуляция (активация индукторов агрегации). Исключается при отсутствии ПНГ клона по результатам ИФТ.  
**Апластическая анемия**в мазках крови тромбоцитопения изолированная часто глубокая до выявления единичных кровяных пластинок. Аспират костного мозга беден ядросодержащими элементами. Снижено суммарное процентное содержание клеточных элементов. В гистологических препаратах трепанобиоптатов подвздошных костей аплазия костного мозга с замещением жировой ткани, исключает ИТП. Содержание железо нормально или повышено.  
**Миелодиспластические синдромы.**Для МДС характерны признаки диспоэза, избыток бластов в костном мозге, хромосомные аберрации, что исключает ИТП.  
**Волосатоклеточный лейкоз.**В дебюте заболевания может наблюдаться панцитопения, геморрагический синдром. Результаты проточной цитометрии, иммуногистохимических, гистологических исследовании костного мозга исключает ИТП. [4]  
**TAR-синдром.**Характерны отсутствие лучевых костей, врожденная патология мегакариоцитов и тромбоцитов с их гипоплазией и дисфункцией, что приводит в кровотечениях. Дети болеют наиболее часто сопровождается с врожденными аномалиями органов (часто пороки сердца).  
**Мегалобластные анемии.**Основным методом диагностики является оценка уровня витамина В12 и фолиевой кислоты. Косвенными признаками, характерными для мегалобластных анемий являются повышение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, повышение среднего объема эритроцитов, мегалобластный тип кроветворения по данным миелограммы. В отличие от ИТП при мегалобластных анемиях несмотря на тромбоцитопению отсутствует геморрагический синдром.  
**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.** Исключается на основании неврологической симптоматики, образованием множественных тромбов, суставного синдрома, часто увеличением печени и селезенки.

**Дифференциальная диагностика тромбоцитопений**

Дифференциальная диагностика тромбоцитопении – сложная задача, требующая изучения анамнеза пациента, оценки клинических симптомов, поведения тестов на функциональную активность тромбоцитов и оценки параметров тромбоцитов, выделенных из крови.

Фракция незрелых тромбоцитов (IPF) является более точным маркером образования тромбоцитов и отражает их процент незрелых тромбоцитов от их общего количества. Она была описана в 1992 году Ault с соавторами, которые ввели термин «ретикулярные тромбоциты», обозначающий вновь образованные тромбоциты с повышенным содержанием РНК, количество которых соотносится с активностью мегакариоцитов. IPF-воспроизводимый параметр, хорошо коррелирующий с количеством ретикулярных тромбоцитов, полученным методом проточной цитометрии с использованием антител CD61.

Референсные интервалы IPF – диапазоны нормальных значений на анализаторах 1,1–6,1%, новорожденных 0,7-7,9%

**Диагностика**

Диагноз ИТП является диагнозом исключения. ИТП - изолированная тромбоцитопения менее 100,0х109 /л в 2 и более анализах крови без наличия какого-либо заболевания, которое может сопровождаться снижением тромбоцитов (3,56,58). Для диагностики ИТП необходимо проведение полного комплексного обследования, методы которого в связи с отсутствием «золотого стандарта» обследования разделяются на 3 группы: основные, потенциально информативные и тесты с недоказанной информативностью: Основные методы обследования:

1) Анамнез заболевания (предшествующие развитию тромбоцитопении факторы – бактериальный и вирусные инфекции, вакцинации, стрессы, прием различных лекарственных препаратов, наличие и длительность кровотечений в анамнезе после хирургических вмешательств, наличие варикозной болезни, тромбозов, сердечно-сосудистая патология, требующая лечения антикоагулянтами и дезагрегантами, наличие других соматических заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией, ДВСсиндромом и др.);

2) Наследственная предрасположенность (наличие у кровных родственников эпизодов кровоточивости и тромбоцитопении, тромбозов и других заболеваний системы кроветворения);

3) Физикальное обследование у больных ИТП не должно выявлять никаких отклонений. Однако гипертермия, снижение массы тела, гепато и спленомегалия и/или лимфоаденопатия требует безотлагательного проведения дообследования для исключения ВИЧ-инфекции, СКВ, ЛПЗ и др. Оценка состояния молочных желез, сердца, вен нижних конечностей, аномалий строения лица и конечностей позволит исключить другие заболевания и синдромы, сопровождающиеся тромбоцитопенией другого генеза.

4) Общий анализ крови с определением количества ретикулоцитов. Для ИТП характерна изолированная тромбоцитопения с нормальными показателями гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, а также нормальные показатели лейкоцитов и лейкоцитарной формулы и отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов. При предшествовавшей кровопотере допустимы признаки постгеморрагической железодефицитной анемии и небольшой ретикулоцитоз.

5) Исследование мазков периферической крови позволяет выявить аномалии, исключающие диагноз ИТП, например, шизоциты, чрезмерное количество гигантских или мелких тромбоцитов при наследственной тромбоцитопении, псевдотромбоцитопении и др. «Ложная» или псевдотромбоцитопения, обусловленная образованием агрегатов тромбоцитов при заборе крови с консервантом ЭДТА может быть подтверждена при повторном подсчете количества тромбоцитов на автоматическом анализаторе в пробе крови с цитратом.

6) Биохимический анализ крови с определением всех основных параметров (уровня общего белка, альбуминов и глобулинов, уровня общего билирубина с фракциями, активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, параметров обмена железа) для оценки состояния внутренних органов и выявления соматических заболеваний.

7) Определение уровня иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке крови – для диагностики иммунодефицита, при котором противопоказано иммуносупрессивное лечение.

8) Цитологическое исследование костного мозга необходимо для исключения тромбоцитопении при острых лейкозах, лимфопролиферативных заболеваниях, миелодиспластическом синдроме и апластической анемии, метастазов опухолей в костный мозг и др. Для диагностики непосредственно ИТП чрезвычайно значимым является количество мегакариоцитов и их морфология. При ИТП число МКЦ чаще всего бывает повышенным или нормальным. Сниженное их число нехарактерно для ИТП. Морфология МКЦ разнообразна. Для ИТП более характерны нормальные и гигантские формы. Проведение трепанобиопсии костного мозга показано при рецидивирующих и резистентных формах ИТП, особенно у пациентов старше 60 лет, при малом числе МКЦ в миелограмме, подозрении на вторичный генез тромбоцитопении, при редидивах и при решении вопроса о спленэктомии.

9) Вирусологические исследования, включающие антитела к вирусам гепатитов А, В и С, и в случае положительного результата – проведение ПЦР диагностики, необходимы для исключения или оценки степени активности гепатитов, способных протекать с тромбоцитопенией. Необходимо проведение диагностического мониторинга (определение антител к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барр и других вирусов семейства простого герпеса, способных вызывать тромбоцитопению, в том числе и как первичный симптом заболевания).

10) Определение антител классов М и G к ВИЧ.

11) Диагностика Hellicobacter pylori различными методами у больных в отягощенным язвенным анамнезом и/или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

12) Прямая проба Кумбса у больных с анемией и ретикулоцитозом.

13) При первичном обследовании и тромбоцитопении ниже 50,0х109 /л обязательным является исследование развернутой коагулограммы (АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III, фибринолитическая активность, агрегация тромбоцитов с АДФ, ристомицином и адреналином, скорость агрегации тромбоцитов, активность фактора ХIII, РКМФ, активность протеина С).

14) Маркеры тромбофилий (при наличии в анамнезе тромбозов или ишемических атак).

Потенциально информативные методы обследования:

1) Специфические антитела к гликопротеинам тромбоцитов (высокий титр указывает на иммунный генез тромбоцитопении, но не является абсолютно информативным методом);

2) Антифосфолипидные антитела, в том числе волчаночный антикоагулянт (для исключения антифосфолипидного синдрома);

3) Антитиреоидные антитела и оценка функции щитовидной железы (для исключения аутоиммунного тиреоидита);

4) антинуклеарные антитела, антитела к нативной ДНК (для исключения СКВ);

5) ПЦР для определения парвовируса и цитомегаловируса;

6) Тест на беременность у женщин детородного возраста.

Тесты с недоказанной информативностью: уровень тромбопоэтина, ретикулярные тромбоциты, связанный с тромбоцитами IgG, выживаемость тромбоцитов, комплемент сыворотки и время кровотечения – не могут служить основанием для постановки диагноза ИТП.

**Аутоиммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура**

Этиология заболевания точно не установлена. У детей аутоиммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура (АИТП) обычно наблюдается после перенесенного инфекционного заболевания (грипп, корь, краснуха, ветряная оспа, ВИЧ.), вакцинации, персистенции вирусов (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирусная инфекция). Некоторые лекарственные препараты могут вызывать развитие АИТП: хинидин, соли золота, антибиотики, налидиксовая кислота, парацетамол, аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, каптоприл, морфин, гепарин.

АИТП – приобретенное заболевание, для которого характерна повышенная деструкция тромбоцитов вследствие образования антител к их мембранным антигенам, обусловленная аномальным ответом на антигены. В основе патологического процесса лежит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену. Страдает функция иммуннокомпетентной системы организма, что характеризуется уменьшением содержания Т-лимфоцитов в крови, снижением бласттранформации с фитогемагглютинином, увеличением количества В-лимфоцитов и нулевых клеток. Антитела вырабатываются В-лимфоцитами, а Т-лимфоциты осуществляют функцию помощников, без которых невозможен ответ В-клеток на антигены. Антитромбоцитарные аутоантитела находятся под контролем Т-хелперов и цитокинов. Доказано участие в выработке иммунологической толерантности Т-супрессоров, блокирующих включение В-лимфоцитов в процесс антителообразования. Таким образом, значительное снижение Т-лимфоцитов и выпадение их регулирующего влияния обусловливает повышенный и бесконтрольный В-клеточный иммунный ответ, с чем связан рост уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови больных с АИТП. При дефиците Т-супрессоров В-лимфоциты могут реагировать на различные антигены, в том числе похожие на собственные, что приводит к запуску аутоиммунного процесса. Селезенка при АИТП играет «очистительную» роль, удаляя из циркуляции тромбоциты, содержащие на своей поверхности аутоантитела. Разрушение тромбоцитов, в незначительном количестве, также происходит в печени и костном мозге. По течению выделяют острые (продолжающиеся от 3 до 6 мес.), встречающиеся чаще у детей, и хронические формы АИТП, наблюдающиеся чаще у взрослых. Последние подразделяются на варианты:

а) с редким рецидивированием;

б) с частым рецидивированием;

в) непрерывно рецидивирующее течение.

По периоду болезни:

а) обострение (криз);

б) клиническая ремиссия (отсутствие проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении);

в) клинико-гематологическая ремиссия.

Острая форма АИТП встречается главным образом у детей (80–90%).

У ребенка – чаще всего после инфекционного заболевания или вакцинации, причем, как правило, через 3 недели, внезапно снижается количество тромбоцитов и развивается геморрагический синдром по петехиально-пятнистому типу.

Геморрагический синдром обычно представлен кожными геморрагиями различных размеров и давности, кожа таких больных часто напоминает «шкуру леопарда».

Отмечаются так же кровоизлияния в слизистые оболочки, кровотечения из слизистых (носовые, десневые, из лунки удаленного зуба, реже – мелена, гематурия).

При физикальном обследовании больного 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 заболевание протекает в острой форме и в дальнейшем не рецидивирует. У взрослых чаще бывает хроническая форма АИТП. Болезнь развивается зачастую без явной связи с каким-либо предшествующим заболеванием. Главным клиническим симптомом являются геморрагии. Выраженность геморрагического синдрома различна − от единичных синяков и небольших петехий до массивных кровотечений из внутренних органов и кровоизлияний в жизненно важные органы и центры. Характерно «цветение синяков».

Спонтанный геморрагический синдром развивается при снижении тромбоцитов ниже 50−30×109/л. В ряде случаев тромбоциты могут полностью отсутствовать в крови. Геморрагии на коже часто локализуются на передних поверхностях конечностей и туловища. Они могут проявляться в местах инъекций. На слизистой ротовой полости, языке нередко возникают спонтанные геморрагические кровоизлияния. Кровоизлияния на лице, в ротовой полости, в конъюнктиве считаются серьезным симптомом, свидетельствующим о возможности кровоизлияний в головной мозг.

Таким больным 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 больных АИТП 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 АИТП могут наблюдаться тяжелые кровотечения из желудочно-кишечного тракта, маточные кровотечения, приводящие к анемизации больных и создающие угрозу для их жизни. Реже отмечаются гематурия, кровохарканье. Пробы на ломкость капилляров в большинстве случаев положительны. Увеличение селезенки не характерно для хронической АИТП. Пальпация увеличенной селезенки исключает АИТП как самостоятельное заболевание. В этом случае необходимо искать причину вторичной тромбоцитопении. Размеры печени обычно не изменены.

*Диагностика*

В периферической крови: снижение количества тромбоцитов (менее 150 × 109/л) или они полностью отсутствуют.

Обнаруживаются морфологические изменения в тромбоцитах: увеличение их размеров, появление малозернистых «голубых клеток».

Подтверждением диагноза должно служить обнаружение в крови больных антитромбоцитарных тромбоцитоассоциированных или сывороточных антител. Содержание эритроцитов и гемоглобина может быть нормальным. У некоторых больных развивается анемия (вследствие кровопотерь). Время кровотечения – удлинено. Ретракция кровяного сгустка снижена. Данные тромбоэластограммы подтверждают нарушения в 1-й и 2-й фазах свертывания крови. В миелограмме выявляется повышенное количество мегакариоцитов, в большинстве случаев с вялой отшнуровкой тромбоцитов. При рецидивирующих кровотечениях в костном мозге может обнаруживаться раздражение красного ростка.

При гистологическом исследовании костного мозга (проводится при неинформативной стернальной пункции или для дифференциального диагноза) регистрируется нормальное соотношение между жиром и кроветворной тканью, у большинства больных отмечается увеличение количества мегакариоцитов.

*Диагностические критерии АИТП*

1) Изолированная тромболитическая тромбоцитопения (менее 150 × 109/л) при отсутствии других отклонений при подсчете форменных элементов крови. 2) Отсутствие клинических и лабораторных признаков болезни у кровных родственников.

3) Повышенное число мегакариоцитов в костном мозге.

4) Отсутствие у пациентов клинических проявлений других заболеваний или факторов, способных вызывать тромбоцитопению (СКВ, ВИЧ, острый лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, лечение некоторыми лекарственными препаратами).

5) Обнаружение антитромбоцитарных антител.

6) Эффект глюкокортикоидной терапии.

Симптоматические иммунные тромбоцитопении, сопутствующие аутоиммунным и иммунокомплексным заболеваниям и синдромам, – СКВ, антифосфолипидный синдром, иммунные васкулиты, тиреотоксический зоб, болезни Хашимото и другие должны быть исключены.

*Лечение АИТП*

1. Глюкокортикоиды.

2. Внутривенные иммуноглобулины.

3. Рекомбинантные тромбопоэтины.

3. Спленэктомия.

4. Цитостатики.

5. Симптоматическая терапия.

При уровне тромбоцитов 20–30×109/л и меньше и геморрагическом синдроме (или выявлении факторов риска возникновения таких кровотечений – гипертензия, язвенная болезнь желудка или активный образ жизни) больные нуждаются в стационарном лечении.

1. Показание к назначению глюкокортикоидов: умеренная и тяжелая тромбоцитопения с геморрагическими проявлениями (тромбоцитов менее 30×109/л). Лечение обычно начинают с назначения преднизолона в дозе 1–2 мг на 1 кг массы тела внутрь. При наличии у больного тяжелых и опасных для жизни кровотечений начальная доза преднизолона 3–5 мг на 1 кг массы тела в сутки на 3–5 дней до купирования геморрагического синдрома с переходом затем на обычную дозу. Наряду с преднизолоном может применяться метилпреднизолон в виде пульс-терапии.

Критерии ответа при лечении больных с АИТП. − Полный гематологический ответ (полная ремиссия) – увеличение количества тромбоцитов более 150 × 109/л.

- Частичный гематологический ответ (частичная ремиссия):

А − увеличение тромбоцитов до 50 × 109/л и более,

Б − увеличение тромбоцитов до 30–50 × 109/л у больных с уровнем тромбоцитов до начала терапии менее 20×109/л.

− Отсутствие ответа – увеличение тромбоцитов до 15×109/л при сохранении геморрагического синдрома.

Эффект терапии обычно проявляется в течение первых дней лечения. Вначале прекращается геморрагический синдром, а затем начинается рост тромбоцитов. Лечение продолжается до полного эффекта, затем начинается этап снижения дозы и постепенной медленной отмены глюкокортикоидов.

2) Иммуноглобулины (внутривенные иммуноглобулины – IgG) – угнетают образование антител, при внутривенном их введении вызывают более быстрое увеличение количества тромбоцитов, чем глюкокортикоиды. Показания к назначению иммуноглобулинов: − резистентность к глюкокортикоидам или другим методам лечения, − тромбоцитов менее 30×109/л, факторы риска развития кровотечений, − тяжелые, угрожающие жизни кровотечения, − профузные маточные и желудочно-кишечные кровотечения. Назначаются внутривенные иммуноглобулины по 0,4 г на 1 кг массы тела в сутки в течение 5 дней. При тяжелых состояниях более эффективно применение иммуноглобулинов в сочетании с преднизолоном. В комплексной терапии больных с АИТП используют также антитимоцитарный (АТГ) и антилимфоцитарный (АЛГ) иммуноглобулины.

3) Рекомбинантные тромбопоэтины.

Тромбопоэтин (ТРО) – гликопротеидный гормон, регулирующий деление, дифференцировку мегакариоцитов, созревание и выход тромбоцитов в периферический кровоток. Известны 2 формы препаратов ТРО: одна из них, называемая человеческим рекомбинантным ТРО (rhТРО), является полноценным полипептидом. Другая, представляющая собой разделенный на части полипептид, содержит только рецептор-связывающий регион, который химически модифицирован с помощью полиэтиленгликоля (ПЭГ), называется ПЭГ конъюгированным рекомбинантным человеческим фактором роста мегакариоцитов (PEG-rHuMGDF). Такой полипептид имеет 163 аминокислоты, он связан N-концом с ПЭГ. Биологическая активность двух таких препаратов идентична. Из всех человеческих ростовых факторов ТРО имеет наибольший период полужизни – 30 часов. Присоединение к ТРО полиэтиленгликоля ведет к увеличению периода полужизни в 10 раз. При систематическом применении ТРО количество тромбоцитов начинает расти после 3–5 дней приема. Это связано с тем, что ТРО стимулирует образование и созревание мегакариоцитов. Револейд (элтромбопаг). Принимается внутрь по меньшей мере за 4 часа до или через 4 часа после приема антацидов, молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих поливалентные катионы (например, алюминий, кальций, железо, магний, селен, цинк). Режим дозирования назначается индивидуально на основании количества тромбоцитов. Для поддержания необходимого с клинической точки зрения количества тромбоцитов используют минимально эффективную дозу препарата. У большинства пациентов повышение количества тромбоцитов происходит через 1–2 недели лечения. Рекомендованная начальная доза – 50 мг 1 раз в сутки. Если по истечении 2–3 недель начальной терапии количество тромбоцитов ниже уровня, необходимого с клинической точки зрения (т. е. 50000/мкл), дозу можно увеличить до максимальной – 75 мг 1 раз в сутки. Стандартная коррекция дозы в сторону снижения или повышения должна составлять 25 мг в день. Однако у некоторых пациентов может потребоваться комбинация различных дозировок в разные дни. После любой коррекции дозы препарата Револейд количество тромбоцитов следует контролировать, по меньшей мере, еженедельно на протяжении 2–3 недель. Ожидать ответа со стороны уровня тромбоцитов пациента следует, по меньшей мере, через 2 недели после коррекции дозы. При уровне тромбоцитов 200000–400000/мкл рекомендуется снизить дозу препарата. Лечение препаратом Револейд следует приостановить, если количество тромбоцитов превысило 400000/мкл. При уменьшении количества тромбоцитов менее 150000/мкл следует возобновить лечение в редуцированной суточной дозе. Энплейт (ромиплостим) представляет собой Fc-пептидилированный белок (пептидное антитело), участвующий в проведении сигнала и активации внутриклеточной транскрипции посредством связывания с рецепторами тромбопоэтина (ТПО) (также известный как cMpl) и индуцирующий увеличение образования тромбоцитов. Энплейт следует назначать 1 раз в неделю в виде подкожной инъекции. Начальная доза ромиплостима составляет 1 мкг/кг фактической массы тела. Еженедельную дозу ромиплостима следует повышать с шагом 1 мкг/кг массы тела до тех пор, пока количество тромбоцитов у пациента не достигнет ≥50×109/л. Количество тромбоцитов следует оценивать еженедельно до тех пор, пока не будет достигнуто стабильное количество (≥50×109/л, по крайней мере, в течение 4 недель без коррекции дозы). В дальнейшем следует оценивать количество тромбоцитов ежемесячно. Не следует превышать максимальную еженедельную дозу 10 мкг/кг. Лечение ромиплостимом следует прекратить, если количество тромбоцитов не увеличивается до уровня, достаточного для предотвращения клинически значимого кровотечения после 4 недель терапии ромиплостимом в максимальной дозе 10 мкг/кг. Необходимо периодическое клиническое обследование пациента, и на индивидуальной основе врач должен принимать решение о продолжении лечения. После отмены лечения возможен рецидив тромбоцитопении. 4) При неполном и нестабильном эффекте лечения больных с АИТП (обычно через 3–4 месяца от начала терапии, при тяжелом геморрагическом синдроме и раннем развитии осложнений ГКС через 1 месяц) возникает показание к спленэктомии. Принятый возраст для спленэктомии – 5 лет и старше, что связано с созреванием иммунной системы к этому возрасту. Показаниями к плановой спленэктомии служат частые обострения с кровотечениями из слизистых при количестве тромбоцитов менее 30×109/л. Перед операцией вводят внутривенные γ-глобулины – по 0,4 г/ кг в сутки в течение 5 дней или по 1,0 г/кг в сутки в течение двух дней. У многих больных после этого на 2–3 недели повышается содержание тромбоцитов в крови и на этом фоне без риска может быть выполнено хирургическое вмешательство. Возможно повысить уровень тромбоцитов с помощью рекомбинантных тромбопоэтинов. Если этих препаратов нет, спленэктомию производят на фоне приема преднизолона, причем, за 4–5 дней до операции дозу преднизолона для приема внутрь удваивают, чтобы уровень тромбоцитов стал нормальным или субнормальным. За 1–2 дня до операции больного переводят на внутримышечное или внутривенное введение преднизолона (в первом случае дозу преднизолона увеличивают вдвое, во втором случае в 3−4 раза). С 3-го дня после спленэктомии дозу преднизолона быстро снижают, к 5–6 дню послеоперационного периода доводят до исходной, а затем, в зависимости от эффекта операции, начинают медленное снижение дозы и постепенно отменяют. Удаление селезенки в настоящее время часто проводится малотравматичным видео лапароскопическим методом, который позволяет с меньшим риском осложнений оперировать больных даже при очень низком количестве тромбоцитов. Часто на 7–10 дни после спленэктомии у больных развивается гипертромбоцитоз, иногда достигающий 1000×109/л и более. В этот период высок риск развития тромботических осложнений.

При необходимости назначают дезагреганты и даже прямые антикоагулянты.

4) Больным АИТП после неэффективной спленэктомии, у которых возврат к гормональной терапии оказывается безрезультатным или дает временный и нестойкий эффект, показана терапия цитостатиками в сочетании с глюкокортикоидами. Используется ритуксимаб, который является химерным антителом направленного специфического действия против антигена СD20, присутствующего на поверхности всех В-клеток. Рекомендованный режим введения препарата – 4–8 инфузий в дозе 375 мг/м2 один раз в неделю. При использовании ритуксимаба объективный ответ отмечается у 52% пациентов с хронической АИТП. При применении этого препарата у пациентов с рефрактерной АИТП эффект лечения зарегистрирован в 72% случаев, из них у 28% пациентов отмечается длительная полная ремиссия.

*Дифференциальная диагностика ИТП.*

Для подтверждения диагноза ИТП следует проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями и состояниями, протекающими с тромбоцитопенией:

1. Псевдотромбоцитопения.
2. II. Приобретенные тромбоцитопении вследствие повышенной деструкции тромбоцитов.

1) Вторичная иммунная тромбоцитопения.

2) Посттрансфузионная пурпура. 3)

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, фаза истощения.

4) Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения.

5) Синдром Кассабаха-Меррита у новорожденных.

6) Сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование).

7) Инфекционные заболевания.

8) Системная красная волчанка.

9) Антифосфолипидный синдром.

10) Гестационная тромбоцитопения.

11) Гемолитико-уремический синдром.

12) Вирусная инфекция (герпесвирусы, хронические вирусные гепатиты).

**III.** Приобретенные тромбоцитопении вследствие нарушения продукции тромбоцитов.

1) Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения.

2) Инфекционные заболевания.

3) Токсическая (алкоголь и др.).

4) Метастатическое поражение костного мозга при неоплазмах.

5) Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, лимфопролиферативные заболевания и др.).

**IV.** Наследственные тромбоцитопении.

1) Тромбастения Гланцмана.

2) Синдром Бернара-Сулье.

3) Синдром серых тромбоцитов.

4) Синдром Вискотта-Олдрича.

5) Врожденная амегакариоцитемия.

6) Анемия Фанкони и другие.

**Cиндром Фишера-Эванса Cиндром**

Фишера-Эванса – сочетание аутоиммунной гемолитической анемии и аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры.

Выделяют: симптоматическую и идиопатическую формы синдрома Фишера-Эванса.

Симптоматическая форма наблюдается при хроническом гепатите, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, хроническом лимфолейкозе, лимфомах. Иногда данный синдром является первым признаком перечисленных заболеваний.

При идиопатической форме гемолиз и тромбоцитопению связать с каким-либо заболеванием не удается.

В механизме развития синдрома Фишера-Эванса имеет значение повышенное разрушение эритроцитов и тромбоцитов в связи с фиксацией на их поверхности белков иммуноглобулиновой природы – аутоантител. Они специфически связываются с резус-антигенами клеток крови, а в некоторых случаях направлены против антигенов других систем. Разрушение эритроцитов и тромбоцитов происходит в селезенке, печени и костном мозге. В связи с этим наблюдается увеличение в костном мозге эритроидных клеток и мегакариоцитов.

Клиническая картина этой патологии состоит из гемолитической желтухи, анемического синдрома различной степени тяжести, геморрагического синдрома по петехиальнопятнистому типу.

Лабораторные проявления характеризуются высоким ретикулоцитозом и непрямой гипербилирубинемией, сочетающимися с тромбоцитопенией.

Болезнь начинается постепенно.

Появляются петехии на коже, экхимозы, кровоизлияния в слизистую рта, конъюнктиву, отмечаются носовые и маточные кровотечения, слабость, одышка, желтуха.

Геморрагический синдром предшествует появлению клинических и лабораторных признаков иммунного гемолиза. Иногда анемия и тромбоцитопения появляются одновременно. Тромбоцитопения может развиться через несколько лет после удаления селезенки, произведенного по поводу аутоиммунной гемолитической анемии. Диагноз ставится на основании клинической картины, прямой пробы Кумбса или теста гемолизат-гемагглютинации, подтверждающей аутоиммунный характер гемолиза. Установить наличие гемолиза может обнаружение повышенного содержания в крови ретикулоцитов, укорочение жизни эритроцитов, увеличение в костном мозге клеток эритроидного ряда.

При тромбоцитопении в костном мозге увеличивается количество мегакариоцитов с вялой отшнуровкой тромбоцитов, что указывает на тромбоцитолиз.

Иммунный характер тромбоцитопении подтверждает определение иммуноглобулинов класса G на поверхности тромбоцитов; при синдроме Фишера-Эванса их содержание на поверхности тромбоцитов повышено. Лечение и профилактика. Применяют глюкокортикоидные гормоны в тех же дозах, что и для лечения АИТП. При отсутствии эффекта проводят спленэктомию. Если это не дает ожидаемого результата, назначают ритуксимаб. При тяжелой анемии показаны трансфузии отмытых эритроцитов от индивидуально подобранного донора. Переливание тромбоцитарной массы проводится по жизненным показаниям.

**Тромбоцитопении у 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 150х109/л. Обычно функция их не изменена, за исключением чувствительности этих форменных элементов к сниженным дозам АДФ, которая наблюдается в III триместре беременности.

Специфические состояния, связанные с беременностью:

* гестационная тромбоцитопения;
* тромбоцитопения при преэклампсии;
* HELLP синдром;
* тромбоцитопения при остром жировом перерождении печени.

Гестационная тромбоцитопения. Ее еще называют псевдоидиопатической тромбоцитопенической пурпурой, сопутствующей, случайной.

Для гестационной тромбоцитопении характерно наличие сниженного количества тромбоцитов, чаще в пределах 110−150×109/л, но иногда количество тромбоцитов снижается до 43×109/л при отсутствии причин, способствующих развитию тромбоцитопении. Гестационная тромбоцитопения наблюдается у 5–7,4% беременных женщин и составляет приблизительно 75% от всех тромбоцитопений, наблюдаемых у женщин во время беременности. Она появляется в конце II или в начале III триместра беременности, не сопровождается осложнениями, связанными с беременностью, и рождением ребенка с тромбоцитопенической пурпурой.

Гестационную тромбоцитопению рассматривают как тромбоцитопению физиологическую, сопровождающую нормальную, не осложненную беременность.

Тромбоцитопения у беременных при гипертензионном состоянии. У некоторых женщин в период беременности отмечается гипертензионный синдром, часто сопровождающийся тромбоцитопенией.

К числу таких состояний относятся преэклампсия и синдром HELLP (Hemolysis elevated liver functiontests, low platelets). У 21% беременных гипертензионные состояния осложняются тромбоцитопенией.

Преэклампсия наблюдается у 5–13% беременных женщин, обычно возникает в III триместре. Она наблюдается у 6% беременных − первородящих, возраст которых менее 20 и более 30 лет. Критериями преэклампсии:

1. повышение артериального давления выше 140/90 мм рт. ст.
2. протеинурия более 0,3 г/24 ч или более 1 мг/л.

Если у беременной женщины отмечается только повышение артериального давления при отсутствии протеинурии, то это состояние рассматривают как индуцированную беременностью артериальную гипертензию. У 15–50% беременных женщин с преэклампсией в III триместре отмечается тромбоцитопения, иногда она предшествует клинико-лабораторным признакам преэклампсии. Патогенез тромбоцитопении при преэклампсии окончательно не выяснен.

При данном синдроме увеличена деструкция тромбоцитов, а общий объем последних увеличен при нормальном или повышенном количестве мегакариоцитов в костном мозге. Это позволяет предположить, что в крови циркулируют более молодые тромбоциты, появление которых является следствием компенсаторной реакции костного мозга.

Повышенная деструкция тромбоцитов может быть связана с патологическим увеличением их адгезии к поврежденным или активированным эндотелиальным клеткам сосудистой стенки, активацией системы свертывания крови с образованием тромбина, который активирует тромбоциты с последующим удалением тромбоцитов, связанных с Ig, клетками СМФ.

Тромбоциты могут быть связаны с IgG антитромбоцитарных антител или же иммунными комплексами, содержание которых повышено при преэклампсии. У некоторых беременных с преэклампсией могут отмечаться признаки ДВС с активацией тромбоцитов и повышенным их потреблением. Однако клинически ДВС проявляется только в тяжелых случаях преэклампсии, хотя лабораторные тесты указывают на то, что система свертывания крови активирована у многих беременных с преэклампсией, но при этом отсутствуют клинические и классические лабораторные признаки ДВС.

Синдром HELLP

Впервые описан J. Pritchard и соавт. в 1954 г. У беременных наблюдались клинические и гематологические признаки гемолитической анемии, увеличение активности аминотрансфераз в сыворотке крови и тромбоцитопения.

Термин HELLP предложен L. Weinstein в 1982 г.

*Критериями этого синдрома являются:*

− микроангиопатическая гемолитическая анемия (анемия, в мазках крови определяются фрагменты эритроцитов, шизоциты, увеличено содержание билирубина за счет свободного, повышена активность ЛДГ до 600 ед/л и более);

− увеличение активности аминотрансфераз;

− количество тромбоцитов менее 100×109/л, а иногда менее 50×109/л.

*Клинические признаки* синдрома HELLP у беременных сходны с таковыми преэклампсии, поэтому данный синдром рассматривают как вариант преэклампсии.

Диагностика и дифференциальная диагностика ИТП у беременных.

Тромбоцитопения у беременных наблюдается чаще, чем у небеременных женщин и бывает обусловлена рядом причин, как гематологического, так и негематологического свойства. До начала проведения терапии следует проводить четкую дифференциальную диагностику между ИТП и следующими заболеваниями и состояниями:

1) Гестационная тромбоцитопения;

2) Преэклампсия;

3) HELLP-синдром;

4) Острый жировой гепатоз;

5) Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;

6) Гемолитико-уремический синдром;

7) Системная красная волчанка;

8) Антифосфолипидный синдром;

9) Вирусная инфекция;

10) Нарушения питания;

11) Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения;

12) Тромбоцитопения потребления;

13) Заболевания системы кроветворения.

ИТП дебютирует у 1 из 1000–10000 женщин во время беременности, у беременных с ИТП в анамнезе может развиваться рецидив или обострение заболевания.

**Тромбоцитопении у больных гемобластозами**, **депрессиями кроветворения, анемиями**

Тромбоцитопении встречаются при большинстве гемобластозов (острые лейкозы, лимфомы, множественная миелома, хронический лимфолейкоз, в терминальной стадии хронических миелопролиферативных заболеваний), а также при депрессиях кроветворения (апластическая анемия, миелодиспластические синдромы, пароксизмальная ночная гемоглобинурия), витамин-В12 и фолиеводефицитной анемиях.

В большинстве случаев диагностика не вызывает затруднений и основывается на клинико-гематологической картине заболевания, данных миелограммы, трепанобиоптата подвздошной кости, цитогенетических, молекулярных, иммунологичеких и иммуногистохимических исследований

**Тромбоцитопении медикаментозного генеза**

Многие лекарственные средства могут вызывать гипоплазию костного мозга и развитие тромбоцитопении.

Наиболее часто медикаментозная тромбоцитопения обусловлена лечением цитостатическими препаратами, левомицетином, антитиреоидными средствами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС), препаратами золота.

Механизмы редукции мегакариоцитарного ростка и развития тромбоцитопении при лекарственной интоксикации различны – гиперчувствительность костного мозга, угнетающее цитотоксическое действие на кроветворный костный мозг, развитие иммунологических реакций. Избирательно подавляют мегакариоцитопоэз хлортиазиды и эстрогены.

Терапия гепаринами способна вызывать тромбоцитопению двух типов.

Первый обусловлен прямым взаимодействием гепарина с тромбоцитами. Его связь с поверхностью тромбоцитов зависит от молекулярной массы гепаринов, их сульфатирования и степени активации тромбоцита, вызываемой этим взаимодействием. Уровень тромбоцитопении снижается параллельно со снижением молекулярной массы введенного гепарина. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения 1-го типа возникает быстро после его введения, вследствие изменения тромбоцитарных мембран, которые обеспечивает агрегацию тромбоцитов.

Гепарининдуцированная, тромбоцитопения 2-го типа возникает между 4–20 днями после введения гепарина с максимумом выраженности на 10-й день у больных, получавших гепаринотерапию впервые. При повторном введении она может возникать уже в первые дни после введения гепарина. Эта тромбоцитопения обусловлена иммунными механизмами, спровоцированными гепаринами, ответственными за выработку специфических антител к тромбоцитам. Данные антитела выявляются почти у 7,5% больных, получавших нефракционированный гепарин, производимый из продуктов, полученных от свиней, и только у 2,5 % лиц, получавших низкомолекулярные гепарины. Механизм этой тромбоцитопении отличается от иных иммунных тромбоцитопений тем, что в данном случае антитела вызывают не усиление фагоцитоза тромбоцитов системой макрофагов, а стимулируют внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов.

Эта тромбоцитопения, по сути, отражает потребление тромбоцитов при формировании микротромбов, которые могут увеличиваться до больших размеров, определяя тромботические явления.

**Гипоплазия мегакариоцитарного ростка при алкогольной интоксикации**

Алкоголь может угнетать продукцию тромбоцитов и быть причиной развития тромбоцитопении различной степени выраженности у алкоголиков. У 26% пациентов с острой алкогольной интоксикацией количество тромбоцитов в периферической крови снижалось до 100×109/л и менее. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о снижении под влиянием этанола кругооборота и продолжительности жизни тромбоцитов и развитии тромбоцитопении.

Чаще геморрагический синдром либо отсутствует, либо имеются кожные кровоизлияния по петехиально-пятнистому типу. Полостные кровотечения при алкогольной тромбоцитопении редки. После прекращения приёма алкоголя, через 2–3 дня, начинается повышение количества тромбоцитов в крови, которое достигает нормального уровня в течение 2–3 недель.

Алкоголь-индуцированная тромбоцитопения характеризуется ускоренной деструкцией тромбоцитов и компенсаторным увеличением тромбоцитопоэза.

Алкоголь оказывает своё первичное влияние на созревание мегакариоцитов в костном мозге, обусловливая неэффективный тромбоцитопоэз.

**Гипопролиферация и гипоплазия мегакариоцитарного ростка инфекционного генеза**

Вирусная инфекция.

При вирусной инфекции тромбоцитопения может быть обусловлена различными факторами:

- нарушением продукции тромбоцитов вследствие инвазии вирусов в мегакариоциты,

-токсическим влиянием вирусных белков на клетки-предшественницы тромбоцитопоэза,

-разрушением циркулирующих тромбоцитов как непосредственно самими вирусами,

-воздействие вирус-индуцированных антитромбоцитарных антител.

*Введение живой противокоревой вакцины* вызывает развитие тромбоцитопении, достаточно выраженной, но не проявляющейся клинически. Приблизительно через 3 дня после введения вакцины наблюдаются дегенеративные изменения и вакуолизация мегакариоцитов (окороков).

Тромбоцитопения может развиваться также после применения комбинированной вакцины против кори, эпидемического паротита и оспы.

Описана также тромбоцитопения после вакцинации против гепатита А и В.

Довольно часто развивается тромбоцитопения у детей, заболевших эпидемическим паротитом.

Описаны случаи тяжелой тромбоцитопении у больных с цитомегаловирусной инфекцией, причём механизм развития тромбоцитопении не ясен: предполагается непосредственное цитопатологическое воздействие цитомегаловируса на мегакариоциты, однако не исключается и иммуноопосредованная деструкция тромбоцитов.

Парвовирус В19 может быть причиной развития гипоплазии костного мозга, что проявляется выраженной анемией и тромбоцитопенией. Предполагается, что тромбоцитопения обусловлена цитотоксическим эффектом вирусных неструктурных белков (NS-1) на мегакариоциты.

Возможно развитие тромбоцитопении также при инфицировании вирусами гепатита С и Эпштейна-Барр.

Бактерии и простейшие.

Тромбоцитопения нередко обнаруживается при сепсисе, вызванном грамположительной или грамотрицательной бактериальной флорой. Причины тромбоцитопений при сепсисе различны. Тромбоцитопения может быть обусловлена развитием ДВС-синдрома и потреблением тромбоцитов, разрушением тромбоцитов в увеличенной селезёнке, а также влиянием иммунокомплексного механизма.

В некоторых случаях, например, при менингококко вой инфекции, тромбоцитопения развивается вследствие выраженной адгезии тромбоцитов к повреждённому эндотелию сосудов.

Повреждение тромбоцитов обусловлено так же воздействием экзо- и эндотоксинов, продуцируемых микроорганизмами. При очень тяжёлом течении бактериального сепсиса возможно поражение костного мозга с развитием мегакариоцитарной гипоплазии и тромбоцитопении. Однако обычно в этом случае гипоплазия мегакариоцитарного ростка является отражением тотальной гипоплазии костного мозга, и тромбоцитопения, таким образом, – один из симптомов апластической анемии. Тотальная аплазия костного мозга с развитием тромбоцитопении, анемии, лейкопении может наблюдаться при генерализованной грибковой инфекции (аспергиллёзный, кандидомикозный сепсис).

Тромбоцитопения может развиваться у больных малярией, вероятно, в связи с иммуноопосредованной деструкцией тромбоцитов.

Тромбоцитопения при ВИЧ (СПИДе) Тромбоцитопения может развиться у ВИЧ-инфицированных людей по различным причинам.

* Первая причина в том, что ВИЧ инфицирует мегакариоциты. Это 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 способна вырабатывать антитела, которые направлены против здоровых тромбоцитов организма, то есть, развивается АИТП. Аутоантитела подают сигнал селезенке, которая уничтожает тромбоциты и удаляет их из организма.

Всем ВИЧ-положительным людям рекомендуется регулярно сдавать общий анализ крови, который определяет уровень тромбоцитов. Общий анализ крови обычно делается раз в 3–6 месяцев вместе с анализом на иммунный статус и вирусную нагрузку. Таким образом, если ВИЧ-положительный человек регулярно наблюдается у врача и сдает анализы крови, то врач обязательно определит тромбоцитопению задолго до того, как она сможет привести к серьезным проблемам.

Наиболее эффективное лечение для тромбоцитопении у людей с ВИЧ — это высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ). Антиретровирусные препараты резко снижают уровень вируса в крови и таким образом не дают ВИЧ инфицировать мегакариоциты. ВААРТ также «успокаивает» иммунную систему, то есть делает ее менее активной, что замедляет процесс выработки аутоантител, способствующих тромбоцитопении. Таким образом, ВААРТ − первый метод лечения, который обычно предлагают при тромбоцитопении. В том случае, если ВААРТ оказывается неэффективной, то лечение проводится по программе АИТП.

**Синдромы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови**

Тяжелая тромбоцитопения потребления развивается при таком осложнении многих тяжелых соматических заболеваний, как ДВС синдромы, нарушенная свёртываемость крови по причине массивного освобождения из тканей тромбопластических веществ.

Этиология ДВС-синдромов:

1. Все терминальные состояния и разновидности шока – травматический, ожоговый, септический, кардиогенный, анафилактический и т. д.

2. Все острые инфекционно-септические заболевания независимо от входных ворот инфекции, видовой принадлежности возбудителей (бактериемии, вирусемии, микст-инфекции) и органной локализации процесса. С инфекционно-септическими формами связано большинство острых и подострых ДВС-синдромов, возникающих во время беременности, в родах и в послеоперационном периоде.

3. 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. Опасность развития ДВС-синдрома еще более возрастает во всех случаях нестабильной гемодинамики и проведения реанимационных мероприятий.

4. При острой массивной кровопотере, которая сама по себе часто является признаком уже текущего ДВС-синдрома, а также при необоснованных массивных гемотрансфузиях.

5. Все виды острого внутрисосудистого гемолиза, в том числе при трансфузиях несовместимой и инфицированной крови, «кризовых» гемолитических анемиях, пароксизмальной ночной гемоглобинурии и др.

6. 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). Во многих случаях такой патологии ДВС-синдром связан с инфицированием плаценты и околоплодных вод, фоновыми инфекционными заболеваниями.

7. Острые массивные деструкции органов и тканей закономерно ведут к развитию ДВСсиндрома (деструктивные заболевания легких, острые панкреатиты, тяжелые гепатиты, дистрофия печени, термические и химические ожоги, синдром длительного сдавления и т. д.).

8. Отравления гемокоагуляционными змеиными ядами.

Основные звенья патогенеза ДВС-синдромов:

1. начальная активация гемокоагуляционного каскада и тромбоцитов эндогенными факторами: тканевым тромбопластином, лейкоцитарными протеазами, продуктами распада тканей, опухолевыми прокоагулянтами;

2. персистирующая тромбинемия с повышением уровня ее маркеров в крови (РФМКрастворимых фибринмономерных комплексов и D-димеров);

3. истощение системы физиологических антикоагулянтов со значительным снижением содержания в плазме антитромбина III, протеина С, плазминогена и повышением уровня тромбомодулина в плазме крови; 4. системное поражение сосудистого эндотелия и снижение его антитромботического потенциала;

5. образование микросгустков крови и блокада микроциркуляции в органах-мишенях − мозг, надпочечники, почки, печень, желудок и кишечник (субсиндром полиорганной недостаточности) с развитием дистрофических и деструктивных нарушений в них;

6. активация фибринолиза в зоне блокады микроциркуляции и истощение его резервов в общей циркуляции;

7. потребление факторов гемокоагуляции и тромбоцитопения (и -патия) потребления, приводящие к системной кровоточивости и терминальной гипокоагуляции вплоть до полной несвертываемости крови (геморрагическая фаза синдрома);

8. нарушение барьерной функции слизистой оболочки желудка и кишечника с трансформацией асептического ДВС-синдрома в септический; вторичная тяжелая эндогенная интоксикация.

Четыре стадии (или фазы) ДВС-синдрома:

– гиперкоагуляции;

– нормокоагуляции;

– гипокоагуляции;

– исход.

Одним из основных проявлений данной патологии является полиорганная недостаточность. Это обусловлено нарушениями микроциркуляции, которые развиваются вследствие микротромбирования в токе крови и оседанием этих сгустков в мелких кровеносных сосудах. В результате запустевает периферический кровоток, нарушается оксигенация тканей, нарушаются функции внутренних органов. В первую очередь страдают органы, наиболее зависимые от притока крови с кислородом. Наблюдаются нарушения функции почек (острая почечная недостаточность), печени (тяжелая желтуха со снижением белково-синтетической функции печени), легких (респираторный дистресс-синдром). Развивается полигландулярная недостаточность. Поражаются слизистые оболочки с развитием острых эрозий, язв и т. д.

Основным механизмом развития шока при ДВС-синдроме являются вначале рост периферического сопротивления, а затем его резкое падение за счет сброса крови по артериально-венулярным шунтам. Вследствие тяжелых тромбоцитопении и коагулопатии кровоточивость при ДВСсиндроме носит смешанный гематомно-микроциркуляторный характер потребления.

*Геморрагический синдром* значительно выражен, 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 старые, сделанные несколько дней назад, проколы. При хирургических вмешательствах кровоточит вся раневая поверхность, наложение лигатур на «кровото чащие сосуды» не дает результата.

Тяжелые осложнения ДВС-синдрома – кровоизлияния во внутренние органы. Смерть в большинстве случаев наступает от кровоизлияния в мозг. Диагностика ДВС-синдромов Ведущая роль в диагностике ДВС-синдрома принадлежит клиницисту. Распознавание острого и подострого ДВС-синдромов облегчается тем, что при ряде видов патологии (шок, сепсис, ожоговая болезнь, акушерская патология, массивная кровопотеря, острый промиелоцитарный лейкоз и т. д.) он является единственно возможной формой нарушения гемостаза. Главным принципом распознавания ДВС-синдрома является ситуационная диагностика, играющая решающую роль в его выявлении.

Лабораторная диагностика ДВС-синдрома строится на выявлении следующих важных признаков:

1) обнаружение «свидетелей» внутрисосудистого тромбообразования,

2) определение глубины синдрома потребления,

3) определение тестов, направленных на оптимизацию терапии.

«Свидетели» внутрисосудистого тромбообразования обнаруживаются по следующим признакам:

1) определение уровня растворимых фибрин-мономеров и продуктов деградации фибрина (этаноловый, протаминсульфатный тесты, определение D-димеров);

2) снижение уровня тромбоцитов (тромбоцитопения потребления); 3) повышение уровня тромбоцитарных факторов в крови (3-, 4-пластиночные факторы);

4) обнаружение феномена «фрагментации эритроцитов» в результате внутрисосудистого механического гемолиза нитями фибрина (число фрагментированных эритроцитов, которые легко определяются в мазке крови, в тяжелых случаях может достигать 100%).

Определение глубины синдрома потребления:

1) снижение уровня тромбоцитов,

2) снижение уровня антитромбина-III, критическим для появления синдрома гепаринорезистентности является уровень в 60% от нормы и ниже,

3) снижение уровня плазминогена.

Тесты, направленные на оптимизацию терапии, позволяющие оценить выраженность потребления тех или иных факторов и подобрать комбинацию лекарственных средств, объем заместительной терапии или обосновать необходимость плазмообмена:

– уровень антитромбина-III;

– уровень плазминогена;

– уровень растворимых комплексов фибрин

– мономеров и продуктов деградации фибрина;

– агрегация тромбоцитов;

– уровень фактора фон Виллебранда.

Лечение ДВС – синдрома. Необходим тщательный поиск этиологических факторов развития ДВС-синдрома. По возможности «удаление» причинного фактора. Устранение воздействий, которые могут поддерживать и усугублять ДВС-синдром. Более раннее введение свежезамороженной плазмы в достаточном количестве. Объем переливаемой плазмы в фазе гиперкоагуляции не менее 1 литра, в фазе гипокоагуляции − до 2 литров в сутки (при необходимости, под контролем центрального венозного давления, после проведения плазмафереза, возможно введение большего объема плазмы). Одновременно со свежезамороженной плазмой начинается введение гепарина по 15–20 тыс. ед. в сутки, вместе с плазмой, на ранних этапах острого и подострого ДВС-синдромов, и по 10–15 тыс. ед. во второй и третьей фазах процесса. Вместо гепарина могут применяться низкомолекулярные гепарины – фраксипарин, клексан, фрагмин подкожно 4000–6000 анти-Ха ед. в сутки. При лечении ДВС-синдрома крайне нежелательны трансфузии эритромассы и тем более нативной донорской крови, поскольку при этом усиливаются тромботический процесс и блокада микроциркуляции в органах. При острой почечной недостаточности лучший эффект дает капельное введение допамина (0,05 % раствор на 5% глюкозе) со скоростью 5–10 капель в минуту (суточная доза 200–400 мг) с одновременной стимуляцией диуреза лазиксом по 40–80 мг. При недостаточном эффекте прибегают к этапному плазмаферезу, а затем, при сохраняющейся анурии, – к гемодиализу. При ДВС, обусловленном синдромом длительного сдавления, важное место занимает плазмаферез. На поздних стадиях острого и подострого ДВС-синдромов важное значение имеет замещение тромбоцитов трансфузиями по 4–5 доз тромбоконцентрата в сутки. На поздних стадиях острого и подострого ДВС-синдромов и при наличии синдрома реинфузии проводится внутривенное введение больших доз антипротеазонтрикала по 50–100 тыс. ед. и более (суточная доза до 500 тыс. ед.).

**Тромботические микроангиопатии**

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – это клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, микроваскулярным тромбозом концевых артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов [15]. Морфологически ТМА определяется как уплотнение сосудистой стенки с набуханием или отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны и отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве, внутрисосудистые тромбоцитарные тромбы и окклюзия 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);

-гемолитикоуремический синдром (ГУС);

-HELLP-синдром, возникающий при беременности.

ТМА также может развиваться при диффузных заболеваниях соединительной ткани, катастрофическом антифосфолипидном синдроме, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, после приема ряда лекарств (хинин, хинидин, тиенопиридины, цитостатики, ингибиторы кальциевых каналов), после трансплантации органов и тканей. Особенность заболеваний этой группы – наличие главного органа-мишени: при ТТП – поражение ЦНС, при ГУС – поражение почек, при HELLP-синдроме – поражение печени. Для всех ТМА характерными являются тромбоцитопения и неиммунная гемолитическая анемия с наличием фрагментированных эритроцитов – шистоцитов в мазке периферической крови. Обломки эритроцита могут иметь вид полудиска с 2–3 острыми выступами (шлемообразный), треугольника, маленького неправильной формы фрагмента.

*Образование шистоцитов может происходить при различных условиях:*

- в результате фрагментации эритроцита (нитями фибрина на тромбоцитарных агрегатах в микрососудах, протезами сердечных клапанов, в процессе забора крови и приготовления мазка, в системе диализа и т. д.);

- когда эритроцит, ломаясь на две (часто – неравные) части, порождает фрагменты, имеющие тенденцию к повторной сферизации;

- при нагревании мембраны эритроцитов (ожог эритроцита), провоцирующем отделение части эритроцитов в виде почек или фрагментов, близких по форме к шистоцитам (эти фрагменты также имеют тенденцию к сферизации).

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – одна из разновидностей ТМА, сопровождающаяся повреждением мелких сосудов (микроангиопатия), протекающая c гемолитической анемией, внутрисосудистой коагуляцией, тромбоцитопенией, пурпурой, поражением почек (часто – с развитием ОПН) и нервной системы.

ТТП наблюдается у лиц любого пола и возраста, чаще – у молодых женщин. Описаны семейные случаи, а также случаи ТТП при системной красной волчанке, подостром бактериальном эндокардите, при опухолях (в том числе после цитостатической противоопухолевой терапии). Основу болезни составляет резкое повышение агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарных (или гиалиновых) тромбов, состоящих из тромбоцитов и фактора фон Виллебранда (ФВБ), в мелких сосудах большинства органов. В первую очередь поражаются головной мозг, почки и легкие. Тромбоцитопения развивается как результат потребления тромбоцитов. Микроангиопатическая гемолитическая анемия возникает вследствие сужения просвета сосудов и способствует развитию ишемии органов. В 1996 году было установлено, что у больных ТТП есть дефицит металлопротеиназы, уменьшающий размер мультимеров фактора Виллебранда посредством их расщепления. Впоследствии, в 2001 году, она была очищена и идентифицирована как ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1motif). Снижение активности ADAMTS–13 выявлено при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС–синдром), при 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% не исключает ТТП. ТТП обычно развивается остро. Иногда этому предшествуют вирусные респираторные или другие инфекционные заболевания, лекарственная непереносимость. Первые признаки болезни – слабость, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли в животе. Вскоре возникает тромбоцитопения с геморрагическим синдромом (петехии, экхимозы, кровоизлияния в сетчатку, кровотечения – желудочно-кишечные, носовые, маточные) и гемолитическая анемия (бледность, небольшая желтуха). Затем присоединяются неврологические расстройства (судороги, параличи черепных нервов, гемиплегия, нарушения речи, иногда – кома, психотическое поведение, бред, ступор, спутанное сознание) и поражение почек (микро- и макрогематурия, протеинурия, азотемия, гипертония, нередко – ОПН).

Часто отмечаются тахикардия, ритм галопа, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия.

1. Тромбоцитопения (часто – тяжелая): – количество тромбоцитов <30×109/л – у большинства пациентов; – геморрагический синдром петехии на коже, носовые, десневые и – реже – желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии, субарахноидальные кровоизлияния, кровохаркание.

2. Микроангиопатическая гемолитическая анемия: – снижение гемоглобина (40–80 г/л); – ретикулоцитоз; – шистоциты (фрагментированные эритроциты) в мазке крови > 1% от общего количества эритроцитов); – гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции); – отрицательный прямой антиглобулиновый тест (отрицательная проба Кумбса); – повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ отражает как степень гемолиза, так и ишемию тканей).

3. Неврологические нарушения: – нарушение сознания вплоть до комы (наиболее часто); – головная боль, судороги; – фокальные нарушения (менее характерны – гемиплегия, нарушение зрения, афазия, парезы).

4. Поражение почек: – микрогематурия (наиболее характерна); – протеинурия (наиболее характерна); – цилиндрурия; – повышение креатинина (около половины больных); – острая почечная недостаточность (менее характерна); – нефротический синдром (очень редко).

5. Лихорадка (чаще – неправильной формы, нехарактерна очень высокая температура с потрясающими ознобами).

В периферической крови выявляют тромбоцитопению и гемолитическую анемию с повышенным ретикулоцитозом; особенно характерно резкое изменение формы эритроцитов – анизоцитоз, пойкилоцитоз, шистоциты в большом количестве. Содержание билирубина умеренно повышено, уровень гаптоглобина сыворотки снижен. Отчетливые лабораторные признаки внутрисосудистой коагуляции встречаются редко.

В настоящее время не существует доступных тестов для диагностики ТТП.

С целью раннего выявления пациентов с ТТП в практику были введены первичные диагностические критерии, сочетание которых (диада), при условии отсутствия других клинически установленных причин заболевания, считается достаточным основанием для диагноза ТТП:

1. тромбоцитопения;

2. микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия (МАГА).

Для того, чтобы не пропустить наличие ТТП, предлагается использовать два правила:

1. во всех случаях впервые выявленного не иммунного гемолиза необходимо ставить вопрос об исключении МАГА и проводить подсчет шистоцитов;

2. в каждом случае впервые обнаруженной тромбоцитопении надо ставить вопрос об исключении ТТП (следует выявлять гемолиз).

Различают следующие варианты ТТП

1. Наследственная ТТП (синдром UpshawSchulman) встречается редко, наследуется по рецессивному механизму, вызывается мутациями гена ADAMTS-13, приводящими к дефициту фермента. Болезнь чаще проявляется в детстве, но иногда обнаруживается во взрослом возрасте. Интервалы хронической рецидивирующей ТТП – около 3 недель.

2. Приобретённые ТТП:

2.1. Идиопатическая ТТП, подразделяется на острую и рецидивирующую.

2.2. Вторичные ТТП:

– ТТП, связанная с беременностью, возникает в до- и послеродовой период;

– ТТП, сопряжённая с аутоиммунными болезнями (СКВ, АФС, болезнь Шегрена, ревматоидный артрит, склеродермия, узелковый периартериит);

– ТТП, развившаяся после приёма лекарственных препаратов (антибиотики, тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель), хинин, хинидин, оральные контрацептивы, сульфаниламиды, цитостатики (блеомицин, цитарабин, митомицин, гемцитабин), иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус);

– ТТП после трансплантации органов;

– ТТП на фоне инфекции, ассоциированная с токсином кишечной палочки (инфекция, вызванная E. coli 0157:H7, чаще индуцирует ГУС, но некоторые случаи имеют типичные черты ТТП);

– ВИЧ-ассоциированная ТТП в основном развивается в поздней стадии болезни, но может быть и первичным проявлением ВИЧ– инфекции;

– ТТП при онкологических заболеваниях.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС).

Гемолитико-уремический синдром определяется триадой симптомов: микроангиопатическая гемолитическая анемия, почечная недостаточность и тромбоцитопения.

Клинические проявления ГУС и ТТП мало отличаются друг от друга, поэтому некоторые специалисты рассматривают эти два заболевания как одну нозологию. Среди этиологических факторов ГУС наиболее часто (70%) обнаруживают один из штаммов E. сoli – подтип 057: Н7. Этот возбудитель вырабатывает цитотоксин (веротоксин), который воздействует на сосуды почек. Однако имеются указания на роль вирусной (энтеро-, аденовирусы, вирусы гриппа) и бактериальной (пневмококк, иерсинии, клостридии, вырабатывающие нейраминидазу) инфекции. Провоцирующими факторами гемолитико-уремического синдрома могут являться беременность, медикаментозные воздействия, прием оральных контрацептивов. Предрасполагают к развитию гемолитико-уремического синдрома врожденные иммунодефицитные состояния, вторичные иммунологические нарушения, диабет, гиперлипемия, серповидно-клеточная анемия, а также структурные нарушения эндотелия.

Начало острое, появляются общая слабость, сонливость, повышение температуры тела до фебрильных показателей, озноб, боли в животе, рвота, олигурия, у 1/3 больных – гепатолиенальный синдром; развивается гемолитическая анемия с желтухой, тромбоцитопеническая пурпура с кровотечениями из слизистых оболочек

. Поражение почек – доминирующий признак гемолитико-уремического синдрома, который проявляется гипостенурией, олигурией (иногда анурией), протеинурией, лейкоцитурией, гематурией, цилиндрурией, возможны гипертензия, отеки.

Нередко наблюдаются мозговые нарушения: дезориентировка, помрачение сознания, изменение электроэнцефалограммы (ЭЭГ). При морфологическом исследовании в почечной ткани обнаруживаются микроангиотромбоз, очаги некроза и кровоизлияния, отмечаются мезангиальная и клеточная пролиферация, образование полулуний, гломерулярный тромбоз вплоть до фибриноидного некроза в стенке артериол.

При фульминантном течении появляются артериальные тромбозы. Последние также выявляют в сердце, легких, мозге, селезенке, поджелудочной и половых железах. Основным критерием, позволяющим отличить ГУС от ТТП, является исследование активности ADAMTS-13 в сыворотке крови >5% (в то время как для ТТП 10%). HELLP-синдром (hemolysis [H – гемолиз], elevated liver enzymes [EL – увеличение печеночных ферментов], low platelet count [LP – низкое количество тромбоцитов]) – патологическое состояние, которое развивается чаще всего во второй половине беременности или в послеродовом периоде, является осложнением гестоза и угрожает жизни матери и плода. Две трети всех беременных с гестозом – это молодые здоровые первобеременные женщины. Перинатальная смертность при этом заболевании возрастает в 20 раз. Клиническая картина очень напоминает ТТП: желтуха, тромбоцитопения и геморрагический синдром, почечная и печеночная недостаточность, судороги, кома. Гемолиз является основным проявлением HELLP-синдрома, в мазке крови определяется большое количество шистоцитов. HELLP-синдром, как правило, купируется на 4 сутки после родоразрешения. Возможно затянувшееся течение – до одного месяца. В ряде случаев, особенно при первичном осмотре, невозможно отличить ТТП от некоторых заболеваний (ГУС, злокачественная гипертония, ДВС-синдром). Главный принцип, которым должен руководствоваться врач при подозрении на ТТП, это «принцип молниеносного реагирования». Терапию следует начинать незамедлительно. Основой лечения ТТП и ГУС является свежезамороженная плазма. Существует два режима терапии свежезамороженной плазмой – инфузии и плазмаферез (плазмозамены).

Цель терапии – прекращение внутрисосудистого тромбообразования за счёт введения имеющихся в плазме естественных компонентов, обладающих протеолитической активностью в отношении сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда, антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза. При плазмозаменах (ПЗ), в дополнение к восполнению дефицита этих факторов, достигается так же механическое удаление медиаторов, поддерживающих микроангиопатический процесс, и мультимеров фактора фон Виллебранда. Терапия должна включать плазмозамены в объеме 40–60 мл/кг массы в сутки. Необходимый объём плазмы при массе пациента 60 кг составляет 2400–3600 мл в сутки. При невозможности немедленной плазмозамены следует проводить инфузии больших доз СЗП (или криосупернатантной) – 25–30 мл/кг массы в сутки. Тромбоцитопения, обусловленная нарушением распределения пулов тромбоцитов.

К этой группе принадлежит тромбоцитопения, обусловленная значительным увеличением селезеночного пула тромбоцитов – секвестрацией тромбоцитов. В норме от 35 до 45% всех циркулирующих в крови тромбоцитов секвестрируется селезенкой, из которой они могут в случае необходимости снова возвратиться в систему кровообращения. Секвестрация тромбоцитов может увеличиваться при заболеваниях, сопровождающихся спленомегалией. Из таких заболеваний наиболее часто встречается цирроз печени с портальной гипертензией, саркоидоз и другие гранулематозные заболевания, лейкозы и лимфомы, синдром Фелти, болезни накопления липидов (болезнь Гоше и другие). В тяжелых случаях в селезенке может секвестрироваться до 80–90% циркулирующих тромбоцитов.

Патофизиология тромбоцитопений при заболеваниях, протекающих со спленомегалией, окончательно не выяснена.

Один из возможных механизмов – очень медленное прохождение крови через сосудистую систему селезенки и задержка тромбоцитов в ее ретикулоэндотелиальной системе. Тромбоциты селезеночного пула находятся в определенном динамическом соотношении с циркулирующим в крови тромбоцитарным пулом и могут мобилизоваться и поступить в кровь после инъекции адреналина и тромбоцитафереза. Установлена также возможность ускоренного разрушения тромбоцитов при тромбопениях, связанных с патологией селезенки. C помощью изотопных методов исследования установлено укорочение жизни тромбоцитов у больных циррозами печени и портальной гипертензией. Этот механизм развития тромбоцитопении у данной группы больных исследователи склонны считать главным. Диагностика тромбоцитопении, обусловленной секвестрацией тромбоцитов в селезенке, обычно не сложна, так как имеются клиническая картина основного заболевания и выраженная спленомегалия.

При исследовании периферической крови обнаруживается синдром панцитопении. Количество тромбоцитов в крови у больных циррозом печени может быть различной степени выраженности. Синдром спленомегалии в сочетании с панцитопенией обозначается также термином гиперспленизм. У больных гиперспленизмом тромбоциты имеют меньшие размеры по сравнению с тромбоцитами при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре, что может даже служить дифференциально-диагностическим признаком между АИТП и тромбоцитопенией, связанной с увеличением селезенки. При исследовании пунктатов костного мозга больных с синдромом гиперспленизма определяется повышение количества мегакариоцитов. Метастазы 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. Лейкемоидные реакции на рак бывают двух типов: нейтрофильный лейкоцитоз и тромбоцитоз, реже – эритроцитоз (гипернефрома, гепатома, опухоли надпочечников и гипофиза), умеренное омоложение состава лейкоцитов или миелемия – выход в кровь большого количества эритрокариоцитов разной степени зрелости как следствие милиарных метастазов рака в костный мозг. Кроме того, могут встречаться панцитопения, изолированная тромбоцитопения, анемия с нормоцитозом. При метастазах, в зависимости от степени вытеснения нормального кроветворения, число лейкоцитов может колебаться от лейкопении до небольшого лейкоцитоза, но в крови, как правило, обнаруживаются метамиелоциты и миелоциты. Число тромбоцитов чаще уменьшено, обычно имеется и анемия. Нормоцитоз и ретикулоцитоз в периферической крови – характерные гематологические признаки метастазов солидной опухоли в костном мозге. Различают две формы метастатического поражения костной ткани: остеолитическую и остеосклеротическую. Диагностика последней нередко представляет значительные трудности, в особенности при не выявленной локализации первичной опухоли.

Результаты исследования миелограммы зависят от степени выраженности «ракового» миелофиброза (остеосклероза):

при умеренном склерозе аспират костного мозга нормоклеточный,

при значительном – гипоклеточный, либо его не удается получить. Особенностями опухолевых клеток, которые обнаруживаются в миелограмме в среднем у 20% больных, являются:

а) расположение скоплениями, пластами;

б) характерная морфология (большие многоядерные клетки с интенсивной окраской хроматина и крупными ядрышками в ядре).

Для выявления метастазов солидных опухолей в костном мозге более информативна трепанобиопсия.

У больных уремией геморрагический диатез может быть обусловлен как снижением количества тромбоцитов (что связывают с токсическим действием мочевины, гуанидинуксусной кислоты, соединений фенола, гиперпаратиреоидным миелофиброзом и гинерспленизмом), так и нарушением их функции. При острой почечной недостаточности причиной тромбоцитопении является ДВС-синдром.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, тромбоцитопения может сопровождать большое количество как гематологических, так и негематологических заболеваний. В ряде случаев диагностика симптоматических тромбоцитопений бывает крайне затруднительной. От знания практикующим врачом нозологий, которые могут проявляться в анализах крови, умения грамотно провести дифференциальный диагноз и выработать комплекс необходимых исследований, в большой степени будет зависеть прогноз заболевания.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений

Текст научной статьи по специальности «*Клиническая медицина*»

Мелякин А. Л. Лустовая Е. И. Егорова Е. К. Калинина М. В.

Колошейнова Т. И. 2017г.

2. [Том 90, № 7 (2018)](https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/issue/view/1855)  [Диагностика тромбоцитопений](https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32749)

Мазуров А. В., Хаспекова С. Г., Васильев С. А., 2018

3.Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тробоцитопенией. А.А.Масчан, А.Г.Румянцев, Л.Г.Ковалева, Б.В.Афанасьев, Т.И.Поспелова, А.Ю.Зарицкий, К.М.Абдулкадыров, В.В.Птушкин, Н.В.Цветаева, И.А.Лисуков, Г.Н.Салогуб, А.К.Голенков, Н.В.Медведева, О.А.Рукавицин, В.Л.Иванова, И.В.Маркова. Онкогематология, 2010г., № 3, с. 36–45.

4. Методы оценки системы гемостаза: учеб. пос. для врачей / под ред. проф. Г. Ш. Сафуановой; cост.: Г. Ш. Сафуанова, Р. Р. Кильметова, В. И. Никуличева, А. Б. Бакиров, М. М. Фазлыев, Д. Х. Калимуллина, И. Р. Тимершина, А. М. Шайгарданова, Е. И. Гермаш, Г. А. Гайсарова, А. Н. Чепурная, Н. Р. Рябчикова. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2013.- 64с.