**Значение тромбоцитопении и её причины**

**Что такое тромбоцитопения?**

Тромбоцитопения — это заболевание, при котором наблюдается аномально низкое количество тромбоцитов в периферической крови. Референсные интервалы для взрослых для количества тромбоцитов (PLT) составляют 166–308x109/л для мужчин и 173–390x109/л для женщин [1]. Значения вне этого диапазона не обязательно указывают на патологический процесс. Обычно считается, что у пациента тромбоцитопения, когда в периферической крови тромбоцитов меньше 150x109/л. Согласно последним методлическим рекомендациям, если в мазке у взрослого человека тромбоцитов меньше 100x109/л, необходима проверка на аномальные клетки. У детей при пороге 150x109/л необходима проверка мазка [2]. Тем не менее, мы настоятельно рекомендуем, чтобы эталонные диапазоны всегда проверялись на пригодность для данной категории пациентов в соответствии с методом, рекомендованным Международной федерацией клинической химии и лабораторных исследований [3].

Функция тромбоцитов заключается в первоначальной остановке кровотечения путем слипания и образования кровяного сгустка при повреждениях кровеносных сосудов, а также при помощи запуска коагуляционного каскада. Вот почему так важно, чтобы тромбоцитопения быстро диагностировалась и лечилась: когда количество тромбоцитов снижается, даже незначительные травмы могут стать жизнеугрожающими для больного. Когда уровень очень низкий, может потребоваться переливание тромбоцитов. Порог для переливания зависит от того, в отделении какого профиля находится пациент, но обычно это около 20х109/л. Тем не менее важно переливать тромбоциты только тогда, когда это необходимо, так как переливание тромбоцитов - это дорогая процедура, и она может иметь серьезные побочные эффекты, в том числе лихорадочные реакции, передача вирусных инфекций, гемолитические трансфузионные реакции и реакция «отторжения трансплантата».

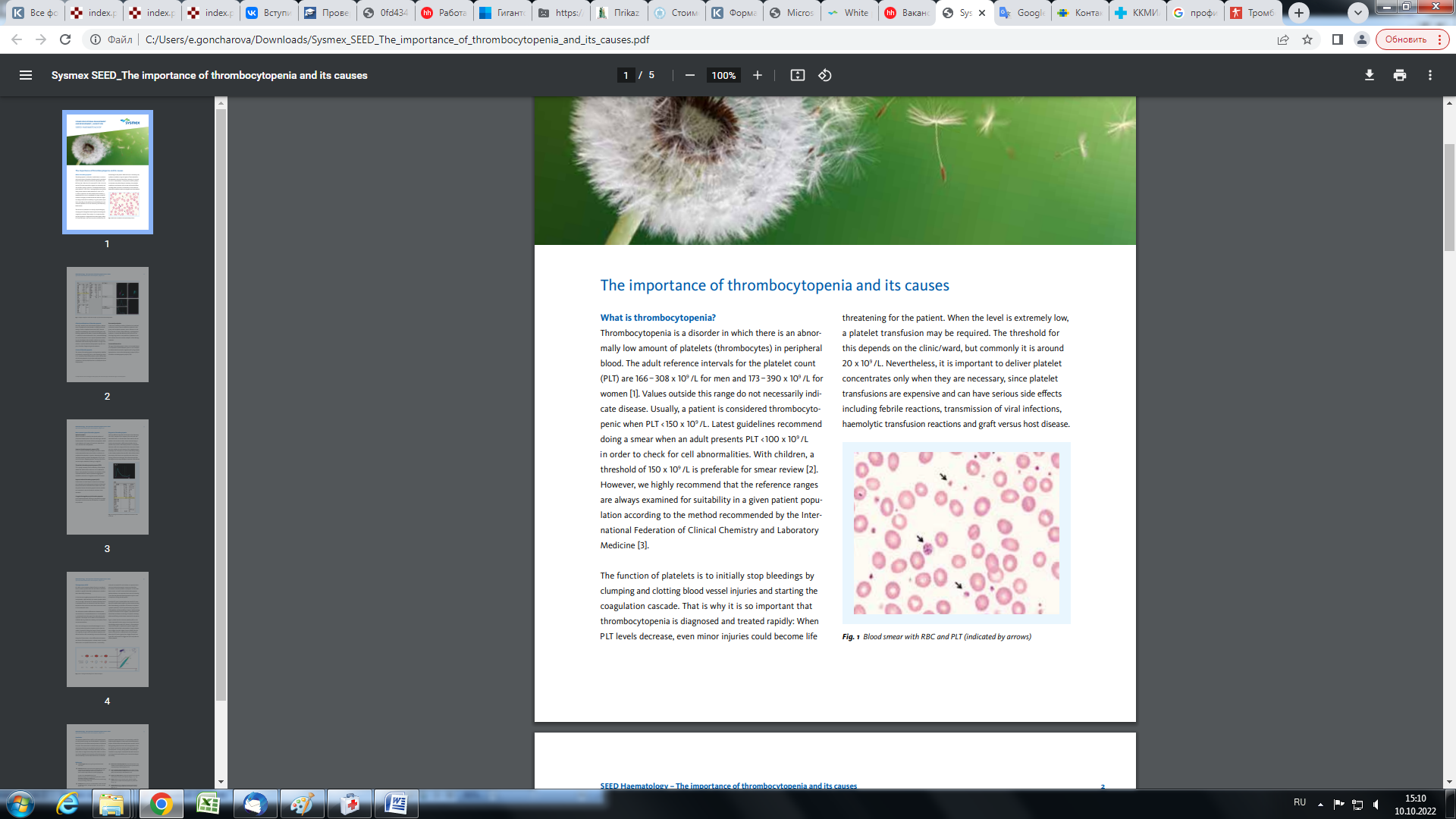


Рис. 1 Мазок крови с эритроцитами и тромбоцитами (указаны стрелками)

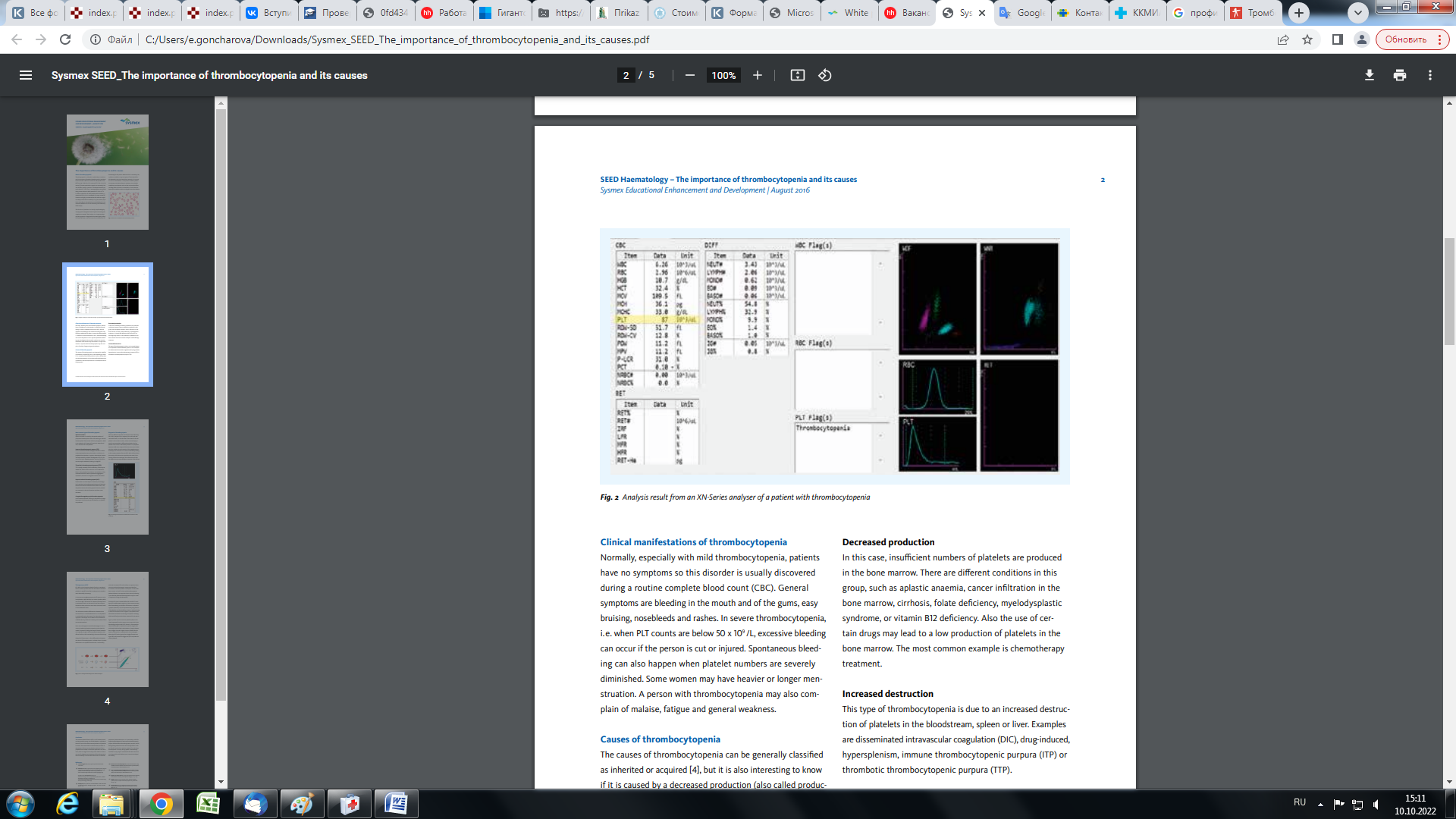


Рис. 2. Результат анализа с помощью анализатора серии XN пациента с тромбоцитопенией.

**Клинические проявления тромбоцитопении**

В норме, особенно при легкой тромбоцитопении, пациент не чувствует никаких симптомов, поэтому эта патология обычно обнаруживается во время обычного общего анализа крови (ОАК). Общие симптомы – кровоточивость десен, небольшие кровоподтеки, носовые кровотечения и сыпь. При тяжелой тромбоцитопении т. е. когда количество тромбоцитов ниже 50x109/л, если человек порезался или получил травму, кровотечение будет обильное. Также может произойти спонтанное кровотечение, когда количество тромбоцитов сильно низкое. У некоторых женщин менструация может быть более обильной или продолжительной. Человек с тромбоцитопенией может также жаловаться на недомогание, быструю утомляемость и общую слабость.

**Причины тромбоцитопении**

Причины тромбоцитопении бывают наследственные и приобретенные [4], но также их можно классифицировать как вызванные снижением продукции тромбоцитов (так называемая продуктивной тромбоцитопенией) или аномально высоким использованием тромбоцитов в крови (известная также как тромбоцитопения потребления).\*

**Снижение производства**

В этом случае вырабатывается недостаточное количество тромбоцитов в костном мозге. Причины могут быть разные: апластическая анемия, раковая инфильтрация в костный мозг, цирроз, дефицит фолиевой кислоты, миелодиспластический синдром или дефицит витамина B12. Также использование некоторых лекарств может привести к снижению продукции тромбоцитов в костном мозге. Самый распространенный пример — лечение при помощи химиотерапии.

**Увеличение разрушения**

Этот тип тромбоцитопении обусловлен повышенным разрушением тромбоцитов в кровотоке, селезенке или печени. Примеры: диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), разрушение, индуцированное лекарственными препаратами, спленомегалия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)

или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП).

**Наиболее распространенные виды тромбоцитопении**

**Апластическая тромбоцитопения**

Апластическая тромбоцитопения возникает из-за уменьшения количества плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток, что приводит к снижению образования клеток крови. Следствием этого является панцитопения, при которой происходит уменьшение количества всех типов клеток крови: лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов.

**Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)**

ИТП — аутоиммунное гематологическое заболевание, при котором ускоренное разрушение тромбоцитов приводит к снижению тромбоцитов периферической крови. Это вызывает характерную сыпь и склонность к кровотечениям. Мегакариопоэтическая активность костного мозга может быть усилена, что приводит к высокому IPF (фракция незрелых тромбоцитов).

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)**

ТТП обычно вызывается отсутствием или недостатком фермента ADAMTS13, расщепляющим мультимеры фон Виллебранда фактором периферической сосудистой сети. Накопление нерасщепленных мультимеров приводят к спонтанной агрегации тромбоцитов, активации коагуляции и тромбообразования.

**Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)**

У пациентов, находящихся на лечении гепарином (антикоагулянтом), может развиться тромбоцитопения из-за аномального образование кровяных сгустков внутри кровеносных сосудов. Как и в ТТП, у пациента развивается тромбоцитопения, поскольку тромбоциты расходуются на образование сгустка, и их количество уменьшается.

**Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения**

Редкое наследственное заболевание, приводящее к отсутствию мегакариоцитов в костном мозге и, следовательно, тромбоциты не производятся.

**Диагностика тромбоцитопении**

В лаборатории для диагностики тромбоцитопении можно сдать разные анализы: общий анализ крови, анализ ферментов печени, анализ уровня фолиевой кислоты и уровня витамина B12, мазок крови. Если причина низкого количества тромбоцитов остается неясной, требуется биопсия костного мозга. Обычно рекомендуется дифференцировать, низкое число тромбоцитов связано со снижением продукции или периферическим разрушением [5], так как анализ костного мозга позволяет определить количество, размер и зрелость мегакариоцитов. В настоящее время эту информацию можно получить, посмотрев на фракцию незрелых тромбоцитов (IPF), что информирует о активности костного мозга без необходимости проведения биопсии костного мозга. Эта информация поможет в диагностике и своевременном последующем лечении заболевания.

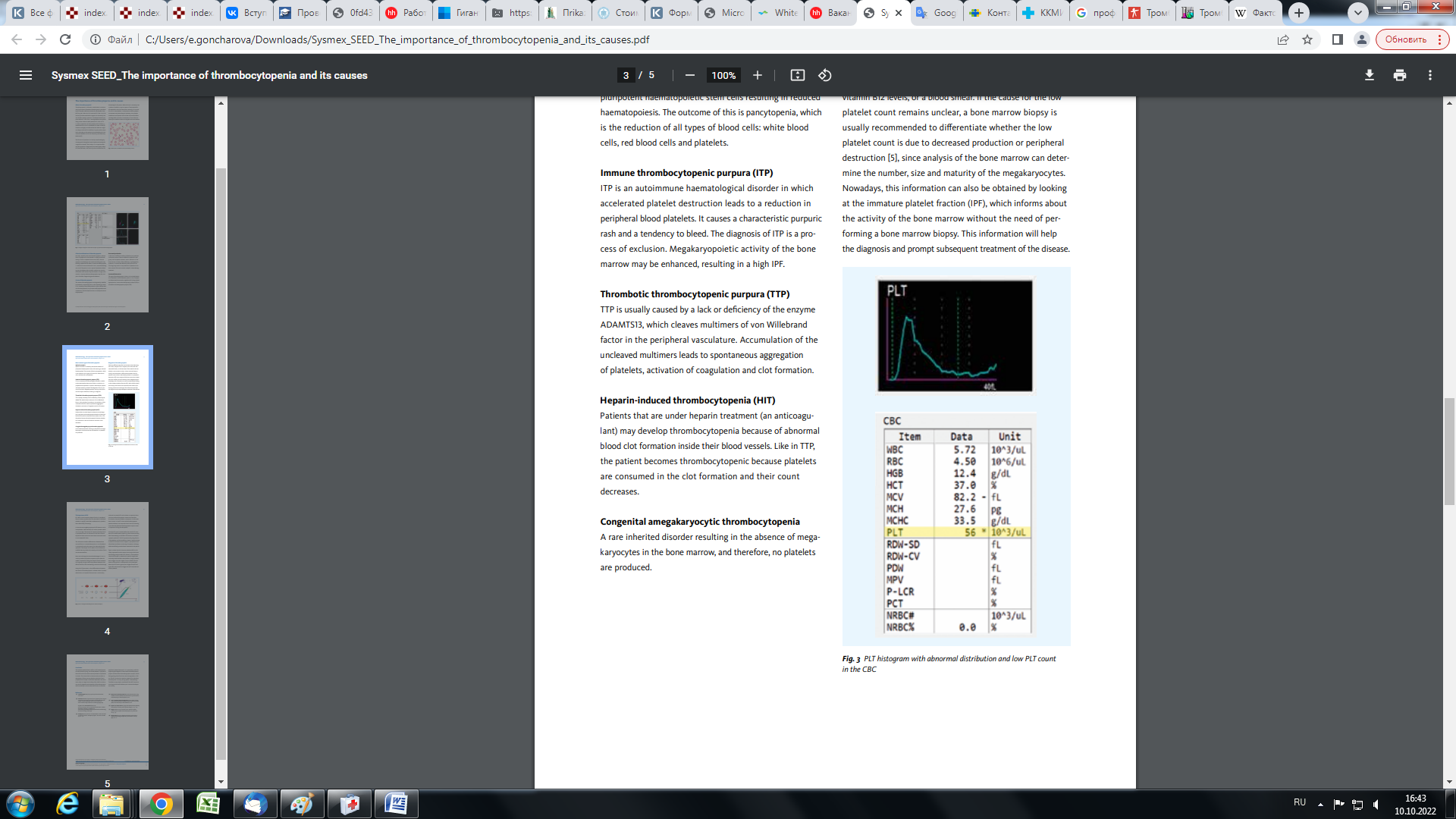


Рис. 3 Гистограмма тромбоцитов с аномальным распределением и низким количеством тромбоцитов в клиническом анализе крови

**Важность IPF**

IPF - фракция незрелых тромбоцитов в периферической крови. Незрелые тромбоциты впервые были описаны как сетчатые тромбоциты в 1969 г. [6], когда конденсации РНК в тромбоцитах наблюдали под микроскопом.

В костном мозге от мегакариоцитов отщепляются незрелые ретикулярные тромбоциты, которые преобразуются в зрелые тромбоциты в течение одного или двух дней. Количество обнаруженных незрелых тромбоцитов в периферической крови является показателем скорости тромбопоэза в костном мозге. В результате активности костного мозга увеличивается фракция незрелых тромбоцитов.

Эта информация позволяет дифференцировать причины тромбоцитопении: недостаточность работы костного мозга и повышенное разрушение или потерю тромбоцитов в периферической крови. Анализ IPF делает клиническую информацию доступной, что позволяет уменьшить потребность и количество обследования костного мозга.

Биопсия костного мозга имеет несколько недостатков: это инвазивная процедура, и пациенты испытывают боль при ее проведении, когда вводится игла для взятия образца. Общая анестезия, как правило, не проводится, и у некоторых пациентов возникают побочные эффекты: лихорадка, озноб и отек в области биопсии.

Используя фракцию незрелых тромбоцитов, можно легко различить причины тромбоцитопении – разрушаются ли избыточно тромбоциты, либо это нарушение функций костного мозга. Повышенные уровни IPF указывают на активность костного мозга, и значит, тромбоцитопения связана с усиленным разрушением тромбоцитом. А нормальные или низкие значения IPF указывают на некачественную работу костного мозга, что указывает на то, что тромбоцитопения может быть результатом нарушения или недостаточности тромбопоэза.

Поскольку фракция незрелых тромбоцитов увеличивается до общего количества тромбоцитов, IPF можно использовать, например, для прогнозирования восстановление костного мозга после химиотерапии, а также контролировать лечение на пациентов с тромбоцитопенией [7-8]. IPF представляет молодую фракцию тромбоцитов, и, зная этот показатель, возможно контролировать эффективность терапии, не дожидаясь, когда фракция незрелых тромбоцитов станет зрелыми тромбоцитами. На рисунке 4 показано, как незрелые тромбоциты (IPF) могут быть четко отделены от зрелых с помощью анализатора XN-серии гематологический анализатор с каналом PLT-F. В этом анализаторе канал образца обрабатывается специальным реагентом, который маркирует исключительно РНК внутри тромбоцитов. Незрелые тромбоциты имеют больший размер и большее количество РНК, чем зрелые, и это представлено на диаграмме рассеивания, где фракция IPF (зеленая) имеет более высокую флуоресценцию (это можно увидеть на оси SFL), а также больший размер (ось FSC), чем зрелые тромбоциты.

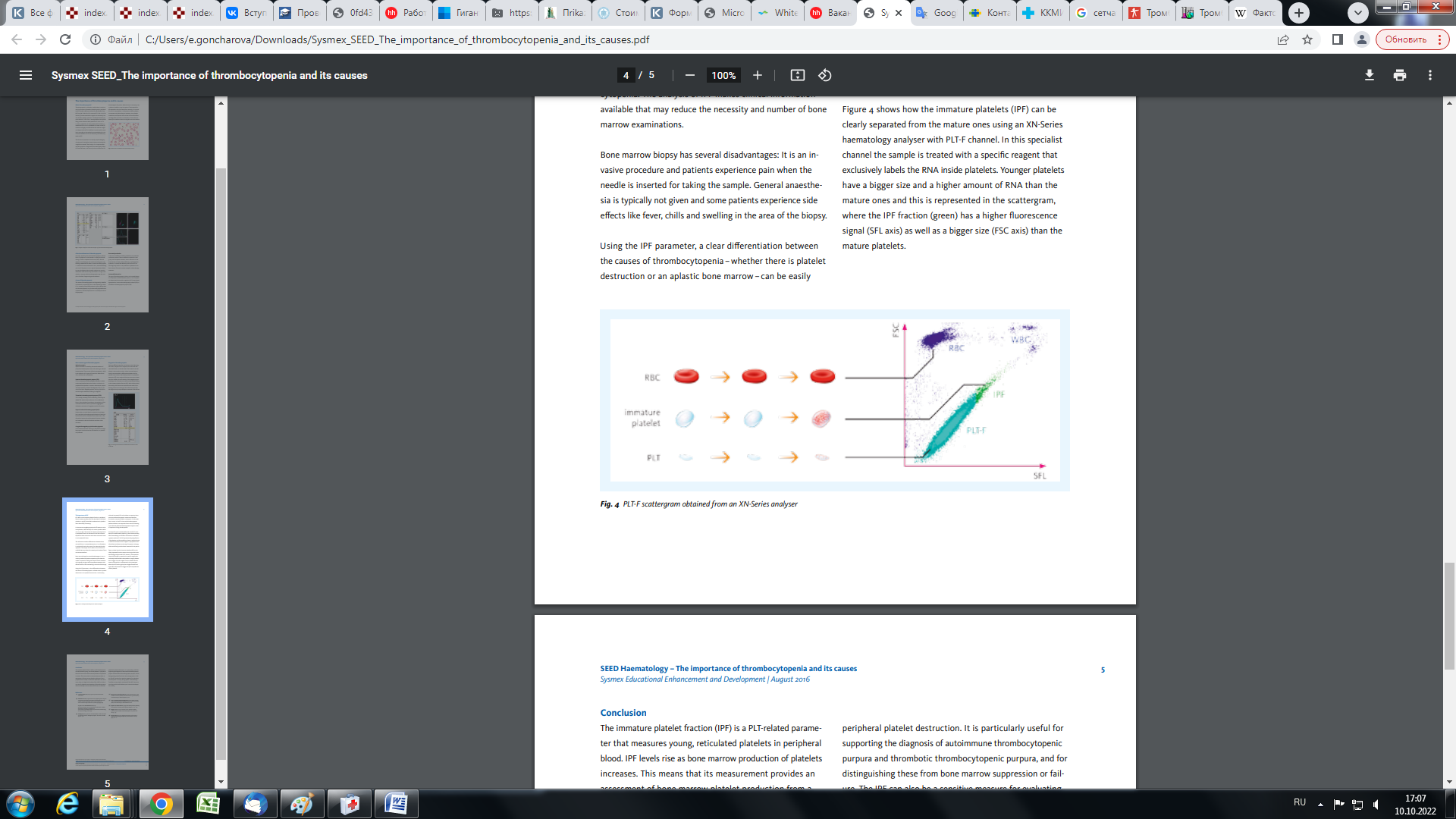


Рис. 4 Диаграмма рассеяния PLT, полученная с анализатора серии XN (RBC – эритроциты, immature platelet – незрелые тромбоциты, PLT - зрелые тромбоциты)

**Вывод**

Фракция незрелых тромбоцитов (IPF) представляет собой параметр, связанный с PLT (зрелыми тромбоцитами), который измеряет молодые незрелые тромбоциты в периферической крови. Количество IPF увеличивается по мере того, как костный мозг вырабатывает тромбоциты. Это означает, что его измерение фракции IPF помогает в определении активности костного мозга. Также существует высокая клиническая ценность определения процента фракции незрелых тромбоцитов в качестве лабораторного теста для диагностики и лечения тромбоцитопении. Это особенно полезно для подтверждения диагноза аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры и тромботической тромбоцитопенической пурпуры, а также дифференциальной диагностики от недостаточной активности костного мозга. IPF также может быть диагностическим критерием для оценки восстановление тромбопоэза при апластической химиотерапии. Переливание можно рассматривать только в том случае, если значения незрелых тромбоцитов не повышается, так как это указывает на плохую внутреннюю тромбопоэтическую активность костного мозга.

**References**

[1] Pekelharing JM et al. (2010): Sysmex Journal International. Vol.20 No.1.

[2] Geneviève F et al. (2014): Revue microscopique du frottis sanguin : propositions du Groupe Francophone d’Hématologie Cellulaire (GFHC). Feuillets de Biologie. Vol LVI N° 317. Mars 2014. www.e-medicinimage.eu/Ressources/Divers/fr/pdf/rfs.pdf English version: Genevieve F et al. (2014): Smear microscopy revision: propositions by the GFHC, Feuillets de Biologie. Vol LVI N° 317. March 2014. www.sysmex.fr/fileadmin/media/f107/Documents/Haematology\_ Smear\_microscopy\_revision.pdf

[3] Solberg HE (2004): The IFCC recommendation on the estimation of reference intervals. The RefVal program. Clin Chem Lab Med. 42 : 710–714.

[4] What Causes Thrombocytopenia? (2016): National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). National Institutes of Health (NIH). www.nhlbi.nih.gov. Retrieved January 2016.

[5] How Is Thrombocytopenia Diagnosed? (2016): National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). National Institutes of Health (NIH). www.nhlbi.nih.gov. Retrieved March 2016.

[6] Ingram M, Coopersmith A. (1969): Reticulated platelets following acute blood loss. British Journal of Haematology. 17 : 225–229.

[7] Briggs C et al. (2004): Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. Br J Haematol. 126:93–99.

[8] Schoorl M et al. (2016): Flagging performance of the Sysmex XN2000 haematology analyser. Int J Lab Hematol. 2016 Apr. 38(2):160–6.