

ПРАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ.

Мельник А.А., к.б.н.

Тромбоцитопения (от греч. thrombos-сгусток, kytos- клетка, penia- недостаток, бедность) - это состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов в периферической крови ниже $150 \times 10^9/\text{л}$ (1). Однако значение тромбоцитов между $100 \times 10^9/\text{л}$ и $150 \times 10^9/\text{л}$ не обязательно указывает на заболевание, если их количество остается стабильным на протяжении 6 месяцев (2). Только в случае, когда пороговое значение cut-off для тромбоцитов составляет $100 \times 10^9/\text{л}$, тогда это может свидетельствовать о патологическом процессе в организме (3). Врач-клиницист практически любой специальности встречается с тромбоцитопенией в своей деятельности. Тромбоцитопения может быть проявлением как самостоятельного заболевания системы крови, так и являться симптомом при различных патологиях других органов и систем.

Границы нормальных значений количества тромбоцитов в циркуляторном русле крови находятся в пределах $150-400 \times 10^9/\text{л}$. По степени тяжести тромбоцитопении дифференцируются следующим образом: легкая тромбоцитопения - от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$, умеренная тромбоцитопения - от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$, тяжелая тромбоцитопения - менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

Как правило, величина тромбоцитов более чем $50 \times 10^9/\text{л}$ не приводят к клиническим проблемам. В медицинской помощи обычно нуждаются пациенты с количеством тромбоцитов меньше $30 \times 10^9/\text{л}$, которые имеют риск развития тяжелых и даже угрожающих жизни кровотечений (внутричерепные кровоизлияния, кровотечения при повреждении кожно-слизистых покровов, кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, меноррагии). Клинически значимые спонтанные кровотечения обычно не происходят до тех пор, пока количество тромбоцитов не станет меньше $10 \times 10^9/\text{л}$. (Табл.1) (4,5).

Число тромбоцитов (* $10^9/\text{л}$)	Симптомы
> 50	Отсутствуют
30-50	Повышенная склонность к образованию гематом при незначительных травмах
10-30	Спонтанное возникновение петехий и гематом
< 10	Риск внутренних кровотечений

Табл.1. Уровень тромбоцитов и риск развития геморрагических кровотечений.

По патогенезу тромбоцитопении могут быть следствием снижением продукции тромбоцитов, ускоренного их разрушения или смешанного генеза.

Несмотря на то, что тромбоцитопения характеризуется низким содержанием тромбоцитов, число тромбоцитов само по себе не выявляет первопричин заболевания, которые могут быть наследственными или приобретенными. Причины заболевания можно разделить на две основные категории: сниженное образование тромбоцитов и повышенное разрушение/потребление тромбоцитов в периферической крови (Табл.2.)

Сниженное образование тромбоцитов (продуктивные)	Повышенное разрушение/потребление тромбоцитов
<ul style="list-style-type: none"> - Гематологические злокачественные опухоли - Метастатический рак костного мозга - Миелодисплазия - Апластическая анемия - Химиотерапия, лучевая терапия - Дефицит витамина В12 и фолиевой 	<i>Иммунная</i>
	<ul style="list-style-type: none"> - Иммунная тромбоцитопения - Гепарин-индуцированная тромбоцитопения - Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения - Тромбоцитопения новорожденных - Аутоиммунная (антифосфолипидный)

кислоты - Наследственная тромбоцитопения - Хронический алкоголизм - Инфекции (ВИЧ, вирус Эпштейна-Барр, гепатит С, <i>Helicobacter pylori</i> , парвовирус В19, краснуха и др.) - Лейкозы	синдром, саркоидоз, системная красная волчанка) - Посттрансфузионная тромбоцитопения
	<i>Не иммунная</i>
	- Тромбозы - Сепсис - Искусственные клапаны сердца - Гемолитико-уремический синдром - Синдром Казабаха-Мерритта - Гиперспленизм - Механическая деструкция (сердечно-легочное шунтирование, аневризма аорты, внутриаортальная баллонная помпа) - Заболевания печени

Табл.2. Патофизиологическая классификация тромбоцитопений.

Псевдотромбоцитопения.

Прежде всего, при оценке любого пациента с тромбоцитопенией, очень важно исключить «псевдотромбоцитопению», т.е. ложное низкое количество тромбоцитов, вызванное агглютинацией *in vitro*. Клиническая значимость этого феномена очень важна для его выявления в связи с высокой распространенностью среди здоровых лиц (от 0,3% до 21,4%) и среди пациентов с различными патологическими состояниями (от 15% до 50%), что может быть причиной диагностических ошибок.

«Псевдотромбоцитопения» может происходить во время забора крови в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), который приводит к хелатированию ионов кальция и индуцирует конформационные изменения целевых эпитопов антигенов тромбоцитов (феномен ЭДТА-ассоциированной тромбоцитопении). При подозрении на «псевдотромбоцитопению» рекомендуется повторное тестирование с использованием другого антикоагулянта (цитрат натрия) или микроскопический подсчет тромбоцитов, являющийся наиболее надежным методом выявления «псевдотромбоцитопении».

Исследование мазка периферической крови.

Мазок крови имеет огромную ценность в диагностике тромбоцитопений. Во-первых, как было отмечено выше, должна быть исключена «псевдотромбоцитопения». Во-вторых, в случае истинной тромбоцитопении, необходимо тщательное исследование морфологии клеток крови. Так, гигантские тромбоциты можно обнаружить при различных типах наследственной тромбоцитопении (синдром Парис-Труссо, синдром «серых» тромбоцитов, синдром Бернарда-Сулье), что может привести к получению ложного результата, выражающегося в низком уровне тромбоцитов, т.к. гигантские тромбоциты не учитываются как тромбоциты. Микротромбоциты обычно наблюдаются при синдроме Вискотта-Олдриджа или X-связанной тромбоцитопении, а также при токсоплазмозе, сифилисе, парвовирусе В19, краснухе, цитомегаловирусе, герпесе. Нейтрофилы с токсической зернистостью можно обнаружить в мазках крови пациентов с сепсисом и тельцами Деле в цитоплазме этих клеток, с нарушениями, связанными с МУН9 (аномалия Мея-Хегглина, ген МУН9) и нейтрофилах с двухлопастным ядром (Пельгеровская аномалия). Атипичные лимфоциты встречаются при многих вирусных инфекции у детей, особенно это касается вируса Эпштейна-Барр, для которого характерны атипичные лимфоциты (клетки Дауни). При наличии бластов в мазке крови следует рассматривать острую лейкемию. В этом случае следующим этапом диагностической оценки является аспирация костного мозга и биопсия, что предоставит точную информацию о состоянии костномозгового кроветворения. На сегодняшний день существует достаточно простой, неинвазивный и вместе с тем высокоинформативный метод, позволяющий провести диф-

ференциальную диагностику продуктивной тромбоцитопении. Метод основан на определении в плазме крови пациентов гликокалицина, являющегося фрагментом тромбоцитарного гликопротеина Ib, который отщепляется с поверхности тромбоцитов при их разрушении в селезенке. Содержание гликокалицина отражает оборот тромбоцитов в кровотоке и его количество в плазме снижается при продуктивных тромбоцитопениях в отличие от тромбоцитопений разрушения/потребления, при которых этот показатель остается в пределах нормы или повышается.

Первоначальная оценка тромбоцитопении.

Инициальная лабораторная оценка тромбоцитопении должна включать исследование мазка периферической крови, панель тестов, характерных для ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общий и прямой билирубин. Это позволит определить, является ли тромбоцитопения изолированной или частью патологии, которая подтверждается специфическим диагнозом. Увеличение активности ферментов печени с/без повышенного билирубина могут свидетельствовать о таких заболеваниях печени как вирусный гепатит, токсический гепатит, цирроз или гепатит, вызванный лекарственными препаратами. При подозрении на гемолиз необходимо провести прямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса), определить количество ретикулоцитов и уровень гаптоглобина. Наличие шизоцитов в мазке крови может свидетельствовать о тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП) с сохранением нормальных значений коагуляционных параметров и ДВС-синдроме, при котором отмечается повышение ПВ (протромбиновое время), АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), продуктов расщепления фибрина и снижение фибриногена. Проведение теста на ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) показан для пациентов с потенциальными факторами риска. Определение уровней витамина B12 и фолиевой кислоты может помочь для диагностики причин тромбоцитопении, связанной с питанием.

При рассмотрении потенциальных причин тромбоцитопении необходимо использовать патофизиологический подход, представленный на рис. 1.

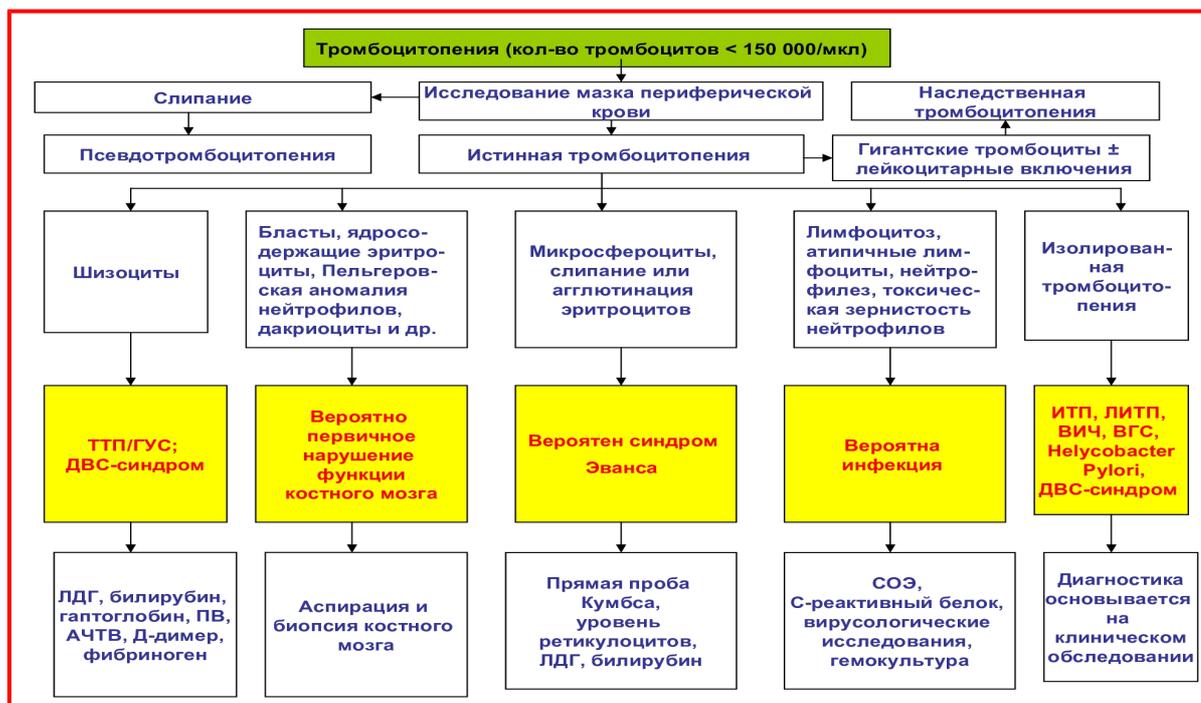


Рис. 1. Алгоритм диагностики тромбоцитопении у пациентов на основании мазка периферической крови.

Тромбоцитопении, вследствие повышенного разрушения/потребления тромбоцитов.

Тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением/потреблением тромбоцитов разделяют на две группы - иммунные и неиммунные. Иммунные тромбоцитопении развиваются в результате выработки в организме ауто- или аллоантител против тромбоцитов. В дальнейшем сенсibilизированные антителами тромбоциты разрушаются в макрофагальной системе селезенки и/или печени. Неиммунные формы чаще всего связаны с повышенным потреблением тромбоцитов в сосудистом русле в связи с внутрисосудистым тромбообразованием и агрегацией тромбоцитов. Важным признаком как иммунных, так и неиммунных тромбоцитопений потребления, отличающих их от продуктивных тромбоцитопений, является нормальное (иногда повышенное) содержание мегакариоцитов в костном мозге.

1. Иммунная тромбоцитопения.

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией ($< 100 \times 10^9/\text{л}$) при нормальном/повышенном количестве мегакариоцитов в костном мозге. У 50-60% пациентов с ИТП тромбоциты связаны антителами иммуноглобулинов класса G, которые распознают один из многих гликопротеинов (GP) поверхности мембраны тромбоцитов, включая GPIIb/IIIa, GPIb/IX и GPIa/IIa. Связанные с антителами тромбоциты распознаются Fc γ рецепторами тканевых макрофагов, что приводит к разрушению тромбоцитов клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров, проявляющееся геморрагическим синдромом.

Иммунная тромбоцитопения является самой частой иммунной гемопатологией, которая встречается у взрослых и детей. В 2009 г. в ходе нескольких согласительных конференций с участием группы международных экспертов опубликованы рекомендации по терминологии, диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (6,7). Было принято решение закрепить за заболеванием «Идиопатическая Тромбоцитопеническая Пурпура» название «Иммунная Тромбоцитопения», чтобы отразить тот факт, что в большинстве случаев заболевание носит аутоиммунный, а не идиопатический характер и, что у многих пациентов не бывает пурпуры. Если иммунная тромбоцитопения не связана с другими аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями или лечением препаратами, способными вызвать иммуноопосредованную тромбоцитопению, то речь идет о первичной иммунной тромбоцитопении, во всех остальных случаях - о вторичной. Пороговым значением числа тромбоцитов, необходимым для установления диагноза ИТП считается $100 \times 10^9/\text{л}$.

Патогенез ИТП.

Основной мишенью, против которой направлены антитромбоцитарные антитела, является гликопротеин GP IIb/IIIa (90%), реже встречаются анти GPIb/IX антитела (~10%) и еще реже - антитела, направленные против других антигенов поверхности тромбоцитов или антитела множественной специфичности (8,9). Ранее считалось, что ИТП является результатом вызванного антителами разрушения тромбоцитов, однако сейчас известно, что патофизиология ИТП захватывает и другие патогенетические механизмы, такие как Т-клеточно-обусловленное разрушение тромбоцитов и субнормальную их продукцию в красном костном мозге. Антитела, которые обладают аффинностью к рецепторам тромбоцитов, также могут прикрепляться к мегакариоцитам, нарушая их созревание и делая их менее продуктивными. Последние данные свидетельствуют о том, что стимулом для выработки аутоантител при ИТП, является дисфункция Т-хелперных клеток, реагирующих с антигенами тромбоцитов на поверхности антиген-презентирующих клеток. В таких случаях ИТП обычно бывает сопряжена с клеточно-обусловленными механизмами, в которых задействуются цитотоксические Т-лимфоциты (10,11).

Диагностика ИТП.

Тромбоцитопения является отличительной чертой ИТП. Международная рабочая группа по стандартизации терминологии в ИТП определила содержание тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ как пороговое для постановки диагноза. Первичная ИТП остается диагнозом исключения,

в связи с этим диагностические исследования должны быть направлены на исключение неиммунных причин тромбоцитопении (12).

Не существует «золотого стандарта» постановки диагноза ИТП. Диагноз основывается на наличии следующих признаков:

1. Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$ без морфологического доказательства дисплазии в мазке периферической крови.

2. Присутствие любых 3-х и более факторов, включая по крайней мере один из п.3, 4, 5:

1.) отсутствие анемии;

2.) нормальное количество лейкоцитов;

3.) увеличение уровня тромбоцит-ассоциированных анти-GPIIb/IIIa антител;

4.) увеличение уровня анти- GPIIb/IIIa антител, продуцируемых В-клетками;

5.) повышение процента ретикулированных тромбоцитов;

6.) нормальный или немного повышенный уровень ТРО (тромбопоэтин).

3. Исключение заболеваний или состояний: лекарственная или лучевая терапия, апластическая анемия, системная красная волчанка, лейкемия, злокачественная лимфома, ДВС-синдром, сепсис, саркоидоз, вирусная инфекция, синдром Бернарда-Сулье, синдром Вискотта-Олдриджа, синдром Казабаха-Мерритта, миелодиспластический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинемия, ВИЧ, гепатит С, *H. Pylori*.

2. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

В 1958 г. сосудистые хирурги Weismann R.E и R. W. Tobin R.W. (13) впервые представили научную работу, в которой показали развитие парадоксальных тромбозов при лечении гепарином, а в 1969 г. Natelson E.A. сообщил о возникновении тромбоцитопении при этом явлении (14). В 1973 году Rhodes G.R и его коллеги (15) высказали мнение о том, что причиной тромбозов может служить само введение гепарина и о возможности иммунного механизма развития этого состояния (15).

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – это иммунное нарушение, при котором применение как нефракционированного, так и низкомолекулярного гепаринов приводит к формированию гепарин-зависимых антител, распознающих «собственный» белок - фактор тромбоцитов 4 (ТФ4). Этот процесс приводит к активации тромбоцитов и развитию венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий.

Различают 2 типа ГИТ по механизмам развития, скорости падения количества тромбоцитов и принципам лечения (Табл.3).

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

Таблица 3. Сравнительная характеристика гепарин-индуцированной тромбоцитопении 1-го и 2-го типов.

Первый тип (ГИТ-1) - это гепарин-ассоциированная неиммунная тромбоцитопения, возникающая после применения гепарина у 10–30% больных. Механизм ГИТ-1 заключается в прямой активации тромбоцитов через специфические рецепторы P2Y₁₂ и IIb/IIIa, что приводит к агрегации тромбоцитов. ГИТ-1 не требует дополнительного лечения кроме отмены препарата. Тромбозы при этом виде ГИТ развиваются редко. Второй тип ГИТ

(ГИТ-2) представляет собой иммуноспецифическую реакцию, связанную с образованием аутоантител к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4. Установлено, что применение гепарина при ГИТ-2 приводит к формированию гепарин-зависимых антител, распознающих «собственный» протеин ТФ4, обнаруживаемый в тромбоцитарных гранулах (16). Когда полимолекулярные комплексы гепарина, ТФ4 и антитела класса IgG оказываются на поверхности тромбоцитов, Fc «хвосты» антител ГИТ взаимодействуют с тромбоцитарными рецепторами Fc (FcIIa), что приводит к активации тромбоцитов (17,18). Кроме активации тромбоцитов, антитела ГИТ вызывают гиперкоагуляцию, что доказано *in vivo* повышением уровня тромбина (19). У 5–10% больных ГИТ наблюдается снижение фибриногена, указывающее, в частности, на развитие ДВС-синдрома (20). Активация коагуляции при ГИТ-2 происходит также в результате прокоагулянтных изменений мембраны тромбоцитов (21). Исследования *in vitro* показывают, что антитела ГИТ вызывают повреждение эндотелия и выработку тканевого фактора эндотелиоцитами (22) и моноцитами (23). Если эти механизмы уже запущены, риск тромбоза сохраняется от нескольких дней до недель даже после прекращения применения гепарина (24,25).

ГИТ-2 является серьезным осложнением, усугубляющим течение основного заболевания у терапевтических и у хирургических пациентов. Она может протекать скрыто и ее клинические проявления клиницистами нередко ассоциируются с тяжестью течения основного заболевания, либо послеоперационного периода.

Для подтверждения диагноза ГИТ-2 используют лабораторные методы исследования (Табл.4).

Метод	Механизм	Чувствительность	Специфичность	Комментарии
SRA (serotonin release assay)	Метод основывается на взаимодействии меченых С-14 серотонином тромбоцитов донора, гепарина и инактивированной от тромбина сыворотки пациента. При активации Тр происходит высвобождение С-14 серотонина, что интерпретируется как позитивная реакция.	>90%	>90%	«Золотой стандарт» лабораторной диагностики ГИТ. Метод имеет ограничения, т.к. необходимо использовать радиоактивные реагенты.
ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)	Определение антител против PF4/гепарина, независимо от их способности активировать тромбоциты.	>95%	>80%	Высокая частота ложноположительных результатов
Тест агрегации тромбоцитов гепарином	Визуальный подсчет агрегации тромбоцитов донора в присутствии сыворотки пациента с добавлением гепарина.	90%	30-50%	Недорогой и быстрый метод. Результат - в течение 2-4-х часов.
PIFA (мембранный иммунный тест)	Антитела в образце плазмы определяются по их реакции с частицами, нагруженными комплексами гепарин-ТФ4 при прохождении через мембрану (PIFA) фирма (Akers Biosciences).	95%	80%	Время выполнения - несколько часов.

Табл.4. Лабораторные методы исследования для подтверждения ГИТ-2.

Кроме перечисленных лабораторных тестов, существует еще такие методы как люми-агрегометрический метод определения высвобождения АТФ, проточная цитометрия для определения микроагрегации тромбоцитов, тест связывания аннексина V с тромбоцитами, определение экспрессии селектина на клеточной поверхности.

Для диагностики ГИТ применяют также оценку количества баллов по «шкале 4Т» (26) (Табл.5).

Баллы	2	1	0
Тромбоцитопения	Количество тромбоцитов снизилось > 50% , максимальное снижение > 20x10 ⁹ /л	Количество тромбоцитов снизилось на 30-50%, максимальное снижение 10- 20x10 ⁹ /л	Количество тромбоцитов снизилось <30%, максимальное снижение < 10x10 ⁹ /л
Сроки снижения количества тромбоцитов	Четкое начало через 5-14 дней после введения или быстрое снижение (<1 дня) (от введения гепарина прошло < 30 дней)	Снизилось через 5-14 дней, но начало не четкое; начало после 14 дня; быстрое снижение (<1 дня) (от введения гепарина прошло 30-100 дней)	Количество тромбоцитов снизилось в течение < 5 дней, не было недавнего введения гепарина
Тромбоз или другие последствия	Новый тромбоз (подтвержденный); некроз кожи; острая системная реакция после болюсного введения в/в введения нефракционированного гепарина	Прогрессирующий или повторный тромбоз (подтвержденный); не некротизирующие повреждения кожи; подозрение на тромбоз (не подтвержден)	Нет
Другие причины тромбоцитопении	Не выявлены	Возможны	Точно есть

Таблица 5. Диагностика ГИТ с использованием «шкалы 4Т».

Оценка баллов для каждого пункта, после этого оценка общих баллов ГИТ (максимум): Высокая = 6–8; Средняя = 4–5; Низкая = 0–3.

3. Тромбоцитопения у беременных

Тромбоцитопения с величиной тромбоцитов меньше 150x10⁹/л является распространенным явлением в период беременности (после анемии) и встречается у 6-15% у женщин в конце беременности (27), а количество тромбоцитов 100x10⁹/л наблюдается только у 1% беременных. У этой категории женщин, как правило, симптомы тромбоцитопении выражены в меньшей степени из-за индуцированного прокоагулянтного состояния, состоящего в увеличении уровней фибриногена, фактора VIII, фактора Виллебранда, угнетении фибринолиза и снижении активности протеина S (28). Хотя большинство случаев тромбоцитопении во время беременности проявляются в мягкой форме, без неблагоприятных исходов для матери или ребенка, но иногда низкое количество тромбоцитов может не только представлять собой часть сложного расстройства, но и быть опасным (редко) для жизни. К специфическим состояниям, которые связаны с беременностью относятся гестационная тромбоцитопения, тромбоцитопения при преэклампсии, HELLP синдром (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets; гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов и тромбоцитопения), тромбоцитопения при остром жировом перерождении печени. В целом, около 75% случаев обусловлены гестационной тромбоцитопенией, 15-20% преэклампсией /эклампсией, 1-4% из-за иммунного процесса, а

оставшиеся состоят из редких конституционных тромбоцитопений, инфекций и злокачественных новообразований (29) (Табл.6).

Специфичные для беременности	Не специфичные для беременности
Гестационная тромбоцитопения (70-80%)	Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) (1-4%)
Преэклампсия/эклампсия (15-20%)	Вторичная ИТП (ВИЧ, вирус гепатита С, H.Pylori) (<1%)
HELLP-синдром (<1%)	Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения (<1%)
Острая жировая дистрофия (<1%)	Тип IIb болезни Виллебранда (<1%)
	Врожденная (<1%)
	Гемолитико-уремический синдром (<1%)
	Системная красная волчанка (<1%)
	Антифосфолипидный синдром (<1%)
	Заболевания костного мозга (<1%)
	Дефицит питания (витамин B12, фолиевая кислота) (<1%)
	Секвестрация селезенкой (<1%)
	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
	Псевдотромбоцитопения

Таблица 6. Причины тромбоцитопении при беременности.

Гестационная тромбоцитопения (ГТ) составляет ~75% от всех тромбоцитопений, наблюдаемых у женщин во время беременности и наблюдается у 5–7,4% беременных (количество тромбоцитов $130-150 \times 10^9/\text{л}$) (30). ГТ – это диагноз исключения. Так, при значении тромбоцитов меньше $50 \times 10^9/\text{л}$ необходим поиск другой этиологии. ГТ появляется в конце 2-го или в начале 3-го триместра беременности, не сопровождается осложнениями, связанными с беременностью и рождением ребенка. Гестационную тромбоцитопению рассматривают как тромбоцитопению физиологическую, не осложненную беременность. При ГТ необходим только периодический мониторинг общего анализа крови.

Преэклампсия вызывает около 20% случаев тромбоцитопении при беременности. Тромбоцитопения иногда является единственным первоначальным признаком этого состояния, предшествующее всем другим лабораторным изменениям (31).

HELLP- синдром является специфическим расстройством при беременности (32). Синдром может возникать без протеинурии (25% случаев) или гипертензии (40% случаев) (33). Около 70% случаев развиваются между 27-й и 37-й гестационными неделями. Количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ является одним из диагностических критериев HELLP – синдрома, патофизиология которого аналогична преэклампсии, что связано с повреждением эндотелия и высвобождение тканевых факторов, приводящее к активации коагуляции.

Острая жировая дистрофия печени беременных (Acute Fatty Liver of Pregnancy, AFLP) является редким (1: 7000 - 1: 20000 беременностей), но самым тяжелым осложнением 3-го триместра беременности и характеризуется высокой материнской и перинатальной смертностью. Такие клинические проявления как абдоминальная боль, тошнота, рвота, анорексия вместе с изменениями лабораторных показателей (тяжелая гипогликемия, гиперурикемия, повышение активности трансаминаз и креатинина) служат для диагностики AFLP (13). Тромбоцитопения, связанная с этой патологией, иногда бывает тяжелой (количеством тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$).

4. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения.

Большое количество лекарственных препаратов могут вызвать развитие лекарственно-индуцированную тромбоцитопению (ЛИТП) (34). Более 150 лет назад впервые ЛИТП наблюдал Viran W (35), отметивший появление пурпуры у пациентов, которых он лечил хинином. Частично, из-за трудностей диагностики ЛИТП, истинная частота этого состояния остается неизвестной. Тем не менее показано, что общая распространенность ЛИТП составляет не менее 10 случаев на 1 миллион населения в год (36). Лекарственно-индуцированную тромбоцитопению следует подозревать у всех пациентов с остро возникшим снижением количества тромбоцитов в среднем через две недели после начала приема препарата. В основе иммунного механизма лежит образование антитромбоцитарных антител, которые связываются с тромбоцитами, в результате чего происходит их потребление макрофагами в ретикулоэндотелиальной системе. Лекарственное вещество, попадая в организм, связывается с белками плазмы и приобретает свойства антигена. Данный антиген соединяется с антителами, вырабатываемыми В-лимфоцитами, и образует иммунные комплексы, которые фиксируются на поверхности тромбоцита. Это приводит к укорочению жизни тромбоцитов и их удалению из кровеносного русла клетками ретикулоэндотелиальной системы или вследствие разрушения С3-компонентом комплемента. Клиническая картина при ЛИТП развивается в среднем через 12 часов после приема препарата, реже — через несколько недель или месяцев лечения. Геморрагический синдром сочетается с признаками аллергии (повышение температуры тела, кожный зуд, суставные боли и др.). Количество тромбоцитов снижается до единичных в препарате, число мегакариоцитов чаще нормально или повышено, однако в ряде случаев антитела могут воздействовать и на мегакариоциты костного мозга. Около 100 лекарственных препаратов способны вызвать формирование антител.

В основе неиммунного механизма лежит снижение продукции тромбоцитов костным мозгом, вызванное токсическим действием препарата. Чаще всего это дозозависимая миелосупрессия.

Некоторые из лекарственных препаратов, вызывающие тромбоцитопению представлены в таблице 7.

Нарушенное образование тромбоцитов	Повышенное разрушение тромбоцитов (иммунная тромбоцитопения)
- Цитостатики: Тяжелая тромбоцитопения: цитарабин, даунорубин Умеренная тромбоцитопения: циклофосфамид, бусульфид, метотрексат, меркаптопурин Легкая тромбоцитопения: алкалоиды розового барвинка - этанол, эстрогены	хинин, хинин, транквилизаторы, снотворные, противосудорожные средства, препараты мышьяка, дигитоксин, метилдопа, стибофен аспирин, хлорпропамид, хлорохин, хлортиазид, гидрохлортиазид, препараты золота, инсектициды, сульфаниламиды, диуретики, антидиабетические средства, гепарин, антибиотики, анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства

Таблица.7. Лекарственные препараты, вызывающие тромбоцитопению.

Прогноз лекарственной тромбоцитопении в большинстве случаев благоприятный. Через 5-7 дней после отмены лекарственного препарата количество тромбоцитов начинает увеличиваться и нормализуется в течение 3-4 недель. У пациентов с тяжелой тромбоцитопенией и/или кровотечениями может потребоваться переливание тромбоцитов, плазмаферез или назначение иммуноглобулина. Лекарственные тромбоцитопении носят временный характер и обычно исчезают после прекращения приема препаратов.

Установить связь тромбоцитопении с приемом лекарственных средств возможно лишь у 10% больных. Поэтому лучшим подтверждением диагноза является быстрый рост уровня тромбоцитов после отмены лекарственного препарата.

5. Тромбоцитопения и инфекции.

Тромбоцитопении, которые могут сопровождать инфекционный процесс, развиваются как при бактериальной, грибковой инфекции, так и при инфекции, вызванной риккетсиями и простейшими. Примерно у 30% пациентов с сепсисом обнаруживают тромбоцитопению в результате угнетения мегакариоцитарного ростка, при инфекциях, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями или грибами (37). Вирусы могут оказывать прямое цитотоксическое действие на мегакарициты, тромбоциты, связываясь с рецепторами тромбоцитов, что может привести к тромбоцитопении. При инфекции возможен иммунный путь развития тромбоцитопении. Вторичная иммунная тромбоцитопения может наблюдаться под влиянием таких инфекционных агентов как вирус Эпштейна-Барр, герпес, краснуха, корь, эпидемический паротит, цитомегаловирус, парвовирус В-19, гепатит С, ВИЧ (38). Выявить причину тромбоцитопении, обусловленной инфекционным процессом возможно при использовании следующих лабораторных тестов: общий анализ крови (лейкоцитоз или лейкопения с изменением лейкоцитарной формулы крови), анализ белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов), маркеров воспаления (прокальцитонинный тест, уровень провоспалительных цитокинов) и др.

6. Тромбоцитопения при патологии системы гемостаза.

В некоторых случаях тромбоцитопения свидетельствует о нарушениях в системе гемостаза. ДВС-синдром и тромбозы могут быть исключены, если у пациента не имеется причинного фактора (сепсис или травма), признаков тромбоза: снижение фибриногена, повышение D-димера и продуктов распада фибрина. Для гемофилии характерны развитие геморрагического синдрома и изолированное повышение АЧТВ. Тип IIb болезни Виллебранда как редкую причину тромбоцитопении можно заподозрить при увеличении агрегации тромбоцитов, индуцированной низкими концентрациями ристоцетина. Антифосфолипидный синдром возможен как самостоятельная патология, так на фоне аутоиммунного процесса.

7. Наследственные тромбоцитопении.

Характеризуются не только снижением числа тромбоцитов, но и их врожденной дисфункцией. С современных позиций данные патологии относятся к тромбоцитопатиям, которые сопровождаются тромбоцитопенией. К таким заболеваниям относятся: синдромы Мэй-Хегглина, Эпштейна, Фехтнера, Себастьяна, синдром Бернарда–Сулье, синдром Аахуса, синдром «серых» тромбоцитов, аномалии фактора фон Виллебранда, синдром Вискотта–Олдрича, анемия Фанкони, синдром TAR, синдром Альпорта, синдром Чедиака-Хидаси, синдром Фехтнера.

Заключение.

При диагностике тромбоцитопений прежде всего необходимо дифференцировать иммунную тромбоцитопению от неиммунной, продуктивной тромбоцитопении костномозгового генеза и наследственных форм. Наиболее важные аспекты в отношении этиологии тромбоцитопении и диагностики включают следующее:

- сбор семейного анамнеза для диагностики врожденной тромбоцитопении;
- изучение истории болезни пациента, уделяя при этом внимание вирусным, бактериальным инфекциям, прививкам, недавним поездкам (малярия, лихорадка Денге и др.);
- переливание крови;
- беременность;
- злоупотребление алкоголем, диета, прием пищи;
- факторы риска тромбоцитопении для ВИЧ-инфицированных и больных гепатитом С;
- влияние медикаментозных препаратов, особенно тех, которые начал принимать пациент за 1-2 недели до развития тромбоцитопении;
- злокачественные новообразования;
- прямой миелосупрессивный эффект (химиотерапия или лучевая терапия).

ЛІТЕРАТУРА

1. Cheng CK, Chan J, Cembrowski GS, van Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. *Lab Hematol.* 2004;10:(1)42-53.
2. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med.* 2006;3(3):e24.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-2393.
4. Izak M, Bussel J. Management of thrombocytopenia. *F1000Prime Reports* 2014, 6:45 (doi:10.12703/P6-45)
5. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N.Engl. J. Med.* 2002. Mar 28; 346 (13): 995-1008.
6. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009 Mar 12; 113(11):2386-93.
7. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010 Jan 14;115(2):168-86.
8. Hamidpour M, Behrendt M, Griffiths B, Partridge L, Lindsey N. The isolation and characterization of antiplatelet antibodies. *Eur J Haematol.* 2006 Apr;76(4):331-8.
9. McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic adult immune thrombocytopenic purpura: assays and epitopes. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Dec;25 Suppl 1:S57-61
10. Kuwana M, Kaburaki J, Kitasato H, et al. Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb-IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001;98:130-139.
11. Kuwana M, Ikeda Y. The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2005 Feb; 81(2): 106-12.
12. Nomura S. Advances in Diagnosis and Treatments for Immune Thrombocytopenia. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders* 2016;9 15-22 doi:10.4137/CMBD.S39643.
13. Weismann R. E., Tobin R. W. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy // *AMA Arch. Surg.* 1958. Vol. 76 (2). P. 219-225 (discussion 225-7).
14. Natelson E.A. et al. Heparin-induced thrombocytopenia. An unexpected response to treatment of consumption coagulopathy // *Ann. Intern. Med.* 1969. Vol. 71 (6). P. 1121-1125.
15. Rhodes G. R., Dixon R. H., Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973. Vol. 136 (3). P. 409-416.
16. Amiral J., Bridey F., Dreyfus M., et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia (Letter) // *Thromb Haemost.*-1992.-V.68.-P.95-96.
17. Kelton J.G., Sheridan D., Santos A., et al. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies // *Blood.*-1988.-V.72.-P.925-930.
18. Newman P.M., Chong B.H. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation // *Blood.*-2000.-V.96.-P.182-187.
19. Warkentin T.E., Elavathil L.J., Hayward C.P.M., et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia // *Ann Intern Med* 1997.-V.127.-P.804-812.
20. Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A. (Eds.). *Heparin-Induced Thrombocytopenia*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc., 2001.-P.43-86.

21. Warkentin T.E., Hayward C.P.M., Boshkov U.K., et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia // *Blood*.-1994.-V.84.-P.3691-3699.
22. Visentin G.P., Ford S.E., Scott J.P., Aster R.H. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells // *J Clin Invest*.-1994.-V.93.-P.81-88.
23. Arepally G.M., Maver I.M. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia simulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin 8 // *Blood* 2001.-V.98: 1252-1254.
24. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia // *Am J Med*.-1996.-V.101.-P.502-7.
25. Wallis D.E., Workman D.L., Lewis B.E., et al. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia // *Am J Med*.-1999.-V.106.-P.629-635.
26. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J* 2006; 4:759–765.
27. Verdy, E., Bessous, V., Dreyfus, M., Kaplan, C., Tchernia, G. & Uzan, S. (1997) Longitudinal analysis of platelet count and volume in normal pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*, 77, 806–807.
28. Calderwood, C. (2006) Thromboembolism and thrombophilia in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology*, 16, 321–326.
29. Burrows, R.F. & Kelton, J.G. (1990) Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162, 732–734.
30. Burrows RF, Kelton JG – Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1993;329:1463-6.
31. Gernsheimer T, James AH, Stasi R – How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013;121:38-47.
32. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U – The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:8.
33. Myers B – Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;158:3-15.
34. Visentin GP, Liu CY. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21:685–696, vi.
35. Vipian WH. Quinine as a cause of purpura. *Lancet*. 1865;2:37.
36. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2007;357:580–587.
37. Gauer R. L., Braun M. M. Thrombocytopenia // *Am. fam. physician*. – 2012. – Vol. 85. № 6. – P. 612–622.
38. Beck O. N. Thrombocytopenia. Chapter 11 // *Diagnostic hematology*. – London, 2009. – P. 518.