

**ТРОМБОЦИТОПЕНИИ**

Тромбоцитопенией называется состояние, при котором количество тромбоцитов в периферической крови снижается менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ . Нормальное количество тромбоцитов в периферической крови составляет  $150\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$ . 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 и др.), 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 [3, 4].

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 ви-

тамина В12 и фолиевой кислоты, врожденной мегакариоцитарной гипоплазии, острых лейкозах, ряде других гемобластозов и т.д.

2. Тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением тромбоцитов. Иммуно-ные тромбоцитопении можно разделить на четыре группы:

- аллоиммунные, 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 аутоиммунной (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 неизменного 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 и т.д.).

При обследовании больных с патологией гемостаза врач в первую очередь собирает

**РЕЗЮМЕ**

Тромбоцитопенией называется состояние, при котором количество тромбоцитов в периферической крови снижается менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ . 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 и др.), так и симптоматической при многих соматических заболеваниях, сопровождающей проводимую медикаментозную терапию. В данной публикации приведена современная классификация тромбоцитопений, а также дана характеристика наиболее распространенных заболеваний, сопровождающихся синдромом тромбоцитопении.

**Ключевые слова:** тромбоцитопения, классификация, диагностика, лечение.

**DOI 10.22448/AMJ.2017.2.7-25**

**THROMBOCYTOPENIA**

V.V. Voytsekhovskiy, T.V. Zabolotskiy, S.S. Tseluyko  
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

**ABSTRACT**

Thrombocytopenia is a condition in which the number of platelets in peripheral blood drops below  $150 \times 10^9/\text{L}$ . Practitioner of any specialty repeatedly meets with thrombocytopenia in his work. Thrombocytopenia may be a manifestation of a blood system disease (hemoblastosis, myelodysplastic syndromes, aplastic anemia, idiopathic thrombocytopenia purpura, etc.) and symptomatic for many somatic diseases and accompanying the ongoing medical therapy. This publication presents a modern classification of thrombocytopenia, as well as a description of the most common diseases accompanied by thrombocytopenia.

**Key words:** thrombocytopenia, classification, diagnosis, treatment.

**Таблица 1. Тромбоцитопении**

<b>Тромбоцитопении</b>	<b>Основные причины тромбоцитопений</b>
Тромбоцитопении, обусловленные снижением продукции тромбоцитов	<p><u>I.</u> <u>Гипопролиферация или гипоплазия мегакариоцитарного ростка костного мозга:</u>            1) апластическая анемия,            2) медикаментозная интоксикация,            3) алкогольная интоксикация,            4) вирусная инфекция,            5) наследственная мегакариоцитарная аплазия,            6) приобретенная изолированная амегакариоцитарная тромбоцитопеническая пурпура,            7) длительная гипоксия.</p> <p><u>II.</u> <u>Неэффективный тромбоцитопоез:</u>            1) мегалобластная анемия,            2) пароксизмальная ночная гемоглобинурия,            3) дефицит тромбопоэтина,            4) алкоголизм,            5) вирусная инфекция,            6) врожденные состояния.</p> <p><u>III.</u> <u>Метаплазия мегакариоцитарного ростка костного мозга:</u>            1) острые лейкозы,            2) множественная миелома,            3) лимфомы,            4) метастазы злокачественных опухолей,            5) миелофиброз,            6) гранулематозные инфекции.</p>
Тромбоцитопении, связанные с повышенным разрушением тромбоцитов или их «потреблением»	<p><u>I.</u> <u>Повышенное разрушение тромбоцитов, обусловленное иммунологическими процессами:</u>            1) аутоиммунные (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; тромбоцитопении при системных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах, лимфопролиферативных заболеваниях, при беременности, при приеме некоторых лекарственных средств),            2) изоиммунные, аллоиммунные, трансиммунные неонатальные тромбоцитопении; посттрансфузионная тромбоцитопения.</p> <p><u>II.</u> <u>Повышенное разрушение и потребление тромбоцитов, обусловленное неиммунологическими механизмами:</u>            1) ДВС-синдром,            2) тромботическая тромбоцитопеническая пурпура,            3) гемолитико-уремический синдром,            4) патология внутренней поверхности сосудов,            5) ожоги,            6) сепсис.</p>
Тромбоцитопении, обусловленные нарушением распределения пула тромбоцитов	<p><u>I.</u> <u>Спленомегалия (неопластическая, инфекционная, конгестивная, неуточненного генеза).</u></p>

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

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 меноррагиям, 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 резин-

ками 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 диапедезу 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) «сни-

женного количества тромбоцитов», необходим подсчет их количества по методу Фолио, что позволит исключить «ложную тромбоцитопению».

### **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 и др.), 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 и др. [21]. 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 иммунокомпетентной системы организма, что характеризуется уменьшением содержания Т-лимфоцитов в крови, снижением бласттрансформации 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. Анти-тромбоцитарные 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 обуславливает 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, содержащиеся 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.

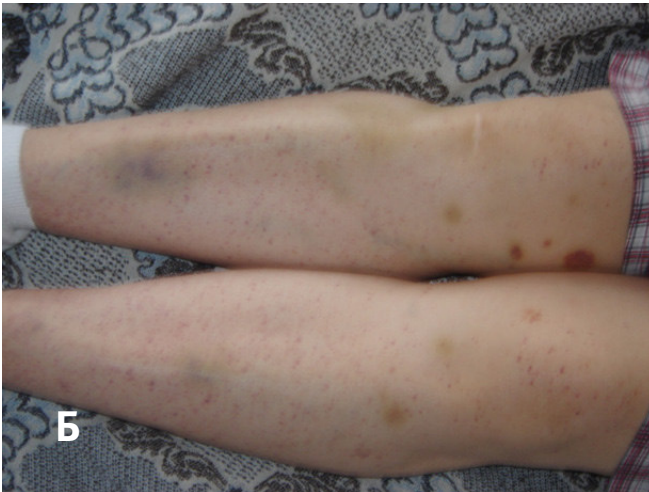
По периоду болезни:

- а) обострение (криз);
- б) клиническая ремиссия (отсутствие проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении);
- в) клиничко-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 [2]. 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». Как правило, спонтанный геморрагический синдром развивается при снижении тромбоцитов ниже  $50-30 \times 10^9/\text{л}$ . В ряде случаев тромбоциты могут полностью отсутствовать в крови.

Геморрагии на коже часто локализуются на передних поверхностях конечностей и туловища (рис. 1, 2). Они могут проявляться в местах инъекций. На слизистой ротовой полости, языке нередко возникают спонтанные геморрагические кровоизлияния (рис. 3). 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 бо-



**Рисунок. 1. Кровоизлияния на нижних конечностях у больной АИТП.**

лезни 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  $150 \times 10^9/\text{л}$ ) или они полностью отсутствуют. Обнаруживаются морфологические изменения в тромбоцитах: увеличение их размеров, появление малозернистых «голубых клеток». Подтверждением диагноза должно служить обнаружение в крови больных антитромбоци-

тарных 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 стерильной 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  $150 \times 10^9/\text{л}$ ) 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.

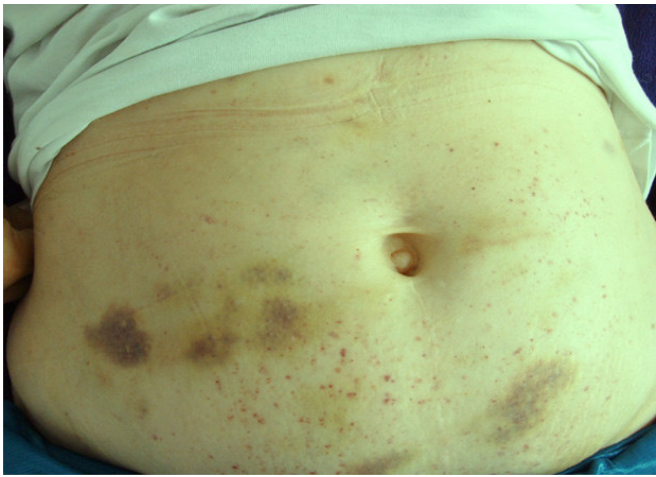
3. Спленэктомия.

4. Цитостатики.

5. Симптоматическая терапия.

При уровне тромбоцитов  $20-30 \times 10^9/\text{л}$  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 (тром-



**Рисунок. 2. Кровоизлияния на передней поверхности живота у больной АИТП.**



**Рисунок. 3. Кровоизлияния на губах и языке у больной АИТП.**

боцитов менее  $30 \times 10^9/\text{л}$ ). 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  $150 \times 10^9/\text{л}$ .

– Частичный гематологический ответ (частичная ремиссия):

А – увеличение тромбоцитов до  $50 \times 10^9/\text{л}$  и более,

Б – увеличение тромбоцитов до  $30 - 50 \times 10^9/\text{л}$  у больных с уровнем тромбоцитов до начала терапии менее  $20 \times 10^9/\text{л}$ .

– Отсутствие ответа – увеличение тромбоцитов до  $15 \times 10^9/\text{л}$  при сохранении геморрагического синдрома.

Эффект терапии обычно проявляется в течение первых дней лечения. Вначале пре-

кращается 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  $30 \times 10^9/\text{л}$ , 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 антиtimoцитарный (АТГ) и антилимфоцитарный (АЛГ) иммуноглобулины [1].

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 (rhTPO), 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 (эльтромбопаг). 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 20000–40000/мкл рекомендуется снизить дозу препарата. Лечение препаратом Револейд следует приостановить, если количество тромбоцитов превысило 40000/мкл. При уменьшении количества тромбоцитов менее 15000/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  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ . Количество тромбоцитов следует оценивать еженедельно до тех пор, пока не будет достигнуто стабильное количество ( $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ , 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  $30 \times 10^9/\text{л}$ . Перед операцией вводят внутривенные  $\gamma$ -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 видеолaparоскопическим 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  $1000 \times 10^9/\text{л}$  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 CD20, присутствующим

щего на поверхности всех В-клеток. Рекомендованный режим введения препарата – 4–8 инфузий в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю. При использовании ритуксимаба объективный ответ отмечается у 52% пациентов с хронической АИТП [31]. При применении этого препарата у пациентов с рефрактерной АИТП эффект лечения зарегистрирован в 72% случаев, из них у 28% пациентов отмечается длительная полная ремиссия [23, 24].

### **Синдром Фишера-Эванса**

Синдром 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 петехиально-пятнистому 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 развиваться 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 тромбоцитолитиз. 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 [2]. Приблизительно у 10% женщин количество тромбоцитов менее  $150 \times 10^9 / \text{л}$  [2]. Обычно функция их не изменена, за исключением чувствительности этих форменных элементов к сниженным дозам АДФ, которая наблюдается в III триместре беременности [2].

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  $110–150 \times 10^9 / \text{л}$ , но иногда количество тромбоцитов снижается до  $43 \times 10^9 / \text{л}$  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 [2]. Она появляется в конце II или в начале III триместра беременности, не сопровождается осложнениями, связанными



ми 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 function tests, 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 [18]. Критериями преэклампсии являются повышение артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. и 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 [2].

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  $100 \times 10^9$ /л, а иногда менее  $50 \times 10^9$ /л.

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

#### **Тромбоцитопении у больных гемобластомами, 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, иммунологических 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, левомецетином, антитиреоидными средствами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС), препаратами золота. Механизмы редукции мегакариоцитарного роста 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 [4]. 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. Гепарин-индуцированная, 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 роста 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  $100 \times 10^9/\text{л}$  и менее [10]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о снижении под влиянием этанола кругооборота и продолжительности жизни тромбоцитов и развитии тромбоцитопении [10]. Чаше 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 тромбоцитопоеза. Алкоголь оказывает своё первичное влияние на созревание мегакариоцитов в костном мозге, обуславливая неэффективный тромбоцитопоез.

#### **Гипопролиферация и гипоплазия мегакариоцитарного роста 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 тромбоцитопоеза, разрушением циркулирующих тромбоцитов как непосредственно самими вирусами, так и под воздействием вирус-индуцированных антитромбоцитарных антител [10]. 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 (околококов). Тромбоцитопения может развиваться также после применения комбинированной вакцины против кори, эпидемического паротита и оспы. Описана также тромбоцитопения после вакцинации против гепатита А и В [10]. 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 [10].

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 поврежденному 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 развиваться у ВИЧ-инфицированных людей по различным причинам [12]. 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 [12].

#### **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 [4, 9]:

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 ДВС-синдрома (деструктивные заболевания лег-



**Рисунок. 4. Кровоизлияния у больного с ДВС-синдромом.**



**Рисунок. 5. Внешний вид больной с ДВС-синдромом**

ких, 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 [4, 9]:

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 (РФМ-Кростворимых фибринмономерных комплексов и D-димеров);

3. истощение системы физиологических антикоагулянтов со значительным снижением содержания в плазме антитромбина III, протейна 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 [9]:

- 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 полиглангулярная 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-веноулярным шунтам [8].

Вследствие тяжелых тромбоцитопении и коагулопатии кровоточивость при ДВС-синдроме 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 (рис. 4). Кровоточат все слизистые оболочки. Характерны длительные кровотечения из мест инъекций. Отмечаются значительные кровоизлияния в местах венепункций (рис. 5). Могут кровоточить даже старые, сделанные несколько дней назад, проколы. При хирургических вмешательствах кровоточит вся раневая поверхность, наложение лигатур на «крово-

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 [8]: 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, протамин-сульфатный 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 [5, 8, 9].

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 [19].

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); гемолитико-уремический 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 [22, 28]. Образование шистоцитов может происходить при различных условиях: в результате фрагментации эритроцита (нитьями 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 почечек или фрагментов, близких по форме к шистоцитам (эти фрагменты также имеют тенденцию к сферизации) [16].

*Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)* – одна из разновидностей ТМА, сопровождающаяся повреждением мелких сосудов (микроангиопатия), протекающая с 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 [25]. 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 [20, 27, 29]. Впоследствии, в 2001 году, она была очищена и идентифицирована как ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif) [26, 33]. Снижение активности ADAMTS-13 выявлено при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания 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%) [30, 34]. Крайне низкое значение этого показателя ( $< 5\%$ ) специфично для ТТП, у большинства больных из этой группы определяются антитела к ADAMTS-13. Частота ТТП с тяжелым дефицитом фермента – 1,74 в год/млн населения [32]. В то же время активность ADAMTS-13  $\geq 5\%$  не исключает ТТП [15].

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.

Е.Л. Amorosi и J.E. Ultmann выявили характерную для ТТП классическую пентаду.

1. Тромбоцитопения (часто – тяжелая):
    - количество тромбоцитов  $< 30 \times 10^9 / \text{л}$  – 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 не прямой 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 ТПП. С целью раннего выявления пациентов с ТПП в практику были введены первичные диагностические критерии, сочетание которых (диада), при условии отсутствия других клинически установленных причин заболевания, считается достаточным основанием для диагноза ТПП [4]:

1. тромбоцитопения;
2. микроангиопатическая (неиммунная) ге-

молитическая анемия (МАГА).

Для того, чтобы не пропустить наличие ТПП, предлагается использовать два правила [16]: 1. во всех случаях впервые выявленного неиммунного гемолиза необходимо ставить вопрос об исключении МАГА и проводить подсчет шистоцитов; 2. в каждом случае впервые обнаруженной тромбоцитопении надо ставить вопрос об исключении ТПП (следует выявлять гемолиз).

*Различают следующие варианты ТПП*

1. Наследственная ТПП (синдром Upshaw-Schulman) 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 [7]. Интервалы хронической рецидивирующей ТПП – около 3 недель.

2. Приобретенные ТПП:

- 2.1. Идиопатическая ТПП, подразделяется на острую и рецидивирующую.

- 2.2. Вторичные ТПП:

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

- ТПП, сопряженная с аутоиммунными болезнями (СКВ, АФС, болезнь Шегрена, ревматоидный артрит, склеродермия, узелковый периартериит);

- ТПП, развившаяся после приема лекарственных препаратов (антибиотики, тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель), хинин, хинидин, оральные контрацептивы, сульфаниламиды, цитостатики (блеомицин, citarabin, митомицин, гемцитабин), иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус);

- ТПП после трансплантации органов;

- ТПП на фоне инфекции, ассоциированная с токсином кишечной палочки (инфекция, вызванная *E. coli* O157:H7, чаще индуцирует ГУС, но некоторые случаи имеют типичные черты ТПП);

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

- ТПП при онкологических заболеваниях.

*Гемолитико-уремический синдром (ГУС).*

Гемолитико-уремический синдром определяется триадой симптомов: микроангиопатическая гемолитическая анемия, почечная недостаточность и тромбоцитопения. Клинические проявления ГУС и ТПП 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. coli* – подтип O57:H7. Этот возбудитель вырабатывает цитотоксин (веротоксин), который воздействует на сосуды почек [17]. Однако имеются указания на роль вирусной (энтеро-, аденовирусы, виру-

сы гриппа) и бактериальной (пневмококк, иерсинии, клостридии, вырабатывающие нейраминидазу) инфекции [17]. 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 [4].

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  $<5\%$ ).

Атипичный ГУС (аГУС) определяют как не Шига-токсин-индуцированный ГУС, и даже если некоторые авторы включают в него вторичный аГУС, вызванный *Streptococcus pneumoniae* или другими причинами, термин аГУС обозначает первичное заболевание, вызванное нарушением альтернативного пути активации комплемента [17]. На долю атипичного ГУС приходится 5–10% случаев ГУС у детей и большинство случаев ГУС у взрослых. Атипичный ГУС может развиваться как у новорожденных, так и у взрослых. У большинства пациентов возникают гемолитическая анемия, тромбоцитопения и почечная недостаточность и у 20% – внепочечные проявления. От двух до десяти процентов больных умирают, у одной трети развивается терминальная стадия почечной недостаточности в течение первого эпизода. У половины пациентов возника-

ют рецидивы. Мутации в генах, кодирующих белки, регулирующие комплемент, фактор H, мембранный кофакторный белок (MCP), фактор I или тромбомодулин, были обнаружены у 20–30%, 5–15%, 4–10% и 3–5% пациентов соответственно, а мутации в генах белков C3 конвертазы, C3 и фактора B – у 2–10% и 1–4% больных. Кроме того, у 6–10% пациентов имеются антитела к фактору H. Диагноз аГУС основывается на следующих положениях: 1. не ассоциирован с болезнью, 2. нет критерия Шига-токсин-ассоциированного ГУС (культура кала и ПЦР для Шига-токсинов; серологическое исследование на антитела к липополисахаридам), 3. отсутствие критерия тромботической тромбоцитопенической пурпуры (активность ADAMTS-13 в сыворотке  $>10\%$ ) [17].

*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 [18].

В ряде случаев, особенно при первичном осмотре, невозможно отличить ТТП от некоторых заболеваний (ГУС, злокачественная гипертензия, ДВС-синдром). Главный принцип, которым должен руководствоваться врач при подозрении на ТТП, это «принцип молниеносного реагирования» [16]. Терапию следует начинать незамедлительно. Основой лечения ТТП и ГУС является свежемороженая плазма. Существует два режима терапии свежемороженой 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, поддер-



живающих микроангиопатический процесс, и мультимеров фактора фон Виллебранда. Терапия должна включать плазмозамены в объеме 40–60 мл/кг массы в сутки. Необходимый объем 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.

Несмотря на то, что не доказана необходимость применения глюкокортикоидов и дезагрегантов при лечении ТПП, многие режимы терапии рекомендуют использовать их наряду с ПЗ, включая в базисную терапию [16]. Некоторые режимы в дополнение к ПЗ с первого дня лечения ТПП предусматривают назначение глюкокортикоидов – преднизолон (1 мг/кг массы), метилпреднизолон (2 мг/кг массы в/в) или пульс-терапия – по 1 г в/в – 3 дня. Гормонотерапию продолжают до получения полного ответа, затем начинают медленное снижение дозы до отмены. Имеются данные о результативности монотерапии гормонами при лёгких формах ТПП.

Дезагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты 75–375 мг/сутки) назначаются, если количество тромбоцитов больше  $50 \times 10^9/\text{л}$ , часто – в сочетании с дипиридамом (400 мг в сутки).

Трансфузии эритроцитов назначаются по клиническим показаниям. Ряд больных с тяжелой ОПН нуждается в проведении гемодиализа.

Эффективность базисной терапии оценивают через 7 дней лечения. Количество тромбоцитов – наиболее важный параметр оценки результата терапии. Ответом на терапию является:

- устранение неврологических симптомов,
- нормализация количества тромбоцитов ( $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ ),
- восстановление уровня ЛДГ,
- стабилизация уровня гемоглобина.

Считается целесообразным осуществлять плазмозамены ежедневно до получения ответа на терапию, затем ещё в течение, как минимум, двух дней.

После принятия решения о прекращении плазмозамен следует особенно внимательно следить за динамикой количества тромбоцитов. После отмены плазмозамен может быстро развиться обострение, проявляющееся падением тромбоцитов и требующее возобновления ежедневной плазмозаменной терапии (частота возврата болезни – 29–82%). Возможность отказа от плазмозамен у каждого пациента определяется опытным путём [7].

Чтобы предотвратить ухудшение состояния больного, после получения ответа проводится консолидирующая терапия – снижение частоты ПЗ до 2–3 раз в неделю. Консолидация вы-

полняется в течение 2–4 недель.

В качестве второй линии терапии используют иммуносупрессивную терапию (ИСТ). Ранее с целью ИСТ назначали винкристин, циклофосфамид, циклоспорин А. В настоящее время активно используют моноклональные антитела: при ТПП – ритуксимаб, при ГС – экулизумаб.

С целью снижения риска рецидива проводится спленэктомия. Существуют данные об эффективности спленэктомии при рефрактерности к плазмозамене. Использование циклоспорина А (2–3 мг/кг) в течение 6 месяцев предотвращает развитие рецидива у 89% больных с множественными рецидивами, обеспечивает нормализацию активности ADAMTS-13 и исчезновение или снижение титра антител к ADAMTS-13.

В случае наследственной ТПП инфузии плазмы в дозе 5–10 мл/кг каждые 2–4 недели могут предотвратить развитие рецидива без плазмозамен [7].

### **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 [10]. Секвестрация тромбоцитов может увеличиваться при заболеваниях, сопровождающихся спленомегалией [13, 14]. 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 [10].

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.

С 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 [13, 14]. 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 имитируют 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 миллиарных 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 гематологи-

ческие 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 невыявленной 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 [6, 14]. Особенности 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 гиперспленизмом), так и нарушением их функции [11]. При **острой почечной недостаточности** причиной тромбоцитопении является ДВС-синдром [11].

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. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Иммунологические и реологические параллели при лечении антилимфоцитарным глобулином больных аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой // Клини. мед. 1990. № 6. С. 49–53.
2. Алексеев Н.А. Геморрагические диатезы и тромбофилии. СПб.: Гиппократ. 2005. 608 с.
3. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М. 1988. 528 с.
4. Баркаган З.С. Патология тромбоцитарного гемостаза // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье, в 3-х т. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005. С. 29–45.
5. Баркаган З.С. Синдромы внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева, издание третье, в 3-х т. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005. С. 90–107.
6. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Лысенко А.В. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы. Благовещенск.: ПКИ

«Зяя», 2013. 231 с.

7. Войцеховский В.В., Филатов Л.Б., Пивник А.В. и др. Особенности диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры, развившейся во время беременности. Обзор литературы и собственное наблюдение // Клиническая онкогематология. 2014. Т. 7. № 4. С. 586–597.

8. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз. М. 2004. 140 с.

9. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М., 2001. 182 с.

10. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. М.: Медицинская литература. Т. 5. 2009. 493 с.

11. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 716 с.

12. Пивник А.В., Коровушкин В.Г., Туаева О.А. и др. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции // Терапевтический архив. 2008. №7. С. 75–80.

13. Федосеев Г.Б., Игнатов Ю.Д. Синдромная диагностика и базисная фармакотерапия заболеваний внутренних органов. Т.1. СПб.: Нордмедиздат. 2004. 640 с.

14. Федосеев Г.Б., Игнатов Ю.Д. Синдромная диагностика и базисная фар-макотерапия заболеваний внутренних органов. Т. 2. СПб.: Нордмедиздат. 2004. 728 с.

15. Филатов Л.Б. Тромботические микроангиопатии // Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М.А Волковой. М.: Практическая медицина. 2011. С. 30–31.

16. Филатов Л.Б. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) // Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М.А Волковой. М.: Практическая медицина. 2011. С. 32–51.

17. Филатов Л.Б., Щинов А.И., Трофимов А.А. и др. Гемолитико-уремический синдром // Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М.А Волковой. М.: Практическая медицина. 2011. С. 52–58.

18. Шифман Е.М. Преэклампсия. Эклампсия. HELLP-синдром. Петрозаводск, ИнтелТек. 2002. 432 с.

19. Ahmed S., Siddiqui R.K., Siddiqui S.A. et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy// Postgrad. Med. J. 2002; 78(923): 520–25.

20. Bianchi V., Robles R., Alberio L. et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2002; 100(2): 710–3.

21. Blanchette V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) // Blood Rev. 2002. Vol. 16. P. 23.

22. Bull Br.S., Breton-Gorius J. Morphology of the erythron/Williams Hematology, 1995: 349–363.

23. Cooper N., Feuerstein M., McFarland J. et al. Investigating the mechanism of action of rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody in adults with immune thrombocytopenic purpura // Blood, 2002a; 100: 479a.

24. Cooper N., Stafi R., Feuerstein M., et al. Transient B cell depletion with rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, resulted in lasting complete responses in 16 of 57 adults with refractory immune thrombocytopenic purpura // Blood, 2002b; 100: 52a.

25. Camous L., Veyradier A., Darmon M., et al. Macrovascular thrombosis in critically ill patients with thrombotic micro-angiopathies // Intern Emerg Med. 2012 Oct 7. [Epub ahead of print] PMID: 23054401.

26. Fujikawa K. et al. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family// Blood, 2000, Vol.98 (6): 1662–1666.

27. Furlan M., Robles R., Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von

Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis // Blood 1996; 87(10): 4223–4234;

28. Leseseve J.F., Salignac S., Lecompte T., Bordigoni P. Automated measurement of schistocytes after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004; 34(4): 357–62.

29. Moake J.L. Idiopathic thrombotic thrombocytopenia purpura/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura// Hematology 2004: 407–423.

30. Remuzzi G., Galbusera M., Mannucci P.M. ADAMTS-13 in thrombotic microangiopathies. Blood 2002; 100(10): 3840–1.

31. Stasi R., Pagano A., Stipa E. Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // Blood, 2001; 98: 952–7.

32. Terrell D.R., Williams L.A., Vesely S.K. et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, end patients with severe ADAMTS-13 deficiency // J. Thromb. Haemost. 2005. 3(7): 1432 – 6.

33. Tsai H.-M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion// Blood 1996; 87(10): 4235 – 4244.

34. Wyrick-Glatzel J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS-13: New insights into pathogenesis, diagnosis, and therapy // Lab. Med. 2004; 35(12): 733 – 740.

Статья поступила в редакцию 16.04.2017

#### Координаты для связи

Войцеховский Валерий Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: [voitsehovskij@yandex.ru](mailto:voitsehovskij@yandex.ru)

Заболотских Татьяна Владимировна, д. м. н., профессор, ректор ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, заведующая кафедрой детских болезней ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Целуйко Сергей Семёнович, д. м. н., профессор, проректор по НР ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, заведующий кафедрой гистологии и биологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: [agma@nm.ru](mailto:agma@nm.ru)

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, г. Благовещенск Амурской области, ул. Горького, 95. E-mail: [amurgma@list.ru](mailto:amurgma@list.ru)