

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., ассистент Моргун А. В.

Реферат

На тему: «Тромбоцитопатии у детей»

Выполнил: врач-ординатор

Ефимовская А.Г.

Хорошо. асс. Моргуна

г. Красноярск, 2018 год.

*22.04.18.
асс. Моргуна
Ефимовская А.Г.*

Оглавление

Введение	3
Классификация	4
Клиническая картина.....	7
Алгоритм диагностики.....	12
Общие подходы (принципы) к терапии тромбоцитопатий	16
Диспансерное наблюдение больных тромбоцитопатиями.....	18
Заключение.....	18
Список литературы.....	19

Введение

Тромбоциты – самые мелкие клетки крови (2–4 мкм), которые участвуют в гемостазе, воспалении, ремоделировании тканей и заживлении ран. Они образуются в красном костном мозге отшнуровыванием участка цитоплазмы с мембраной от мегакариоцитов. Тромбоциты не имеют ядра, но содержат сложную систему органелл. К ним относятся секреторные гранулы, лизосомы, микротрубочки, микрофиламенты, митохондрии. Также внутри тромбоцита находится открытая каналикулярная система канальцев, пронизывающая его насквозь. Существует 3 типа секреторных гранул, которые отличаются по количеству, внутреннему содержимому и функциям. Каждый тромбоцит содержит около 70 α -гранул, в которых определяются молекулы адгезии, такие как Р-селектин, цитокины, факторы коагуляции и фибринолиза, факторы роста (тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста эпителия (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF)). Плотных, или δ -гранул, гораздо меньше (3–8 на тромбоцит). Они содержат малые молекулы, такие как кальций, аденозиндифосфат (АДФ), аденозинтрифосфат, серотонин и пироген. Тромбоцитарные лизосомы содержат различные протеолитические ферменты и гликозидазы. На наружной мембране тромбоцитов расположены рецепторы, играющие базовую роль в основных функциях тромбоцитов.

Тромбоциты являются важным компонентом системы гемостаза: адгезия тромбоцитов к месту повреждения сосуда, агрегация, секреция факторов свертывания, последующая ретракция сгустка, спазм мелких сосудов и образование белого тромбоцитарного тромба останавливают кровотечение в микроциркуляторных сосудах с диаметром до 100 нм. Активация свертывающей системы индуцирует образование фибрина на поверхности активированных тромбоцитов и формирование полноценного тромба. При активации тромбоцитов естественными стимуляторами, такими как тромбин или коллаген, обнажающиеся при повреждении сосудистой стенки, они способны выбрасывать содержимое своих гранул, содержащих факторы свертывания, пероксидазу, серотонин, ионы кальция – Ca^{2+} , АДФ, фактор Виллебранда, тромбоцитарный фибриноген, фактор роста тромбоцитов и др. Поверхность

тромбоцитов при высшей степени активации становится прокоагулянтной за счет экспонирования фосфатидилсерина и стимулирует формирование тромба. Также тромбоциты играют существенную роль в заживлении и регенерации поврежденных тканей, высвобождая факторы роста, которые стимулируют деление и пролиферацию клеток в области повреждения.

Наследственные нарушения функции тромбоцитов охватывают разнородную группу геморрагических заболеваний, вызванных врожденными дефектами морфологии и/или функции тромбоцитов при нормальном их количестве. Могут быть повреждены различные структуры и нарушены разнообразные процессы в тромбоцитах: мембранные рецепторы, внутритромбоцитарная сигнализация, гранулы и др. Это приводит к различным клиническим проявлениям кровоточивости.

Тромбоцитопатии характеризуются в первую очередь развитием спонтанных и посттравматических кожно-слизистых кровотечений. Распознавание и дифференциация тромбоцитопатий основывается на выявлении кровоточивости микроциркуляторного типа с нарушением функциональных свойств, морфологии и биохимических характеристик тромбоцитов. На основании этих проявлений основывается современная классификация тромбоцитопатий, которая подразделяется на 2 большие группы – наследственные и приобретенные.

Классификация по МКБ – 69.1 – качественный дефект тромбоцитов.

Классификация

А. Наследственные формы тромбоцитопатий

Основные патогенетические группы

1. Связанные с мембранными аномалиями (синдромы Бернара–Сулье, Скотт, псевдоблезнь Виллебранда, тромбастения Гланцмана и др.).
2. Связанные с внутриклеточными аномалиями:
 - болезни недостаточного пула хранения – дефицит плотных и α -гранул (болезнь Германского–Пудлака, ТАР-синдром, синдром серых тромбоцитов (ССТ), синдромы Чедиака–Хигаси, Грисцелли, дефицит плотных гранул и др.);

- нарушение реакции высвобождения гранул и их компонентов (дефект циклооксигеназы, тромбоксансинтетазы, липоксигеназы и др.).

3. Смешанные тромбоцитарные нарушения (синдромы Мея–Хегглина, Вискотта–Олдрича (СВО) и др.).

4. Дисфункция тромбоцитов плазменного генеза и при сосудистых дисплазиях (болезнь Виллебранда, болезнь Элерса–Данлоса и др.).

Функционально-морфологические формы

1. Нарушение адгезии тромбоцитов:

- синдром Бернара–Сулье (дефицит или дефект комплекса GPIb-IX-V);
- болезнь Виллебранда (дефицит или дефект vWF).

2. Нарушение агрегации тромбоцитов:

- тромбастения Гланцмана (дефицит или дефект GPIIb-IIIa);
- наследственная афибриногенемия (дефицит или дефект α IIb β 3, фибриногена).

3. Нарушение высвобождения и дефицит гранул:

- дефицит пула хранения:

— α -гранул (ССТ, APC-синдром, синдромы Квебека, Пари–Труссо);

— δ -гранул (дефицит плотных гранул, болезнь Германского–Пудлака, синдром Чедиака–Хигаси, TAP-синдром);

— α - и δ -гранул (дефицит плотных и α -гранул).

4. Нарушение формирования и дефицит сигнальных путей:

- дефекты рецепторов агонистов: тромбоксана A₂, коллагена, АДФ, эпинефрина;
- дефект активации G-протеина: дефицит G α q, аномалия G α s, дефицит G α i1;
- дефект метаболизма фосфатидилинозитола – дефицит фосфолипазы C-2;
- дефект мобилизации кальция;
- дефект фосфорилирования плекстрина – дефицит протеинкиназы-C;
- нарушение обмена арахидоновой кислоты и тромбоксана:
 - нарушение высвобождения арахидоновой кислоты;
 - дефицит циклооксигеназы;
 - дефицит тромбоксансинтетазы;
- аномалии элементов цитоскелета – СВО;

- нарушение взаимодействия тромбоцитов – фактор свертывания (дефект фосфолипидов мембраны) – синдром Скотт;
- сочетанные врожденные нарушения – аномалия Мея–Хегглина, болезнь Дауна, синдром мезенхимальной дисплазии, ТАР-синдром.

Тромбоцитопатии, сопровождающиеся тромбоцитопенией

1. Малые размеры тромбоцитов – СВО, X-сцепленная тромбоцитопения.
2. Нормальные размеры – врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, ТАР-синдром, амегакариоцитарная тромбоцитопения с врожденным радиоульнарным синостозом, аутосомно-доминантная тромбоцитопения, семейная тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию острого миелоидного лейкоза.
3. Крупные тромбоциты – синдромы Бернара–Сулье, Ди Джорджи, тромбоцитарный тип болезни Виллебранда, ССТ, APC-синдром, группа синдромов МҮН9, X-сцепленная тромбоцитопения с талассемией, синдром Пари–Труссо, средиземноморская макроцитопатическая тромбоцитопения, дизэритропоэтическая анемия с тромбоцитопенией.

Б. Приобретенные (симптоматические) тромбоцитопатии

1. При гемобластозах:
 - дизагрегационные гипорегенераторные;
 - формы потребления (при развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания);
 - смешанного типа.
2. При миелопролиферативных заболеваниях и эссенциальной тромбоцитемии.
3. При витамин В12-дефицитной анемии.
4. При уремии (нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, реже – ретракции сгустка).
5. При миеломной болезни, болезни Вальденстрема, гаммапатиях (блокаде тромбоцитов макро- и парапротеинами).
6. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени (нарушения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов вследствие метаболических

нарушений, секвестрация тромбоцитов в портальной системе, потребление кровяных пластинок при развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

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

8. При гормональных нарушениях – гипоестрогении, гипотиреозах.

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

10. При лучевой болезни.

11. При массивных гемотрансфузиях и инфузиях реополиглюкина.

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

Клиническая картина

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

Тромбастения Гланцмана – наследственное заболевание, характеризующееся геморрагическими проявлениями, при которых отмечается удлинение времени кровотечения, а также полное отсутствие или резкое снижение интенсивности ретракции кровяного сгустка на фоне нормального содержания тромбоцитов в единице объема крови. Это является результатом снижения агрегационной способности тромбоцитов.

Впервые заболевание было описано в 1918 г. доктором Эдвардом Гланцманом. Тромбастения Гланцмана является редким заболеванием и встречается с частотой

приблизительно 1 случай на 1 млн. Манифестация заболевания происходит в раннем детском возрасте.

Основными клиническими проявлениями являются кожный геморрагический синдром, кровотечения из слизистых, в том числе и желудочно-кишечные, вплоть до жизнеугрожающих. Возможно образование гематом мягких тканей различной локализации. Геморрагический синдром может иметь как посттравматический, так и спонтанный характер. Проведение любых оперативных вмешательств без гемостатической терапии, в том числе экстракция зубов, сопровождается развитием кровотечения. В настоящее время выделяют 3 типа тромбастении Гланцмана: тип 1 – дефицит комплекса поверхностных рецепторов агрегации гликопротеинов GPIIb–IIIa < 5 % от нормы; тип 2 – дефицит комплекса GPIIb–IIIa 5–20 % от нормы, тип 3 – комплекс GPIIb–IIIa присутствует в нормальном или почти нормальном количестве, но функционально несостоятелен. Тем не менее корреляции между количеством GPIIb–IIIa на поверхности тромбоцитов и тяжестью клинических проявлений заболевания не наблюдается. В основе патогенеза данного заболевания лежит дефицит или дисфункция мембранных белков тромбоцитов – интегрин α IIb β 3 (GPIIb–IIIa), формирующих на поверхности тромбоцитов гетеродимер – комплекс, связывающий фибриноген, фактор Виллебранда, фибронектин и витронектин. Этот мембранный комплекс является необходимым компонентом заключительного этапа агрегации, активированной физиологическими агонистами. При активации комплекс GPIIb–IIIa меняет свою конформацию, связывает фибриноген и другие растворимые адгезивные белки, которые с участием ионов Ca^{2+} опосредуют агрегацию смежных тромбоцитов в формирующемся сгустке.

Тромбастения Гланцмана имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Оба гена интегринов α IIb и β 3 расположены на длинном плече хромосомы 17q21.32 и кодируются в генах *ITGA2B* и *ITGB3* соответственно. Экспрессия генов происходит независимо друга от друга. Малые делеции и модификации встречаются чаще, чем большие реаранжировки генов. Несмотря на то что фрагмент *ITGB3* имеет меньший размер, по причине наличия большего количества экзонов его мутация встречается с большей частотой. В результате мутации у пациентов с тромбастенией Гланцмана

может возникать дефицит или нарушение структуры GPIIb-IIIa. Наличие молекулярного дефекта в одном или двух генах достаточно для формирования тромбоцитопатии. Тяжесть клинической картины тромбастении Гланцмана не зависит от выявленных мутаций и может варьироваться внутри одной семьи.

Синдром серых тромбоцитов. Впервые ССТ (OMIM #139090) был описан Рассуглиа в 1971 г. Он был охарактеризован как патологическое состояние, сопровождающееся тромбоцитопенией, достаточно мягкими проявлениями кровоточивости и наличием агранулярных тромбоцитов в периферической крови. Биохимическими и электронномикроскопическими методами было показано, что все органеллы, кроме α -гранул, не изменены и присутствуют в нормальных количествах. Предполагается, что причиной возникновения этого синдрома является неспособность мегакариоцитов к образованию специфических везикул и наполнению их α -гранулярными компонентами.

При этом количество мегакариоцитов в костном мозге, как правило, нормальное. Микроскопически в мазке обнаруживаются крупные, бледно окрашенные тромбоциты. Нарушение функции тромбоцитов проявляется в снижении агрегации с коллагеном и/или с тромбином.

Для пациентов с ССТ зачастую характерны макротромбоцитопения различной степени, кровоточивость слизистых оболочек, с течением жизни развиваются миелофиброз и спленомегалия. Кровотечения обычно не являются жизнеугрожающими, однако при хирургических вмешательствах или серьезных травмах возможна массивная кровопотеря, не останавливаемая стандартными методами.

У таких пациентов тесты агрегации тромбоцитов дают весьма вариабельные результаты, общего вектора изменения этого показателя выявить не удалось.

В большинстве семей имеется всего лишь 1 случай ССТ или страдают одновременно несколько братьев и сестер. Пути наследования и гены, сцепленные с данным заболеванием, разнообразны. Известны случаи X-сцепленного наследования мутации в GATA-1, что приводит к общему уменьшению числа гранул в тромбоцитах и появлению дефектных эритроцитов. В 2014 г. D. Monteferrario et al. сообщили о

идентификации ранее неизвестной нонсенс-мутации в гене транскрипционного фактора (репрессора) *GFI1B* в семье с аутосомно-доминантным ССТ. Наиболее часто при ССТ повреждается ген *NBEAL2*, разнообразные мутации в котором были выявлены в 2011 г. С. А. Albers et al.

Синдром Бернара–Сулье – наследственная тромбоцитопатия, обусловленная генетическим дефектом или снижением функциональной активности комплекса GPIb-IX-V тромбоцитов. Этот комплекс является рецептором фактора Виллебранда, а также необходим для фиксации тромбина на поверхности тромбоцитов.

С функциональной точки зрения нарушается адгезия тромбоцитов к сосудистому субэндотелиальному матриксу, что характерно и для болезни Виллебранда. Основным диагностическим критерием этой патологии служат макротромбоцитопения и отсутствие фактор Виллебранда-зависимой агрегации с ристоцетином, при нормальном количестве и нормальной активности самого фактора. Также может наблюдаться понижение агрегации с тромбином на фоне нормальной агрегации с другими агонистами. Дефицит поверхностного комплекса гликопротеинов GPIb-IX-V может быть подтвержден методом проточной цитофлуориметрии и при генетическом анализе генов *GPIBA*, *GPIBB* и *GP9*.

Синдром Бернара–Сулье проявляется значительной кровоточивостью микроциркуляторного и смешанного типа, которая проявляется сразу после рождения. Наследование – аутосомно-рецессивное.

Синдром Вискотта–Олдрича. Микротромбоцитопения и нарушение агрегации тромбоцитов указывает на наличие качественного или количественного дефекта специфического белка WASP (Wiskott–Aldrich syndrome protein). Для классической формы СВО характерен комплекс нарушений, в который входят повышенная кровоточивость, рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, а также кожная экзема.

Существует более легкая форма течения заболевания – X-сцепленная тромбоцитопения. Заболевание характеризуется отсутствием выраженных признаков иммунодефицита и экземы. С целью верификации диагноза данной группе больных необходимо проводить пункцию костного мозга и анализ миелограммы. В

миелограмме при СВО отмечается нормальное количество неизмененных мегакариоцитов. Иммунологические дефекты у больных СВО являются результатом нарушения гомеостаза лимфоцитов, проявляющегося в резком снижении пропорции Т- и В-лимфоцитов. При исследовании функциональных нарушений тромбоцитов у больных СВО обнаруживается повышенная экспрессия фосфатидилсерина и образование микрочастиц в ответ на стимул. Вероятным механизмом развития тромбоцитопении является повышенное удаление тромбоцитов, экспрессирующих фосфатидилсерин, макрофагами селезенки. Для подтверждения диагноза «синдром Вискотта–Олдрича» и X-сцепленной тромбоцитопении необходимо провести анализ экспрессии белка и определение мутации гена *WASP*.

Группа синдромов МУН9. Наличие в гранулоцитах и моноцитах больших базофильных включений (телец Деле) в мазке крови при окраске по Романовскому–Гимзе является маркером группы синдромов МУН9.

В данную группу синдромов входят аномалия Мея–Хегглина, синдромы Фехтнер, Эпштейна, Себастьяна.

Аномалия Мея–Хегглина описана немецким врачом R. May (1863–1937), а позднее швейцарским – R. M. Hegglin (1907–1969). В основе патологии лежит мутация гена *МУН9*, кодирующего тяжелую цепь немышечного миозина IIA (NMMHC-IIA). Протекает в большинстве случаев бессимптомно, но у некоторых больных проявляется повышенной кровоточивостью. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Сопровождается тромбоцитопенией, поражением почек (нефрит), нейро-сенсорной тугоухостью и катарактой, но наличие данных патологий не является обязательным, особенно у детей. Зачастую у пациентов с аномалией Мея–Хегглина нарушена агрегация тромбоцитов с коллагеном при нормальной агрегации с другими агонистами, особенно с ристоцетином. Обнаружение агрегатов NMMHC-IIA в нейтрофилах методом иммунофлуоресценции подтверждает диагноз данной группы синдромов. С целью определения конкретной мутации рекомендуется проведение генетического анализа.

Синдромы дефицита пула хранения. К ним относятся синдромы Германски–Пудлака и Чедиака–Хигаси. Они наследуются аутосомно-рецессивным путем.

При этих синдромах наблюдается альбинизм, частые инфекции, легочный фиброз, гранулематозный колит, удлинение времени кровотечения и незначительное нарушение свертываемости крови. Причиной заболевания является дефицит содержимого плотных гранул и/или их самих. Исследования функции тромбоцитов выявляют нарушение агрегации в реакции с АДФ, адреналином, ристоцетином и коллагеном. При синдроме Чедиака–Хигаси плотные гранулы, определяемые при электронной микроскопии, крупнее нормальных и по размеру похожи на гранулы меланоцитов, лейкоцитов и фибробластов.

Синдром Скотт. Тромбоцитопатия, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, обусловленная дефектом выхода фосфатидилсерина при активации тромбоцитов и, как следствие, нарушением взаимодействия тромбоцитов с плазматическими факторами свертываемости. При этом на мембране образуются неполноценные комплексы факторов свертываемости Va–X и VIII–IXa. Дефекты связывания этих комплексов приводят к неполной активации фактора X и протромбина, а также к нарушениям активности тромбоцитарного фактора 3.

Алгоритм диагностики

Дифференциальная диагностика тромбоцитопатий чрезвычайно затруднена. Очень часто тромбоцитопатии маскируются носовыми кровотечениями, меноррагиями и другими кровотечениями слизистых оболочек. Первым звеном диагностики является подробный сбор анамнеза. Обязательным является составление родословной с тщательным сбором сведений о минимальной кровоточивости у родственников.

Важными вопросами являются: первый эпизод кровотечения, наличие кровотечения при прорезывании/смене или экстракции зубов; проводилась ли тонзилэктомия, были ли осложнения в виде длительного кровотечения; кровоточивость десен при чистке зубов; наличие носовых кровотечений, если да, то когда появляются/частота/длительность; объем менструации у девочек пубертатного возраста; проводились ли оперативные вмешательства, были ли геморрагические осложнения?

При наличии клинических признаков тромбоцитопатий вторым звеном диагностики является общий анализ крови. При многих тромбоцитопатиях показатели могут оставаться в пределах нормы. Однако при изменении размеров тромбоцитов автоматический анализатор может не зафиксировать фактическое их количество, поэтому важно проводить подсчет вручную в мазке с окраской по Романовскому–Гимзе. Морфологический анализ тромбоцитов позволяет получить дополнительную информацию о количестве и размерах тромбоцитов, наличие их конгломератов и другие особенности: отсутствие α -гранул в крупных серых тромбоцитах указывает на болезнь серых тромбоцитов, при включениях в лейкоциты – болезни, обусловленные мутацией гена *MUN9*, аномалии морфологии эритроцитов могут свидетельствовать о болезнях, связанных с мутацией гена *GATA-1*. При обнаружении в мазке конгломератов тромбоцитов необходимо провести дифференциальную диагностику с дефектом забора крови. Псевдотромбоцитопения может быть следствием склеивания тромбоцитов в пробирке с этилендиаминтетраацетатом. Это легко подтвердить, если сделать повторный забор крови в пробирку с цитратом.

Несмотря на то что на сегодняшний день было проведено относительно небольшое количество сравнительных исследований агрегации тромбоцитов у взрослых и детей, на основании имеющихся данных можно сделать вывод, что различия в агрегации имеются только у детей до года жизни. Дети с года и до 18 лет не имеют специфических возрастных норм как внутри группы, так и в сравнении со взрослыми.

Скрининговыми тестами, указывающими на нарушение тромбоцитарного звена гемостаза, являются удлинение времени капиллярного кровотечения (пробы Дьюка, Айви) и автоматический анализ функции тромбоцитов на приборе PFA-100. Однако они не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для постановки диагноза.

Оценка функции тромбоцитов

«Золотым стандартом» оценки функциональной активности тромбоцитов был признан метод оптической агрегометрии (light transmission aggregometry, LTA).

Метод основан на оценке фотометром светопропускающей способности (% агрегации) цитратной богатой тромбоцитами плазмы при добавлении в нее агониста агрегации (АДФ, эпинефрин, коллаген, арахидоновая кислота, тромбоксан, ристоцетин). Агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином, который активирует связывание фактора Виллебранда с комплексом гликопротеинов GPIb-IX-V, также измеряется с помощью LTA. При проведении этого анализа необходимо учитывать данные о приеме медикаментозных и гомеопатических препаратов, которые могут влиять на агрегацию тромбоцитов.

На сегодняшний день известны агрегометрические особенности ряда тромбоцитопатий (таблица).

Нарушение агрегации тромбоцитов при некоторых тромбоцитопатиях

Диагноз	Нарушение агрегации	Дополнительные признаки, исследования
Синдром Бернара–Сулье	Отсутствие ответа на ристоцетин	Макротромбоцитопения. Исключить болезнь Виллебранда. Исследование количества GPIb методом проточной цитофлуориметрии.
Тромбастения Гланцмана	Отсутствие ответа на все агонисты, кроме ристоцетина	Проточная цитофлуориметрия – исследование количества и функциональной активности интегрин IIb/IIIa
Дефект секреции, δ -гранул (синдромы Германски–Пудлака и Чедиака–Хигаси)	Наличие сниженного ответа к нескольким агонистам: АДФ, коллагену, эпинефрину	Электронная микроскопия для оценки плотных гранул, проточная цитофлуориметрия

Дефект рецепторов АДФ	Снижение или отсутствие ответа на АДФ	В анамнезе прием ингибиторов АДФ. Проточная цитофлуориметрия для оценки количества P2Y ₁₂ .
ССТ	Понижение ответа на активацию тромбоином и/или коллагеном	Наличие в мазке слабо окрашенных тромбоцитов, электронная микроскопия, проточная цитофлуориметрия

В случае наличия у пациента в общем анализе крови тромбоцитопении, необходимо оценить размер тромбоцитов. Данная классификация основывается на оценке MPV (mean platelet volume) — среднее значение объема измеренных тромбоцитов, которое измеряется современными гематологическими анализаторами (распределение тромбоцитов по объему). Кроме того, размер тромбоцитов подтверждается при исследовании морфологии тромбоцитов в мазке. Выделяю макро-, нормо- и микротромбоцитопению. Анамнез заболевания позволяет дифференцировать приобретенный и наследственный характер тромбоцитопении. У детей тромбоцитопении чаще являются приобретенными. Дебют заболевания, семейный анамнез, результаты предыдущих анализов крови также позволяют определить характер возникновения тромбоцитопении. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний имеет значимую роль в постановке диагноза: скелетные аномалии (ТАР-синдром), иммунодефицит (синдром Вискотта-Олдрича), болезни почек и потеря слуха (болезни, обусловленные мутацией гена MYH9). Многие тромбоцитопении ассоциированы с нарушением функций тромбоцитов. Нормоцитарная тромбоцитопения чаще всего ассоциирована с наследственным дефектом мегакариопоэза. Диагностика данной группы больных обязана включать в себя анализ пункции костного мозга для исключения приобретенных причин развития

тромбоцитопении (например, инфильтрацию костного мозга), с целью количественного и качественного анализа мегакариоцитарного ростка, а также - наличия аномалий других ростков костного мозга. Тромбоцитопатия у новорожденных является относительно частым явлением и чаще всего связана с пренатальными или перинатальными факторами. Редкие наследственные заболевания, такие как врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения (СAMP), ТАР-синдром и амегакариоцитарная тромбоцитопения с врожденным радиоульнарным синостозом (ATRUS), характеризуются наличием тяжелой тромбоцитопенией с первых дней, которая сохраняется и после окончания неонатального периода. У данной группы больных наблюдается изолированное поражение мегакариоцитарного ростка костного мозга и повышенное количество тромбопоэтина в плазме. Наличие скелетных аномалий позволяет дифференцировать ТАР-синдром и амегакариоцитарную тромбоцитопению с врожденным радиоульнарным синостозом. Для верификации врожденной амегакариоцитарной тромбоцитопении необходимо провести анализ мутаций с-Mpl - гена, кодирующий рецептор тромбопоэтина.

Общие подходы (принципы) к терапии тромбоцитопатий

Дети с диагнозом наследственная тромбоцитопатия наблюдаются в специализированных гематологических центрах. Данная группа больных нуждается в коррективке диеты: пища должна быть витаминизирована (витамины С, Р, А), исключаются уксус-содержащие блюда, консервированные продукты с использованием салицилатов, так же рекомендуется включить в рацион арахис. Исключаются препараты, которые вызывают нарушения свойств тромбоцитов: аспирин, ненаркотические противовоспалительные препараты, дезагреганты, антикоагулянты. Проводится санация хронических очагов инфекции, лечение сопутствующих заболеваний, вакцинация против гепатита А и гепатита В. При развитии легких местных кровотечений возможна их остановка путем компрессии тампоном или салфеткой, пропитанных аминокaproновой или транексамовой кислотой. При развитии кровотечений средней и тяжелой степени необходимо системное введение препаратов: антифибринолитические средства (транексамовая

кислота), десмопрессин (DDAVP) и активированный рекомбинантный фактор свертывания крови VII (rVIIa). Жизнеугрожающие состояния часто требуют переливания тромбоцитов с целью компенсации их врожденной дисфункции.

Антифибринолитические препараты - транексамовая кислота, аминокапроновая кислота - ингибируют действие активатора плазмина и плазминогена, обладают гемостатическим действием при кровотечениях, кроме того, оказывают противоаллергический и противовоспалительный эффект за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. У пациентов с тромбоцитопатиями их чаще всего применяют в случае развития носовых, десневых кровотечений, меноррагии. Также их назначают с целью предупреждения развития кровотечений при проведении малых оперативных вмешательств и стоматологического лечения. Возможен пероральный и внутривенный метод введения. Препаратом выбора в данной группе является транексамовая кислоты. По сравнению с аминокапроновой кислотой она обладает в 8 раз большей антифибринолитической активностью. Доза транексамовой кислоты составляет 15-25 мг/кг перорально 3-4 раза в день или 10 мг/кг внутривенно 3-4 раза в день. Ее также можно использовать для полоскания для рта в случае десневых кровотечений - по 10 мл 5% раствора 4-6 раз в день, в случае заглатывания эквивалентная доза составляет 500 мг. Антифибринолитики противопоказаны при гематурии из-за опасности развития острой почечной недостаточности. Трансфузия тромбоцитов является краеугольным камнем в терапии наследственных тромбоцитопатий с угрожающими жизни кровотечениями и у пациентов с неэффективной гемостатической терапией неспецифическими препаратами. Больные с тяжелыми наследственными дефектами тромбоцитов (синдром Бернара-Сулье, синдром Вискотта-Олдрича, тромбастения Гланцмана) часто нуждаются в регулярных трансфузиях тромбоцитов, несмотря на риск развития аллоиммунизации либо к HLA антигенам, либо к поверхностным гликопротеинам тромбоцитов (GpI-b-IX-V или aIIb P3). Развитие рефрактерности к трансфузии характеризуется быстрым нивелированием перелитых тромбоцитов из кровотока и отсутствием терапевтического эффекта. Специалисты United Kingdom Hemophilia Center Doctor's

Organization (UKHCDO) рекомендуют проводить трансфузии тромбоцитов, совместимых по HLA, с целью понижения риска развития аллоиммунизации у данной группы пациентов. Однако, это не всегда возможно, особенно в случае развития острого, жизнеугрожающего кровотечения. Рекомбинантный активированный фактор свертываемости крови VII (rFVIIa) является эффективным гемостатическим средством у детей и взрослых с диагнозом тромбоцитопатия, особенно у пациентов с тромбастенией Гланцмана и болезнью Бернара- Сулье. В терапевтических дозах rFVIIa напрямую, независимо от тканевого фактора, активирует фактор X на поверхности активированных тромбоцитов, локализованных в зоне повреждения. Это приводит к образованию из протромбина тромбина в большом количестве независимо от тканевого фактора. Другими словами, фармакодинамический эффект фактора VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора Ха, тромбина и фибрина. rFVIIa является препаратом выбора у больных тромбастенией Гланцмана с аллоиммунизацией или с рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов. Стартовая доза составляет 90 мкг/кг с повторным введением каждые 2-3 часа до момента остановки кровотечения. Однако, на сегодняшний день нет достаточного объема клинических данных об эффективности действия препарата у больных с тромбоцитопатиями.

Диспансерное наблюдение больных тромбоцитопатиями

Пациенты с тромбоцитопатиями должны проходить регулярные диспансеризации, независимо от наличия геморрагических эпизодов. Осмотр педиатра и гематолога минимум 1 раз в 6 месяцев, осмотр отоларинголога и стоматолога минимум 1 раз в год. Кроме того, необходимо проводить лабораторный контроль - общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, агрегация тромбоцитов с АДФ, эпинефрином, коллагеном, арахидоновой кислотой, тромбоксаном - минимум 1 раз в 6 месяцев.

Заключение

Таким образом, распознавание и дифференциальная диагностика тромбоцитопатий должны базироваться на комплексном исследовании гемостаза,

изучении морфологии тромбоцитов методами световой и электронной микроскопии, оценке функциональной активности методом проточной цитофлуориметрии, а также проведении генетического анализа для выявления мутаций, коррелирующих с различными типами тромбоцитопатий.

Список литературы

1. Демина, И. А. Тромбоцитопатии / И. А. Демина, М. А. Кумскова, М. А. Пантелеев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 1. – С. 54- 60.
2. Румянцев, А. Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тромбоцитопатий у детей и подростков / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан, М. А. Кумскова // Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России – 2015. – 31 с.