

Тромбоцитопенія як диференційно-діагностична проблема у клінічній практиці

С.В. Видиборець

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведені етіологія, патогенез, діагностика, диференційна діагностика та лікування основних видів тромбоцитопеній. Особлива увага приділена їхній лабораторній діагностиці.

Ключові слова: тромбоцитопенія, диференційна діагностика, лікування.

Тромбоцитопенією називають зниження кількості тромбоцитів у периферійній крові менше 150 000 в 1 мм³ [5, 7, 16]. Тромбоцитопенію як лабораторний феномен спостерігають з частотою 10–130 випадків на 1000 аналізів крові. Зменшення кількості тромбоцитів нижче показника 150 000 в 1 мм³ повинно привертати увагу лікаря, оскільки симптом тромбоцитопенії у периферійній крові може бути ознакою низки тяжких захворювань або першим проявом геморагії. З проблемою тромбоцитопенії стикається у практичній роботі кожен медичний працівник незалежно від фаху [1–5, 11–15, 20, 21].

Етіологія та патогенез. При виявленні тромбоцитопенії призначають повторні дослідження периферійної крові з інтервалом 2–3 дні протягом тижня з вивченням її формули. Впевнюються у тому, що тромбоцитопенія не має транзиторного характеру, і приступають до в'ясування конкретної причини, яка зумовила зменшення кількості тромбоцитів. Тромбоцитопенія як лабораторний симптом може бути наслідком неповноцінного утворення тромбоцитів, їхнього посиленого руйнування внаслідок імунних та неімунних механізмів, перерозподілу (спленомегалія, синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові – ДВЗ-синдром тощо) [4, 7–10, 18, 19, 22].

Основні причини тромбоцитопеній

1. Недостатнє утворення тромбоцитів у кістковому мозку або зменшення кістковомозкового плацдарму мегакаріоцитопоезу:

- 1.1. Інфільтрація лейкозними клітинами.
- 1.2. Онкологічні процеси з ураженням кісткового мозку.
- 1.3. Розростання фібротичної тканини.
- 1.4. Гіпоплазія кісткового мозку в результаті дії медикаментів, токсинів, хімічних речовин, фарбників, лаків, фарб, інсектицидів тощо.
- 1.5. Депресія кровотворення у разі променевого уражень, дій радіоізотопів, гостра променева хвороба.
- 1.6. Апластична анемія.
- 1.7. Спадкова амегакаріоцитарна тромбоцитопенія.
- 1.8. Депресії кровотворення при інфекційних та вірусних захворюваннях (у тому числі за внутрішньоутробного розвитку).
- 1.9. Мегалобластні анемії.
- 1.10. Цитостатична хвороба.
- 1.11. Синдром Май–Хеглліна.
- 1.12. Синдром Віскотт–Олдріджа.
- 1.12. Синдром Ді Гульєльмо.
- 1.14. Трансплантація кісткового мозку.

2. Зменшення тривалості життя тромбоцитів у периферійній крові.

- 2.1. Спленомегалія.
- 2.2. Посилений запит на тромбоцити у фазі гіпокоагуляції ДВЗ-синдрому.

- 2.3. Гемангіоми (синдром Казабах–Мерріт).
- 2.4. Опікова хвороба.
- 2.5. Оперативні втручання з використанням апарату штучного кровообігу.
- 2.6. Руйнування, що індуковане медикаментами, хімічними речовинами, токсинами, алкоголем.
- 2.7. Посттрансфузійна тромбоцитопенія.
- 2.8. Неонатальна тромбоцитопенія.
- 2.9. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура.
- 2.10. Імунні тромбоцитопенії при колагенозах.
- 2.11. Вторинні імунні тромбоцитопенії при гемобластозах.
- 2.12. Імунні тромбоцитопенії індуковані бактеріальними і вірусними агентами.
- 2.13. Уремія.

3. Тромбоцитопенії при окремих захворюваннях та синдромах:

- 3.1. Хвороба Віллебранда.
- 3.2. Синдром Banti (Банті).
- 3.3. Синдром Bernard–Soulser (Бернара–Сулє).
- 3.4. Синдром Biermer (Бирмера).
- 3.5. Синдром Cauchois–Eppinger–Flugoni (Кошуа–Еппінгера–Фругоні).
- 3.6. Синдром Chediak–Higashi (Чудіака–Хигаши).
- 3.7. Синдром Ecklin (Екліна).
- 3.8. Синдром Estren–Dameshek (Естрена–Дамешка).
- 3.9. Синдром Evans (Еванса).
- 3.10. Синдром Fanconi (Фанконі).
- 3.11. Синдром Felty (Фелті).
- 3.12. Синдром Fischer–Evans (Фішера–Еванса).
- 3.13. Синдром Gasser (Гассера).
- 3.14. Синдром Gaucher (Гоше).
- 3.15. Синдром Gerbasi (Джербасі).
- 3.16. Синдром Di Guglielmo (Ді Гульєльмо).
- 3.17. Синдром Hegglin (Хегліна).
- 3.18. Синдром Jaksch–Hayem (Якша–Айєма).
- 3.19. Синдром Jarcho (Джарко).
- 3.20. Синдром Kasabach–Merritt (Касабаха–Мерріта).
- 3.21. Синдром Landolt (Ландольта).
- 3.22. Синдром Leitner (Лейтнера).
- 3.23. Синдром Marchiafava (Марк'яфави).
- 3.24. Синдром Moschowitz (Мошковиц).
- 3.25. Синдром Opitz (Опіца).
- 3.26. Синдром Owren (Оврєна).
- 3.27. Синдром Rademacher (Радемекера).
- 3.28. Синдром Sidbury (Сидбери).
- 3.29. Синдром Stalcup (Сталкапа).

4. Тромбоцитопатії як наслідок якісної неповноцінності тромбоцитів.

За терміном виникнення і тривалості у часі виділяють гострі та хронічні тромбоцитопенії. Хронічними вважають ті, які спостерігають у хворого понад 6 міс [11–13, 16, 20, 21].

За механізмами виникнення тромбоцитопенії бувають первинними або вторинними, тобто є ознакою певного захворювання. Під первинними тромбоцитопеніями розуміють групу різних за патогенетичними механізмами роз-

витку захворювань, клінічні прояви яких пов'язані з тромбоцитопенією.

За даними групи експертів Американського товариства гематологів (2008), у 95% випадків тромбоцитопенії останні не мають безпосереднього пояснення або зв'язку з будь-якими причинами чи умовами, здатними їх викликати. У таких випадках діагностують *імунну тромбоцитопенічну пурпуру* (ІТП). ІТП вважають гострою, якщо вона триває менше 6 міс, більш тривалий термін (понад 6 міс) слід розцінювати як хронічне захворювання на ІТП. Гостра форма ІТП частіше зустрічається у дітей і закінчується повним видужанням у 75% випадків. Серед дорослих частіше зустрічається хронічна форма ІТП. На жаль, статистика свідчить, що 5% дорослих, які захворіли на ІТП, гинуть через крововиливи, головним чином у головний мозок. У зв'язку з тим, що на сьогодні відсутні специфічні критерії для діагностики ІТП, підставою для діагнозу є виключення будь-яких причин вторинної тромбоцитопенії. При цьому вкрай важливим є урахування даних анамнезу, фізикального обстеження пацієнта, клінічних проявів хвороби, результатів лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень [21].

Специфічні механізми виникнення тромбоцитопенії у хворих на тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру (ТТП, синдром Мошковіца). Захворювання має гострий початок, проявляється тромбоцитопенією, лихоманкою, порушенням функції нирок, центральної нервової та серцево-судинної систем. При аутопсії виявляють чисельні тромби в дрібних артеріолах та капілярному руслі. Структуру тромбів майже повністю формують тромбоцити, кількість фібринового компонента при цьому не виражена. Для ТТП є властивим наявність вираженої тромбоцитопенії із внутрішньосудинним гемолізом та неврологічні прояви, що можуть змінюватися від нерізких порушень свідомості, рухливості, чутливості до судом чи коми. Основою патогенетичних механізмів розвитку цього захворювання на сьогодні вважають наявність субстанцій, які здатні впливати на ендотеліальні клітини, а останні, у відповідь, вивільнюють значні кількості мультимірних форм фактору Віллебранда. Фактор Віллебранда руйнується до фрагментів, які здатні викликати агрегацію тромбоцитів. Тромботичні прояви і зумовлюють клінічну картину захворювання.

Як правило, клінічні прояви ТТП є разовими і лише у 10–30% пацієнтів рецидивують. Рецидиви настають при вагітності, інфекційних хворобах, призначенні лікарських засобів тощо. У незначній кількості хворих ТТП має регулярно рецидивуючий перебіг. Це дозволяє стверджувати, що ТТП є, очевидно, неоднорідним синдромом і поєднує декілька захворювань. Лікувальні заходи, насамперед, плазмаферез, заміщення плазми хворого на збіднену тромбоцитами свіжозаморожену плазму здорових, дають позитивний результат майже у 90% хворих [16, 20, 21].

Гемолітико-уремічний синдром перебігає із вираженою тромбоцитопенією, внутрішньосудинним гемолізом, який виникає внаслідок тромботичної оклюзії судин, супроводжується вираженим ураженням нирок з прогресуючою нирковою недостатністю та стійкою артеріальною гіпертензією. Прояви ураження центральної нервової системи, на відміну від ТТП, відсутні. Іноді простежується спадковий характер захворювання [5].

Вторинні тромбоцитопенії виникають на фоні перебігу низки захворювань. Для диференційно-діагностичного пошуку причини, що зумовила виникнення тромбоцитопенії, лікар повинен упевнитись в її постійному характері, співставити кількісні зміни тромбоцитів з іншими змінами гемограми. Важливе диференційно-діагностичне значення можуть мати цитопенія, лейкоцитоз, відхилення у лейкоцитарній формулі, ШОЕ, біохімічні дослідження, особливо тих параметрів, що характеризують функціональний стан нирок.

Важливим діагностичним методом є стерильна пункція з дослідженням мієлограми. Цей метод дозволяє виявити деякі

варіанти лейкозів, мегалобластних анемії, які можуть дебютувати тромбоцитопенією. Іноді для підтвердження гіпоплазії кісткового мозку необхідно додатково застосовувати трепанобіопсію. Для виявлення патологічних форм слід обов'язково вивчити морфологію тромбоцитів. Можна застосовувати методи визначення антитіл до тромбоцитарних антигенів [4, 6, 9–10, 14, 15, 18].

До захворювань, що супроводжуються вторинними тромбоцитопеніями, належать ті, що викликають коагулопатії споживання [4, 8, 11, 13, 22]. Це інфекційні захворювання, неопластичні процеси, особливо пухлини травного тракту, легень, нирок, лейкози та системні аутоімунні захворювання: системний червоний вовчак, ревматизм, ревматоїдний артрит тощо [1, 2, 7, 8]. В акушерській практиці тромбоцитопенія може бути свідченням передчасного відшарування плаценти, внутрішньо-утробної загибелі плода, його емболії навколоплідними водами [12, 16]. Масивні механічні ушкодження тканин, великі порожнинні операції можуть супроводжуватись тромбоцитопенією. З тромбоцитопенією можуть перебігати онкогематологічні захворювання (лейкози, лімфоми та інші лімфопроліферативні процеси, мієлодиспластичний синдром) [1, 20, 21]. Тромбоцитопенія є одним із гематологічних проявів ВІЛ-інфекції [16].

Тромбоцитопенія може бути наслідком спленомегагалії з явищами гіперспленізму. Тому у разі виявлення тромбоцитопенії важливим є визначення розмірів селезінки, печінки, лімфатичних вузлів. Невелике збільшення селезінки у вигляді доступності при пальпації може бути варіантом норми і спостерігається майже у 10% дітей та 3% дорослих. Частіше спленомегагалія з явищами гіперспленізму спостерігається при цирозах печінки, портальній гіпертензії різного генезу, хворобах накопичення. У селезінці депонується близько 1/3 загальної кількості тромбоцитів, а тому будь-яке її збільшення може супроводжуватись тромбоцитопенією. Дуже часто тромбоцитопенія є ознакою глибокої V_{12} -дефіцитної анемії, інших порушень тромбоцитопоезу [20, 21].

Тромбоцитопенії можуть виникати внаслідок призначення лікарських засобів. Це група ятрогенних вторинних тромбоцитопеній, появи яких завжди передують лікувальні заходи. Деякі медикаменти здатні викликати тромбоцитопенію шляхом пригнічення тромбоцитопоезу в кістковому мозку (цитостатики, антибіотики), інші – саліцилати, сульфаніламиди, альфа-метилдопа, цефалотин, триметоприм тощо здатні ініціювати імунні механізми шляхом утворення комплексів із елементами клітинної оболонки тромбоцитів [5, 6, 10, 12]. Деякі лікарські засоби можуть викликати деструкцію самих тромбоцитів, їхню руйнування і, як наслідок, додатково стимулювати утворення антитіл.

Особливої уваги заслуговують тромбоцитопенії, зумовлені застосуванням гепарину [4, 12, 13]. Є дані, що у близько 10% хворих, які отримували з різних причин внутрішньовенно гепарин, через 1–2 доби виникає тромбоцитопенія. На сьогодні відомо, що гепарини здатні викликати два типи тромбоцитопеній. Перший зумовлений прямою дією гепарину на тромбоцити. Гепарин-індукована тромбоцитопенія виникає в короткі терміни після введення гепарину, іноді через декілька годин, ступінь її вираженості прямо пропорційний зменшенню молекулярної маси гепарину, що застосовувався, та ступеня його сульфатування. Зміни мембран тромбоцитів, що виникають від дії гепарину, порушують їхні агрегаційні властивості. Описаний тип тромбоцитопенії є транзиторним, як правило, швидко проходить, небезпеки для хворого не представляє [16, 21]. Інший (другий) тип тромбоцитопеній, які зумовлені застосуванням гепарину, виникає з 4 до 20-ї доби після застосування гепарину. Максимум вираженості тромбоцитопенії настає на 8–12-у добу. Під час повторних уведень гепарину, внаслідок імунних механізмів, тромбоцитопенія у таких хворих може виникати уже на 1–2-у добу. Механізм цього виду тромбоцитопенії полягає у стимулюванні антитілами до тромбоцитів їхньої

внутрішньосудинної агрегації без посилення фагоцитозу тромбоцитів клітинами системи фагоцитуючих макрофагів.

Від інших імунних тромбоцитопеній дана тромбоцитопенія відрізняється відсутністю геморагічних проявів, оскільки вона є відображенням споживання тромбоцитів у мікротромби, що можуть розростатись до значних розмірів і визначати клініку тромбоцичних явищ. Останні можуть бути причиною летального наслідку, якщо не припинити гепаринотерапію і не вжити відповідних заходів [8, 12, 16].

Анамнез часто допомагає встановити спадковий характер захворювань, які перебігають з тромбоцитопенією. Наявність вад розвитку у близьких родичів обстеженого дає підставу підозрювати спадковий характер тромбоцитопенії.

Спадкові і вроджені тромбоцитопенії:

- синдром Чедіак–Хігаші – тромбоцитопенія у поєднанні із дефектом пігментації волосся, шкіри, сітківки ока;
- ТАР-синдром – тромбоцитопенія, тромбоцитопатія, відсутність радіальної кістки;
- синдром Мая–Хегліна – тромбоцитопенія, гігантські тромбоцити, аномальні гранулоцити із крупними включеннями;
- синдром Бернара–Сулє – тромбоцитопенія, гігантські тромбоцити, дефект глікопротеїду Іb, що визначає адгезію тромбоцитів до фактора Віллебранда.

Значення тромбоцитарного фактора Віллебранда у патогенезі хвороби Віллебранда наразі до кінця не вивчено [8, 16].

Тромбоцитопенія є досить частим гематологічним синдромом у новонароджених. Частота тромбоцитопенії у новонароджених становить майже 25%. У дітей, які народилися хворими, або захворіли у неонатальний період її частота сягає 37%, причому у половині із них тромбоцитопенія супроводжується геморагічними проявами [12, 16, 21]. Основною причиною неонатальної тромбоцитопенії є інфекційно-запальні захворювання (64,8%) та внутрішньоутробні, особливо вірусні, інфекції (7,0%). Генез тромбоцитопенії у новонароджених із внутрішньоутробною інфекцією пов'язують із недостатньою продукцією тромбоцитів кістковим мозком, пригніченням мегакаріоцитарного паростка кровотворення токсинами збудника, гіперсплієнізмом, ДВЗ-синдромом. Характер та вираженість проявів тромбоцитопенії у новонароджених із внутрішньоутробною інфекцією залежать не тільки від виду збудника, а й від терміну гестаційного періоду, на якому інфекційний агент подіяв на плід.

Особливе місце у структурі причин перинатальних тромбоцитопеній посідають також перинатальна гіпоксія (14,0%) та імунні варіанти тромбоцитопеній (6,0%). Для підтвердження діагнозу останніх існують методи виявлення антитромбоцитарних антитіл. Антитромбоцитарні антитіла можуть бути алоїмунної чи аутоїмунної природи. Аутоїмунні антитіла бувають вільно циркулюючими у плазмі крові, фіксованими на аутологічних тромбоцитах і зустрічаються або окремо, або у поєднанні. Однією з причин утворення алоїмунних протитромбоцитарних антитіл є сенсibiлізація матері під час вагітності такими антигенами плода, які у матері відсутні. Такі антитіла не руйнують власні тромбоцити матері, а проникають у циркуляторне русло плода та руйнують його тромбоцити, викликаючи тромбоцитопенію. Частота неонатальної алоїмунної тромбоцитопенії складає 1–2 випадки на 2–4 тис. новонароджених.

Структура неонатальних тромбоцитопеній

Тромбоцитопенії внаслідок:

1. Внутрішньоутробних інфекцій
2. Постнатальних інфекцій
3. Перинатальної гіпоксії
4. Імунних механізмів
 - 4.1. Алоїмунні
 - 4.1.1. несумісність за антигенами НРА-Іа
 - 4.1.2. несумісність за антигенами НРА-5в
 - 4.1.3. наявність антиеритроцитарних антитіл

- 4.1.3.1. анти-А
- 4.1.3.2. анти-В
- 4.1.3.3. анти-Д
- 4.1.4. алоїмунізація за наявності DR3 та DR-52 HLA антигенів II класу
- 4.2. Аутоїмунні
 - 4.2.1. Аутоїмунна тромбоцитопенічна пурпура
- 4.3. Трансімунні
 - 4.3.1. трансплацентарне перенесення антитромбоцитарних антитіл від матері плода
- 4.4. Ізоїмунні
 - 4.4.1. проникнення через плаценту тромбоцитів плода в організм матері
- 4.5. Гаптенів, внаслідок вживання
 - 4.5.1. антибіотиків, сульфаніламідів, барбітуратів, тіазидових діуретиків
 - 4.5.2. гепарину (II тип)
5. Вроджена мегакаріоцитарна гіпоплазія
6. Хромосомні аберації (трисомія 13-ї і 18-ї хромосоми)
7. Спадкові тромбоцитопенії
 - 7.1. синдром Віскотта–Олдрича
 - 7.2. синдром Мея–Хегліна
8. Синдром масивної гемотрансфузії
9. Гемолітична хвороба новонароджених.

Відомо, що у переважній більшості випадків (понад 70%) антитіла спрямовані проти НРА-Іа антигена і утворюються у НРА-Іа негативних жінок. У популяції людей НРА-Іа позитивні – 97,4% і НРА-Іа негативні – 2,6%. Друге місце за частотою утворення посідають антитіла проти антигена НРА-5в, який зустрічається у 20,65% осіб.

Причиною розвитку тромбоцитопенії у новонароджених може бути також наявність протиеритроцитарних антитіл. Така тромбоцитопенія виникає у дітей, яких народжують матері, що сенсibiлізовані проти групових антигенів системи резус. Факт наявності тромбоцитопенії у поєднанні з виявленням аніеритроцитарних антитіл – анти-А, анти-В чи анти-Д може свідчити про спільні антигенні детермінанти на еритроцитах і тромбоцитах у плода, або фіксацію антигенних субстанцій на поверхні тромбоцитів з їхнім наступним руйнуванням.

Стосовно ролі системи HLA у виникненні неонатальних тромбоцитопеній можна сказати, що існують чіткі докази кореляції між алоїмунізацією до НРА-Іа антигенів і наявністю антигенів DR-3 та DR-52 HLA II класу.

Трансімунні неонатальні тромбоцитопенії спостерігають у новонароджених, матері яких хворі на аутоїмунну тромбоцитопенічну пурпуру, системний червоний вовчак тощо. В основі їхнього патогенезу лежить трансплацентарне перенесення материнських антитромбоцитарних антитіл до плода. Ризик виникнення трансімунної неонатальної тромбоцитопенії у таких випадках становить 30–75%.

Іноді виявляють ізоїмунні варіанти тромбоцитопеній. Їхній патогенез схожий на механізм розвитку гемолітичної хвороби у новонароджених, полягає у проникненні через плаценту тромбоцитів плода в організм матері. У результаті несумісності за антигенною структурою відбувається реакція відторгнення на відповідний антиген. У більшості випадків несумісність виникає за системою тромбоцитарних антигенів до PL^{AL} антигену. Деякі дослідники вважають, якщо в анамнезі жінки мало місце народження дитини з ізоїмунною неонатальною тромбоцитопенією, то під час наступної вагітності є потреба у визначенні титру антитіл до тромбоцитарних антигенів. Поява останніх у плазмі крові вагітної і зменшення рівня тромбоцитів у пуповинній крові плода до 30 000 в 1 мм³ вимагає введення щотижня внутрішньопуповинно (під УЗД-контролем) імуноглобуліну в разовій дозі 1 г/кг маси плода.

До імунних тромбоцитопеній належать і гаптенів форми. Гаптеніві тромбоцитопенії у новонароджених можуть виника-

Результати імунологічних досліджень при алоїмунній тромбоцитопенії

Сироватка	Реакція з тромбоцитами		Заключення щодо характеру антитіл
	батька	матері	
Матері	позитивна	негативна	алоїмунний
Дитини	позитивна	негативна	алоїмунний
Батька	негативна	негативна	алоїмунний

Результати імунологічних досліджень при аутоїмунній тромбоцитопенії

Сироватка	Реакція з тромбоцитами		Заклучення щодо характеру антитіл
	батька	матері	
Матері	позитивна	позитивна	аутоїмунний
Дитини	позитивна	позитивна	аутоїмунний
Батька	негативна	позитивна або негативна	аутоїмунний

ти внаслідок застосування матерями у період вагітності антибіотиків, сульфаніламідів, барбітуратів, тіазидових діуретиків тощо [8, 11–13].

Другий тип гепаринової тромбоцитопенії у новонароджених також належить до гаптенових, оскільки у деяких новонароджених утворюються неповні антигепаринові антитіла, що фіксуються на тромбоцитах. Комплекси гепарин–антигепаринове антитіло–тромбоцит спричинюють руйнування останніх, порушують мікроциркуляцію і зменшують коагуляційний потенціал крові.

Діагноз тромбоцитопенії у більшості випадків встановлюють за фактом зменшення кількості тромбоцитів в одиниці об'єму крові. Однак диференційна діагностика різних форм тромбоцитопеній, насамперед імунних від неімунних, базується на підставі виявлення ало- або аутоїмунних антитіл. Для виявлення антитромбоцитарних антитіл застосовують низку методів. Слід зауважити, що три перші методи з сучасних позицій є малочутливими та майже не застосовують, а методи PFIT, ELISA, MAIPA базуються на принципі антиглобулінового тесту у різних варіаціях, є високо чутливими, але поширення їхнього застосування є обмеженим через високу вартість реактивів та обладнання.

Методи виявлення антитромбоцитарних антитіл

1. Тромбоаглотинація.
2. Реакція зв'язування комплементу
3. Прямий та непрямий тести споживання антиглобуліну.
4. Імунофлюоресцентний тест з тромбоцитами (PFIT).
5. Ензимімуносорбентний метод (ELISA).
6. Метод іммобілізації тромбоцитарних антигенів анти-тромбоцитарними моноклональними антитілами (MAIPA).

Для виявлення антитіл до тромбоцитів застосовують, як правило, два різні методи. Найдоступнішими та інформативними є PFIT у поєднанні із ELISA.

Лабораторна діагностика тромбоцитопеній у новонароджених

Діагноз алоїмунної тромбоцитопенії у новонароджених встановлюють на підставі результатів дослідження сироватки матері та дитини по відношенню до тромбоцитів батька та матері. У випадку, коли сироватка матері реагує із тромбоцитами батька і не реагує із власними тромбоцитами, – це свідчить про наявність алоїмунних антитіл. Аналогічна активність з тромбоцитами батька буде виявлятися і в сироватці дитини. З тромбоцитами матері сироватка дитини буде ареактивною. Сироватка батька не буде реагувати ні з тромбоцитами матері, ні з власними, оскільки вона не містить антитіл і є негативним контролем (табл. 1).

Якщо у сироватці наявні аутоїмунні антитіла до тромбоцитів, характер їхньої реактивності значно відрізняється від алоїмунних (табл. 2).

Позитивна реакція сироватки матері з тромбоцитами батька може свідчити про наявність в ній вільноцируючих протитромбоцитарних антитіл. Реактивність сироватки матері по відношенню до власних тромбоцитів свідчить про наявність в ній антитіл аутоїмунного генезу. Реактивність сироватки дитини з тромбоцитами батька і матері переконує в наявності протитромбоцитарних аутоїмунних антитіл. Відсутність реакції між сироваткою батька і його власними тромбоцитами, а також тромбоцитами матері є негативним контролем реакції. Необхідно зауважити, що за наявності фіксованих аутоантитіл на тромбоцитах матері сироватка батька буде давати позитивну реакцію.

Застосування імуносерологічних методів дослідження дозволяє провести чітку диференційну діагностику алоїмунних та аутоїмунних тромбоцитопеній з іншими їхніми різновидами у практичній діяльності, що забезпечує адекватне лікування.

Отже, вторинні тромбоцитопенії – це гематологічна ознака групи різних захворювань, спільним критерієм для яких є зменшення кількості тромбоцитів у периферійній крові на фоні перебігу основного захворювання. Незважаючи на різні патогенетичні механізми виникнення тромбоцитопеній, клінічні прояви для всіх їхніх форм є однаковими, що значною мірою ускладнює проведення диференційного діагнозу.

Лікування тромбоцитопеній

Лікування тромбоцитопеній має бути строго диференційованим, не дивлячись на здавалося б однакові клінічні прояви у вигляді геморагічного синдрому [8, 11, 16]. Перш за все лікар повинен чітко встановити діагноз і до початку призначення лікування виключити факт вторинної тромбоцитопенії. Природно, що за встановлення діагнозу вторинної тромбоцитопенії лікування буде спрямоване на усунення самої причини, яка спричинила тромбоцитопенію, тобто буде проводитись терапія основного захворювання. За вираженості геморагічних проявів лікувальну тактику паралельно проведенню терапії основного захворювання спрямовують на ліквідацію геморагічного синдрому та його наслідків. Госпіталізація показана тим пацієнтам із тромбоцитопенією, у яких клініка супроводжується геморагічними проявами незалежно від ступеня вираженості як тромбоцитопенії так і геморагічного синдрому.

Пацієнтам з рівнем тромбоцитів не менше 30 000 в 1 мм³ без геморагічних проявів госпіталізація не потребується. Практика свідчить, що за функціональної повноцінності тромбоцитів та їхнього рівня не менше 50 000 в 1 мм³ рідко спос-

терігається кровотечу, а за рівнем у межах 10 000 в 1 мм³ кровотечу діагностують у 5% пацієнтів. Тромбоцитопенія менше 10 000 в 1 мм³ ускладнюється кровотечами у 40% пацієнтів.

Лікарська практика щодо тромбоцитопеній має бути наступною:

1. Специфічне лікування не проводять, якщо рівень тромбоцитів понад 50 000 в 1 мм³ і відсутні геморагічні прояви.

2. Специфічне лікування призначають навіть за відсутності геморагічних проявів, якщо кількість тромбоцитів менше 20 000 в 1 мм³.

3. Специфічні заходи лікування призначають у випадках, коли тромбоцитопенія менше 50 000 в 1 мм³, але є додаткові фактори ризику виникнення кровотечі (виразкова хвороба, артеріальна гіпертензія тощо).

4. Лікування призначають при рівні тромбоцитів 20 000–30 000 в 1 мм³ та відсутній симптоматиці геморагічного синдрому, коли умов для проведення екстрених заходів немає або пацієнт неадекватно поводить себе (психічні розлади).

На сьогодні лікування тромбоцитопеній зводиться до внутрішньовенного введення імуноглобуліну, призначення глюкокортикоїдів, комбінування застосування імуноглобуліну та глюкокортикоїдів, введення антирезус-D-сироватки або переливання концентрату тромбоцитів. Інші методи лікування лише у окремих груп пацієнтів мають ефект, а тому представляють тільки теоретичний інтерес і не мають поширення. Розглянемо окремо названі методи лікування [16, 20, 21].

1. *Довенне введення імуноглобуліну.* На сьогодні світовий досвід щодо ведення пацієнтів із тромбоцитопеніями свідчить, що довенне введення імуноглобуліну сприяє підвищенню кількості тромбоцитів у 75% пацієнтів, причому у половині із них – до нормальних значень. На жаль, даний ефект короткотривалий, триває 3–4 тиж, а потім рівень тромбоцитів знижується до початкового. У 30% пацієнтів, що отримували внутрішньовенно імуноглобулін, виникає резистентність до цього препарату. Пропонуються різні тактики застосування імуноглобуліну. Деякі автори рекомендують вводити імуноглобулін щоденно протягом 5 днів у дозі 0,4 г на 1 кг маси тіла, інші – 1 г/кг протягом двох днів. Відомі дані про те, що одночасне внутрішньовенне введення імуноглобуліну у дозі 0,8 г/кг дає аналогічні результати як і наведені вище схеми.

Внутрішньовенне введення імуноглобуліну пацієнтам з важкими кровотечами, що загрожують життю, є першочерговим заходом. Це дає змогу підвищити рівень тромбоцитів значно швидше, ніж при застосуванні глюкокортикоїдів. Застосування імуноглобулінів може супроводжуватись низкою побічних ефектів, насамперед, головним болем, підвищенням температури, нудотою, алергічними реакціями тощо.

2. *Глюкокортикоїди.* Переважна більшість пацієнтів із тромбоцитопеніями відповідає на даний вид терапії швидким ростом кількості тромбоцитів. Важливо знати, що на сьогодні не існує чітких критеріїв обґрунтування тієї чи іншої дози глюкокортикоїдів при цих станах. Ефективність дози визначають емпірично. Початкова лікувальна доза, як правило, становить 40–100 мг/добу преднізолону, який призначають рівними дозами кожні 6 год. Застосування інших глюкокортикоїдів при лікуванні тромбоцитопеній не продемонструвало переваг порівняно із преднізолоном. При внутрішньовенному введенні глюкокортикоїдів перевагу надають гідрокортизону, який вводять у дозі 200–300 мг/добу. Лікування проводять 3–4 тиж до досягнення ремісії. Ремісією вважають стан, коли одночасно із припиненням кровотечі відмічають стійке збільшення кількості тромбоцитів (повна ремісія), або коли припинення кровотечі не супроводжується стійким помітним збільшенням числа тромбоцитів (неповна ремісія). Після досягнення ремісії дозу преднізолону можна поступово редукувати по 5 мг/добу до рівня 30–40 мг/добу, а потім щотижня на 2,5–5 мг. На жаль, після відміни глюкокортикоїдів, у половини хворих рівень тромбо-

цитів не зберігається. Застосування глюкокортикоїдів супроводжується виникненням низки ускладнень: зміни психіки, остеопорозом, формуванням катаракти, утворенням стероїдних виразок у травному тракті, явищами кушингоїдності тощо [12, 21].

3. *Терапія антирезус-D-сироваткою.* Цей спосіб лікування тромбоцитопеній базується на введенні в організм резус-позитивного пацієнта антитіл до резус-D-фактора. Це супроводжується активізацією еритроцитів і посиленою їхньою секвестрацією у системі фагоцитуючих макрофагів. Оскільки секвестрація тромбоцитів здійснюється тією самою системою, то дане лікування забезпечує збереження у циркуляторному руслі тромбоцитів, і навіть, підвищення їхньої кількості. Ускладненням даного виду лікування є імунний гемолиз, що супроводжується падінням концентрації гемоглобіну у 4–24% пацієнтів. Переконливих підстав для широкого застосування цього методу лікування тромбоцитопеній немає.

4. *Спленектомія.* Як метод лікування тромбоцитопенії спленектомія показана:

– за відсутності ефекту від наведених раніше методів та рівні тромбоцитів менше 10 000 в 1 мм³;

– за відсутності тенденції до нормалізації тромбоцитопенії з рівнем тромбоцитів менше 30 000 в 1 мм³ протягом 3 міс, не дивлячись на активне лікування;

– за відсутності лікувального ефекту у пацієнтів з геморагічним синдромом, який можна ліквідувати лише постійними трансфузіями концентрату тромбоцитів.

У всіх інших випадках та як перший захід лікування тромбоцитопенії спленектомія не показана.

5. *Переливання концентрату тромбоцитів (КТ).* Замість терапії тромбоцитами застосовують у випадках, коли є прояви геморагічного синдрому, зумовлені недостатньою кількістю тромбоцитів або порушенням їхньої функціональної здатності [17]. За екстреними показаннями тромбоцити можуть переливатись пацієнтам із тромбоцитопенією, якщо є поява геморагій на верхній половині тулуба, обличчі, кон'юнктиві і на очному дні, локальних кровотеч травного тракту, матки, сечовидільної системи, носоглотки тощо. Значне зменшення кількості тромбоцитів (менше 10 000 в 1 мм³) є прямим показанням для трансфузії тромбоцитів.

Окрім показника тромбоцитів, показанням для переливання КТ є збільшення показника часу кровотечі, якщо він подвоюється відносно норми. Переливання КТзначають у разі нейрохірургічних операцій на головному мозку, коли існує небезпека виникнення кровотечі через посилений кровотік та нізку структуру мозкової тканини. Бажано, щоб рівень тромбоцитів у цьому випадку був забезпечений на рівні не менше 100 000 в 1 мм³. При рівні тромбоцитів менше 20 000 в 1 мм³ у поєднанні з геморагічними проявами: петехіальними висипами, синцями на кінцівках і тулубі, спонтанних періодичних кровотечах із рота або носоглотки, за необхідності катетеризації сечового міхура, проведенні люмбальної пункції, екстракції зубів, оперативному лікуванні флегмон і абсцесів, лапароскопії, пункційній біопсії органів, катетеризації магістральних судин є показанням переливання тромбоцитів [12, 17].

Переливання тромбоцитів не показано при імунних тромбоцитопеніях, які супроводжуються посиленням руйнування тромбоцитів та при тромбоцитарній тромбоцитопенійній пурпурі.

Слід зазначити, що конкретні показання для переливання тромбоцитів встановлює та обґрунтовує лікуючий лікар на підставі аналізу причин тромбоцитопенії, динаміки клінічної картини та ступеня вираженості тромбоцитопенії. Клінічний ефект замісної терапії переливанням тромбоцитів при геморагічних синдромах залежить як від кількості перелитих тромбоцитів, так і від їхньої функціональної повноцінності.

Стандартною терапевтичною дозою тромбоцитів для переливання вважають таку, яка містить 4,0–5,0×10¹¹ донорських тромбоцитів. Наголошуємо, що для кожного конкретного хво-

рого необхідну кількість тромбоцитів підраховують та підбирають індивідуально.

Для забезпечення гемостатичного ефекту кількість необхідних для переливання тромбоцитів вираховують математичним шляхом. Існує декілька способів таких підрахунків. Кількість тромбоцитів для переливання повинна складати:

- від 0,7 до $1,0 \times 10^{11}$ на кожний літр об'єму циркулюючої крові хворого;
- $0,5\text{--}0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитів на кожні 10 кг маси тіла;
- $2,0\text{--}2,5 \times 10^{11}$ тромбоцитів на 1 м^2 поверхні реципієнта [12, 16, 17, 20, 21].

Таким чином, для реципієнта з об'ємом циркулюючої крові 5,0 л необхідно перелити від $3,5$ до $5,0 \times 10^{11}$ тромбоцитів. Для хворого з масою тіла 70 кг кількість тромбоцитів для переливання повинна складати від $3,5$ до $4,9 \times 10^{11}$, а для пацієнта із поверхнею тіла $1,7 \text{ м}^2$ – $3,4\text{--}4,25 \times 10^{11}$ тромбоцитів. Вважають, що така кількість перелитих тромбоцитів є достатньою, якщо стан пацієнта із тромбоцитопенією не супроводжується септосептицею, інфекційними ускладненнями з пропасницею, сепсисом, ДВЗ-синдромом, масивними кровотечами. За таких ситуацій кількість тромбоцитів для переливання повинна бути збільшена на 40–80% щодо стандартної терапевтичної дози.

Клінічними критеріями ефективності трансфузії тромбоцитів є припинення кровотечі і відсутність свіжих крововиливів на шкірі та видимих слизових оболонках. Лабораторними ознаками ефективності трансфузії тромбоцитів є збільшення

кількості тромбоцитів у реципієнта через 1 год не менше, ніж на $50,0\text{--}60,0 \times 10^9/\text{л}$, їхній підвищений рівень у периферійній крові через 24 год, наявність ознак позитивної корекції кровотечі через 1 год та утримання результату через 24 год. Оптимальним режимом переливання тромбоцитів є такий, за якого тривалість кровотечі нормалізується, а кількість тромбоцитів у периферійній крові хворого становить понад 40 000 в 1 мм^3 .

Американська асоціація банків крові (ААВВ) дає наступне визначення концентрату тромбоцитів: «Концентрат тромбоцитів, приготований із однієї дози консервованої крові, містить не менше 55×10^9 тромбоцитів до кінця терміну зберігання. Таку кількість та рН понад 6,0 повинні містити 75% тестованих доз. Кожна доза повинна дати приріст тромбоцитів після трансфузії приблизно на $5\text{--}10 \times 10^9$ у пацієнта з тромбоцитопенією з масою тіла 75 кг».

Ускладнення, пов'язані з переливанням тромбоцитів, головним чином залежать від способу та методу отримання тромбоцитів, сумісності крові донора і реципієнта, дотримання оптимальних умов та термінів зберігання, наявності у трансфузійному середовищі тромбоцитів інших клітин. На жаль, від 40% до 80% хворих, що отримували повторні переливання тромбоцитів набувають імунізації до тромбоцитів, що знижує ефективність наступних їхніх вливань [17].

Отже, тромбоцитопенічний синдром є актуальною проблемою сучасної медицини і представляє значні труднощі як у плані проведення диференційної діагностики причини, що його зумовила, так і лікування.

Тромбоцитопения как дифференциально-диагностическая проблема в клинической практике С.В. Выдыборец

В статье представлены этиология, патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение основных видов тромбоцитопений. Особое внимание уделено их лабораторной диагностике.

Ключевые слова: тромбоцитопения, дифференциальная диагностика, лечение.

Thrombocytopenia as a differential diagnostic problem in clinical practice S. V. Vydyborets

The modern sidhts on etiology, pathogeneses, diagnosis, differential diagnosis and treatment of the thrombocytopenia are described. The special attention was paid to their laboratory diagnosis.

Key words: thrombocytopenia, differential diagnosis, treatment.

Сведения об авторе

Выдыборец Станислав Владимирович – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-65.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Casciato D. A. (ed.) (2004) Manual of clinical oncology. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokio: Lippincott Williams & Wilkins A Wolters Kluwer Company. – 1039 p.
2. Dement'eva I. I., Charnaja M. A., Morozov Yu. A. (2011) Patologija sistemy gemostaza; rukovodstvo. Moskva: izdatel'stvo "GEOTAR-Medija", 288 p.
3. Demina I., Zharkov P., Pantelev M. (2015) Usage of the investigation method of plateles functional activity in children with hemorrhagic syndrome. Hematologija. Transfuziologija. Vostochnaja Evropa, no. 1 (01), pp. 157–164.
4. George J. N. (2000) Platelets. Lancet, vol. 355, pp. 1531 Ускладнення, пов'язані з переливанням тромбоцитів 1539.
5. Guseva S. A., Bessmel'zev S. S., Shilova E. R., Goncharov Ya. P. (2014) Sindromnaja diagnostika gematologicheskikh zabolevanij. Kyiv: Logos, 432 p.
6. Hauben M., Younus M. (2006) Rosiglitazone-induced immune thrombocytopenia. Platelets, vol. 17, no. 8, pp. 591–593.
7. Kamyshnikov V. S. (ed.) (2011) Gemostaziologija v klinicheskijj praktike: uchebnoje posobie. Minsk: Adukazija i vyhavanije, 320 p.
8. Korkushko O. V., Lishnevskaja V. Yu. (2011) Trombozity: fiziologija, morfologija, vozrastnye i patologicheskie osobennosti, antitrombozitaraja terapija. Kyiv: Medkniga, 240 p.
9. Lassila R. (2016) Platelet function tests in bleeding disorders. Semin. Tromb. Hemost., vol. 42, no. 3, pp. 185–190.
10. Liu X., Huang T., Sabud M. A. (2006) Rosiglitazone-induced immune thrombocytopenia. Platelets, vol. 17, no. 2, pp. 143–148.
11. Mazurov A. V. (2011) Fiziologija i patologija trombozitiv. Moskva: Littera, 480 p.
12. Michelson A. D. (ed.) (2007) Platelets, second edition. Amsterdam, Boston, Heidelberg et al.: Academic Press, Elsevier Inc., 1458 p.
13. Pantelev M., Sveshnikova A. (2014) Trombocyt i gemostaz [Platelets and hemostasis]. Onkogematologija, no. 2, pp. 65–73.
14. Polokhov D., Pantelev M. (2016) Modern approaches in the laboratory diagnostics of platelet-dependent hemostasis. Hematologija. Transfuziologija. Vostochnaja Evropa, vol. 2, no. 2, pp. 270–290.
15. Ramstrom S., Sodergren A., Tynngard N., Lindhal T. (2016) Platelet function determined by flow cytometry: new perspectives? Semin. Tromb. Hemost., vol. 42, no. 3, pp. 268–281.
16. Rukavitsyn O. A. (ed.) (2015) Gematologija: nazional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media, 776 p.
17. Rumyantsev A., Madzaev S., Filina N., Mar'jasova E., Protopopova E., Mochkin N., Kutefa E., Davydova L., Gubanova M., Kopchenko T., Sultanbaev U., Tankaeva Kh., Sherstnev F., Zhiburt E. (2015) Platelet transfusion effectiveness. Hematologija. Transfuziologija. Vostochnaja Evropa, no. 2 (02), pp. 16–24.
18. Sergienko L. I. (2015) Osobennosti laboratornyh metodov podscheta trombozitiv [Features of platelet count laboratory methods]. Laboratornaja diagnostika. Vostochnaja Evropa, no. 2 (14), pp. 119–125.
19. White J. G., Kumar A., Hogan M. J. (2006) Gray Platelet Syndrome in Somali family. Platelets, vol. 17, no. 8, pp. 519–527.
20. Volkova M. A. (Ed.) (2007) Clinical oncohematology. A manual for the physician. 2nd edition, updated. Moskva: Meditsina Publishers, 1120 p.
21. Vydyborets S.V., Moroz G.I., Gaidukova S.M., Sergienko O.V., Popovich Yu.Yu. (2012) Osnovy klinicheskijj gemostaziologii [Basic of clinical Hemostasiology]/ Kyiv: NMAPO imeni P. L. Shupika, 192 p.
22. Zandecki M., Genevieve F., Gerard J., Godon A. (2007) Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I: platelets. Int. J. Lab. Hematol., vol. 29, no. 1, pp. 4–20.

Статья поступила в редакцию 29.03.17