

Клинические рекомендации по диагностике и лечению тромбоцитопатий.

Авторы - Кумскова М.А., Зозуля Н.И., Копылов К.Г.

Классификация по МКБ – 69.1 – качественный дефект тромбоцитов

Тромбоцитопатия – нарушение системы гемостаза, в основе которого лежат качественный дефект и дисфункция тромбоцитов.

Классификация

Тромбоцитопатии характеризуются развитием спонтанных и посттравматических кожно-слизистых кровотечений. Распознавание и дифференциация тромбоцитопатий основывается на выявлении кровоточивости микроциркуляторного типа с нарушением функциональных свойств, морфологии и биохимических характеристик тромбоцитов. На базе этих проявлений строится современная классификация тромбоцитопатий, которые подразделяются на две большие группы – наследственные и приобретенные.

А. Наследственные формы тромбоцитопатий

Основные патогенетические группы:

1. Связанные с мембранными аномалиями (синдром Бернара-Сулье, Скотт синдром, псевдоблезнь Виллебранда, тромбастения Гланцмана и др.)
2. Связанные с внутриклеточными аномалиями
 - а) болезни недостаточности пула хранения – дефицит плотных и альфа-гранул (болезнь Германского-Пудлака, ТАР-синдром, синдром серых тромбоцитов, синдром Чедиака-Хигаси, синдром Грисцелли, дефицит плотных гранул и др.)
 - б) нарушение реакции высвобождения гранул и их компонентов (дефект циклооксигеназы, тромбоксан-синтетазы, липоксигеназы и др.)
3. Смешанные тромбоцитарные нарушения (синдромы Мея-Хегглина, Вискотта-Олдрича и др.)
4. Дисфункция тромбоцитов плазменного генеза и при сосудистых дисплазиях (болезнь Виллебранда, болезнь Элерса-Данло и др.)

Функционально-морфологические формы:

1. Нарушение адгезии тромбоцитов
 - синдром Бернара-Сулье (дефицит или дефект комплекса GPIIb-IX-V)
 - болезнь Виллебранда (дефицит или дефект vWF)
2. Нарушение агрегации тромбоцитов
 - тромбастения Гланцмана (дефицит или дефект GPIIb-IIIa)
 - наследственная афибриногенемия (дефицит или дефект α IIb β 3, фибриногена)
3. Нарушение высвобождения и дефицит гранул
 - Дефицит пула хранения α -гранул (синдром серых тромбоцитов, APC-синдром, Квебекский тромбоцитарный синдром, синдром Пари-Труссо)

δ-гранул (дефицит плотных гранул, болезнь Германского-Пудлака, синдром Чедиака-Хигаси, ТАР-синдром)

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

4. Нарушение формирования и дефицит сигнальных путей

- Дефекты рецепторов агонистов: тромбоксана A_2 , коллагена, АДФ, эpineфрина
- Дефект активации G-протеина: дефицит $G_{\alpha q}$, аномалия $G_{\alpha s}$, дефицит $G_{\alpha i}1$
- Дефект метаболизма фосфатидилинозитола – дефицит фосфолипазы C-2
- Дефект мобилизации кальция
- Дефект фосфорилирования плекстрина – дефицит протеинкиназы-C
- Нарушение обмена арахидоновой кислоты и тромбоксана
 - нарушение высвобождения арахидоновой кислоты
 - дефицит циклооксигеназы
 - дефицит тромбоксансинтетазы
- Аномалии элементов цитоскелета - синдром Вискотта-Олдрича
- Нарушение взаимодействия тромбоцит-фактор свертывания (дефект фосфолипидов мембраны) – синдром Скотта
- Сочетанные врожденные нарушения – аномалия Мея-Хегглина, болезнь Дауна, синдром мезенхимальной дисплазии, ТАР-синдром

Тромбоцитопатии, сопровождающиеся тромбоцитопенией

1. Малые размеры тромбоцитов – синдром Вискотта-Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения.
2. Нормальные размеры – врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, ТАР-синдром, амегакариоцитарная тромбоцитопения с врожденным радиоульнарным синостозом, аутосомно-доминантная тромбоцитопения, семейная тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию острого миелоидного лейкоза.
3. Крупные тромбоциты – синдром Бернара-Сулье, синдром Ди Джорджи, тромбоцитарный тип болезни Виллебранда, синдром серых тромбоцитов, APC-синдром, группа синдромов MYH9, X-сцепленная тромбоцитопения с талассемией, синдром Пари-Труссо, Средиземноморская макроцитопатическая тромбоцитопения, дизэритропоэтическая анемия с тромбоцитопенией.

Б. Приобретенные (симптоматические) тромбоцитопатии.

1. При гемобластозах
 - дизагрегационные гипорегенераторные;
 - формы потребления (при развитии ДВС-синдрома);
 - смешанного типа.
2. При миелопролиферативных заболеваниях и эссенциальной тромбоцитемии.
3. При витамин B12-дефицитной анемии.

4. При уремии (нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, реже - ретракции сгустка).
5. При миеломной болезни, болезни Вальденстрема, гаммапатиях (блокаде тромбоцитов макро- и парапротеинами).
6. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени (нарушения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов вследствие метаболических нарушений, секвестрация тромбоцитов в портальной системе, потребление кровяных пластинок при развитии ДВС-синдрома).
7. При цинге (нарушение взаимодействия с эндотелием и АДФ-агрегацией).
8. При гормональных нарушениях – гипоэстрогении, гипотиреозах.
9. Лекарственные и токсигенные формы (при лечении аспирином и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками - карбенциллином, пенициллином; транквилизаторами, нитрофуранами, цитостатиками и др.).
10. При лучевой болезни.
11. При массивных гемотрансфузиях и инфузиях реополиглокина.
12. При больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

Клиническая картина

Клиническая картина зависит от качественных и количественных дефектов тромбоцитов – тяжесть геморрагического синдрома может значительно варьироваться. При легкой кровоточивости может отмечаться склонность к синяковости при малых и незначительных травмах, на месте сдавливания резинкой; периодические необильные носовые кровотечения, семейные длительные менструации у женщин и др. В случае развития массивного геморрагического синдрома могут развиваться кровопотери, угрожающие жизни ребенка.

Алгоритм диагностики

Диагностика тромбоцитопатий имеет свои сложности. Очень часто тромбоцитопатии маскируются носовыми кровотечениями, меноррагиями и другими кровотечениями слизистых. Поэтому при наличии в анамнезе кровотечений по микроциркуляторному типу необходимо проводить подробный сбор анамнеза и соответствующие диагностические исследования (схема 1).

Первым звеном диагностики является подробный сбор анамнеза больного. Обязательным является составление родословной с тщательным сбором сведений о минимальной кровоточивости у родственников. Важными вопросами являются: первый эпизод кровотечения, наличие кровотечения при прорезывании/смене или экстракции зубов; проводилась ли тонзилэктомия, были ли осложнения в виде длительного кровотечения; кровоточивость десен при чистке зубов; наличие носовых кровотечений, если да, то когда появляются/частота/длительность; объем менструации у девочек пубертатного возраста; проводились ли оперативные вмешательства, были ли геморрагические осложнения?

При наличии клинических признаков тромбоцитопатий вторым звеном диагностики является общий анализ крови и подсчет тромбоцитов в ручном режиме в мазке. При тромбоцитопатиях общий анализ крови может не иметь отклонений от нормы. Однако, при изменении размеров тромбоцитов автоматический анализатор может не зафиксировать фактическое их количество, поэтому важно проводить подсчет в ручном режиме с последующей окраской мазков крови по Романовскому-Гимзе. Морфологический анализ тромбоцитов позволит получить дополнительную информацию касательно количества и размеров тромбоцитов, наличия их конгломератов и другие особенности: отсутствие альфа-гранул и общая серая окраска тромбоцитов указывает на болезнь серых тромбоцитов, при включениях в лейкоциты – болезни, обусловленные мутацией гена MYH9, аномалии морфологии эритроцитов могут свидетельствовать о болезнях, связанных с мутацией гена GATA-1. При обнаружении в мазке конгломератов тромбоцитов необходимо провести дифференциальную диагностику с дефектом забора крови. Псевдотромбоцитопения может быть следствием склеивания тромбоцитов в пробирке с ЭДТА. Это легко подтвердить, если сделать повторный забор крови в пробирку с цитратом.

Исследование функциональных нарушений тромбоцитов.

Несмотря на то, что на сегодняшний день было проведено относительно небольшое количество сравнительных исследований агрегации тромбоцитов у взрослых и детей, на основании имеющихся данных мы можем сделать вывод, что различия в агрегации имеется только у детей до 1го года жизни. Дети с 1го года и до 18 лет не имеют специфических возрастных норм как внутри группы, так в сравнении со взрослыми.

Скрининговыми тестами, указывающими на нарушение тромбоцитарного звена гемостаза, являются удлинение времени капиллярного кровотечения (пробы Дьюка, Айви) и PFA-100 (автоматический анализатор функции тромбоцитов).

Диагностика болезни Виллебранда. На начальном этапе диагностики, в случае отсутствия специфической картины заболевания и семейного анамнеза, достаточно сложно верифицировать болезнь Виллебранда и наследственную тромбоцитопатию. С целью исключения болезни Виллебранда необходимо провести исследования фактора Виллебранда (vWF) – качественную и количественную оценку (кофакторная активность (vWF:RCo), антиген (vWF:Ag), анализ мультимеров фактора Виллебранда). Кроме того, болезнь Виллебранда типа 2В должна рассматриваться как возможный диагноз у пациентов с тромбоцитопенией. Однако диагноз болезни Виллебранда не исключает наличие тромбоцитопатии. По литературным данным 11,5% болезни Виллебранда имеет сочетанное течение с псевдобользнью Виллебранда.

Оценка функции тромбоцитов. «Золотым стандартом» оценки функциональной активности тромбоцитов был признан метод оптической агрегометрии (light transmission aggregometry – LTA). Метод основан на оценке фотометром светопропускающей способности (% агрегации) цитратной богатой тромбоцитами плазмы при добавлении в нее агониста агрегации (АДФ, эпинефрин, коллаген, арахидоновая кислота, тромбоксан). Агглютинация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином, который активизирует связывание vWF с GpIb-IX-V, также измеряется с помощью LTA. В идеале, для подтверждения нарушения агрегации тромбоцитов исследование должно быть проведено, как минимум, один раз. Кроме того, при проведении оценки функциональной активности тромбоцитов необходимо собрать подробный анамнез о приеме медикаментозных и гомеопатических препаратах, которые могут влиять на результаты анализов.

На сегодняшний день у ряда тромбоцитопатий существует специфическая картина нарушения агрегаций, которая помогает врачу поставить соответствующий диагноз (табл. 1).

Табл.1 Нарушение агрегации тромбоцитов в соответствии с типом тромбоцитопатии.

| Диагноз | Нарушение агрегации | Дополнительные признаки, исследования |
|--|--|--|
| Болезнь Бернара-Сулье | Отсутствие ответа на ристоцетин | Макротромбоцитопения. Исключить болезнь Виллебранда. Исследование количества GpIb в проточной цитометрии. |
| Болезнь Виллебранда тип 2В, псевдоблезнь Виллебранда | Повышение агглютинации с низкой концентрацией ристоцетина | Тромбоцитопения, возможно наличие склеивания тромбоцитов. Исследования vWF. |
| Тромбастения Гланцмана | Отсутствие ответа на все агонисты, кроме ристоцетина | Проточная цитометрия – исследование количества α IIb β 3 |
| Аспириноподобный синдром | Отсутствие ответа на арахидоновую кислоту при нормальном ответе на U46619, понижения ответа с низкой концентрацией коллагена | В анамнезе наличие ингибитора к COX-1 |
| Дефект секреции, дефект δ -гранул | Наличие сниженного ответа к нескольким агонистам: АДФ, коллаген, эпинефрин | Электронная микроскопия или проточная цитометрия для оценки плотных гранул |
| Дефект рецепторов АДФ | Снижение или отсутствие ответа на АДФ | В анамнезе наличие ингибиторов АДФ. Проточная цитометрия для оценки количества P2Y ₁₂ . |
| Синдром серых тромбоцитов | Понижение ответа на активацию тромбином и/или коллагеном | Макротромбоцитопения. Наличие серых тромбоцитов (морфология тромбоцитов). Проточная цитометрия для оценки альфа-гранул |

Изолированное повышение агрегации под действием низких концентраций ристоцетина (0,5 мг/мл) является показателем наличия болезни Виллебранда тип 2В или псевдоблезни Виллебранда. Это может сопровождаться наличием тромбоцитопении и присутствием слипшихся тромбоцитов в мазке. С целью дифференциации этих двух заболеваний необходимо провести дополнительные исследования мультимеров фактора Виллебранда, проведение генетического анализа. В случае псевдоблезни Виллебранда у пациента будут полностью отсутствовать высокомолекулярные мультимеры vWF, а также будет обнаружена мутация в гене GpIba, расположенном на хромосоме 17.

Отсутствие ответа агрегации ко всем агонистам при сохранении нормального ответа с ристоцетином указывает на тромбастению Гланцмана. Этот диагноз может быть подтвержден проточной цитометрией – количественной оценкой рецептора мембраны тромбоцитов α IIb β 3. Различают два типа тромбастении Гланцмана: при I типе нарушено взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном и накопление его в α -гранулах, при II типе данные нарушения отсутствуют. Значительно пониженный ответ

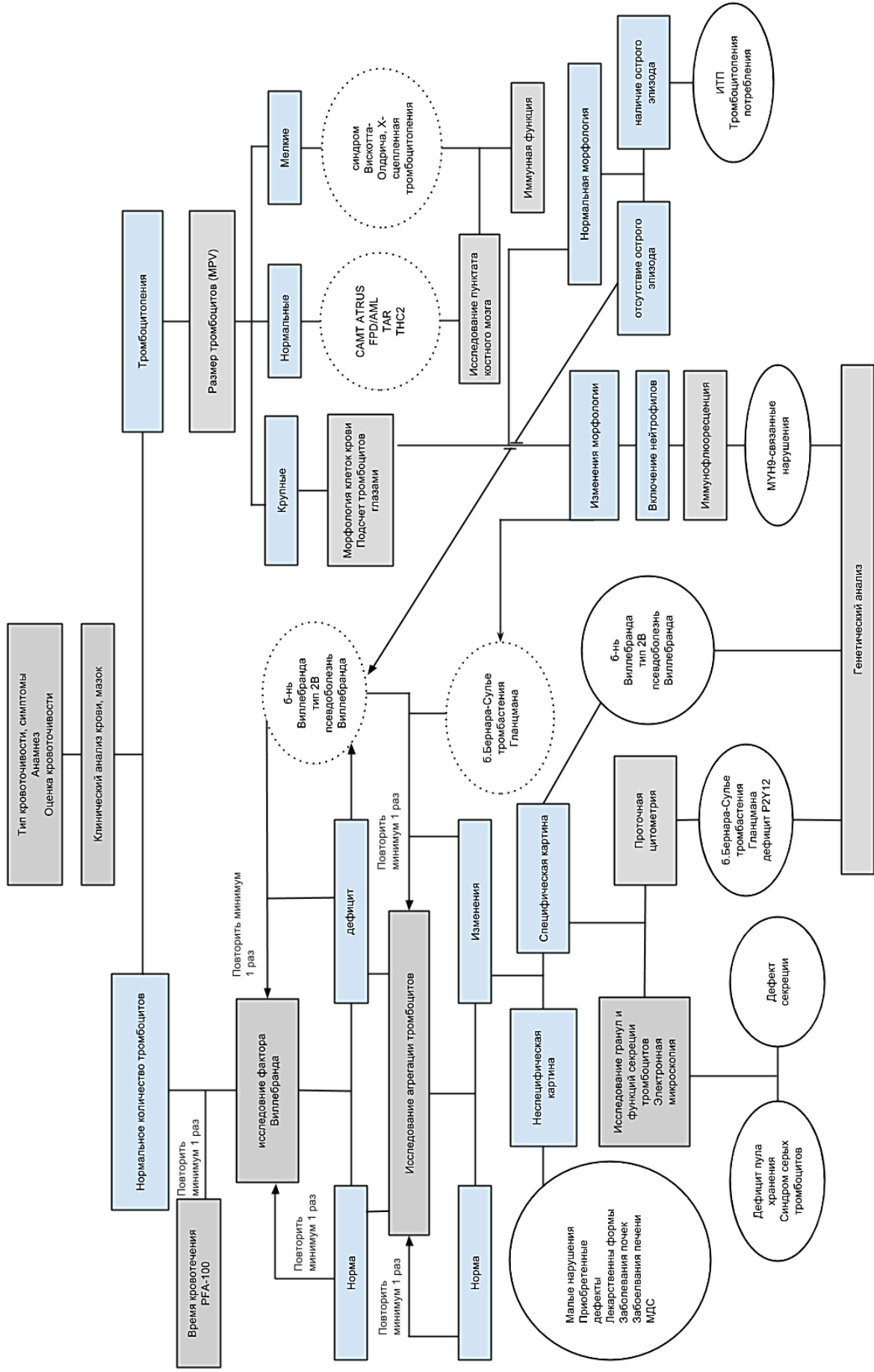
на все концентрации АДФ указывает на наличие дефекта АДФ-рецепторов P2Y₁₂. С целью верификации нарушения мембранных рецепторов необходимо провести генетический анализ генов ITGA2B, ATGB3 для тромбастении Гланцмана и P2RY12 для дефекта АДФ-рецепторов P2Y₁₂.

Понижение второй волны агрегации под действием АДФ и эпинефрина и понижение агрегации с коллагеном может указывать на дефицит пула хранения. С целью подтверждения дефицита плотных гранул необходимо провести электронную микроскопию мазка или цитометрический анализ. На сегодняшний день существует незначительный набор генетических маркеров для данной нозологии. С помощью генетического анализа можно верифицировать болезнь Германского-Пудлака и синдром Чедиака-Хигаси.

Диагностика тромбоцитопении. В случае наличия у пациента в общем анализе крови тромбоцитопении, необходимо оценить размер тромбоцитов (Схема 1). Данная классификация основывается на оценке MPV (mean platelet volume) — среднее значение объема измеренных тромбоцитов, которое измеряется современными гематологическими анализаторами (распределение тромбоцитов по объему). Кроме того, размер тромбоцитов подтверждается при исследовании морфологии тромбоцитов в мазке. Выделяю макро-, нормо- и микротромбоцитопению. Анамнез заболевания позволяет дифференцировать приобретенный и наследственный характер тромбоцитопении. У детей тромбоцитопении чаще являются приобретенными. Дебют заболевания, семейный анамнез, результаты предыдущих анализов крови также позволяют определить характер возникновения тромбоцитопении. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний имеет значимую роль в постановке диагноза: скелетные аномалии (ТАР-синдром), иммунодефицит (синдром Вискотта-Олдрича), болезни почек и потеря слуха (болезни, обусловленные мутацией гена MYH9). Многие тромбоцитопении ассоциированы с нарушением функций тромбоцитов.

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

Схема 1. Алгоритм исследования функциональных нарушений тромбоцитов



Комментарии к схеме.
 Необходимые исследования - более темные секции, потенциальные результаты исследования указаны в более светлых ячейках. Круги и пунктирные круги содержат диагнозы и предположительные диагнозы, соответственно.
 SAMT - врожденная амегакариотарная тромбоцитопения, ATRUS - амегакариотарная тромбоцитопения с врожденным радиоульнарным синцитозом, FPD/AML - семейная тромбоцитопения с предрасположенностью к развитию остроо миелоидного лейкоза, TAR - TAR-синдром, THCS2 - аутоосно-доминантная тромбоцитопения.

и экзема. Существует более лёгкая форма течения заболевания - X-сцепленная тромбоцитопения. Заболевание характеризуется отсутствием выраженных признаков иммунодефицита и экземы. С целью верификации диагноза данной группе больных необходимо проводить пункцию костного мозга и анализ миелограммы. В миелограмме при СВО отмечается нормальное количество неизмененных мегакариоцитов. Иммунологические дефекты у больных СВО являются результатом нарушения гомеостаза лимфоцитов, который проявляется в резком снижении пропорции Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. При исследовании функциональных нарушений тромбоцитов у больных с СВО обнаруживается повышенная экспрессия фосфатидилсерина и образование микрочастиц в ответ на стимул. Вероятным механизмом развития тромбоцитопении является повышенное удаление тромбоцитов, экспрессирующих фосфатидилсерин, макрофагами селезенки. Для подтверждения диагноза СВО и X-сцепленной тромбоцитопении необходимо провести анализ экспрессии белка и определение мутации гена WASP.

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

Макротромбоцитопения у детей чаще имеет приобретенный характер. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является основной причиной развития геморрагического синдрома у детей в результате деструкция тромбоцитов вследствие образования антител к их мембранным антигенам. У большинства таких больных эпизоды кровотечения носят острый характер. Кроме того, приобретенная тромбоцитопения может быть обусловлена приемом лекарственных средств, инфекционными процессами, воспалением. Однако в случае, если у детей с диагнозом ИТП тромбоцитопения оказывается рефрактерной к проводимой терапии и/или если в семье есть тромбоцитопения в анамнезе - необходимо заподозрить наличие наследственной тромбоцитопении. В случае наличия хронической тромбоцитопении и крупных тромбоцитов в мазке в первую очередь необходимо обследовать на наличие

болезни Виллебранда тип 2В, особенно если обнаруживаются склеенные между собой тромбоциты (псевдобольная Виллебранда). Исследование фактора Виллебранда и агрегации тромбоцитов поможет установить этот диагноз (см. выше). Пониженное соотношение $vWF:RCo/vWF:Ag$, изолированная агглютинация тромбоцитов с низкой концентрацией ристоцетина указывает на наличие болезни Виллебранда тип 2В или псевдобольная Виллебранда.

Наличие в гранулоцитах и моноцитах больших базофильных включений (телец Деле) в мазке крови при окраске по Романовскому-Гимзе является маркером группы синдромов МҮН9. В данную группу синдромов входят аномалия Мея-Хегглина, синдромы Фехтнер, Эпштейна, Себастьяна. В основе патологии лежит мутация гена МҮН9, кодирующего тяжелую цепь немышечного миозина IIА (NMMHC-IIА). Тромбоцитопения сопровождается поражением почек (нефрит), нейро-сенсорной тугоухостью и катарактой, но наличие данных патологий не является обязательным, особенно у детей. Обнаружение агрегатов NMMHC-IIА в нейтрофилах методом иммунофлюоресценции подтверждает диагноз данной группы синдромов. С целью определения конкретной мутации рекомендуется проведение генетического анализа.

Обнаружение в мазке больших бледных тромбоцитов, подтвержденных посредством электронной микроскопии, указывает на синдром серых тромбоцитов (дефицит альфа-гранул). Нарушение функции тромбоцитов проявляется в снижении агрегации с коллагеном и/или с тромбином. Последние исследования показали, что данная патология связана с мутацией в хромосоме 3p21.1-3p22.1, на сегодняшний день выявлены мутации в генах AR-GPS (4-Mb интервал хромосомы) и *NBEAL2*. Болезнь серых тромбоцитов часто сопровождается наличием спленомегалии, вторичного миелофиброза, повышением уровня витамина В₁₂ в плазме крови. В пунктате костного мозга обнаруживается фиброз различной степени при нормальном количестве мегакариоцитов.

Отсутствие агглютинации с ристоцетином и макротромбоцитопения характерны для синдрома Бернара-Сулье. Так же может наблюдаться понижение агрегации с тромбином на фоне нормальной агрегации с остальными агонистами. Дефицит GpIb-IX-V может быть подтвержден методом проточной цитометрии и при генетическом анализе генов GPIBA, GPIBB и GP9. В результате дефицита GpI-IX-V нарушается связывание тромбоцитов с фактором Виллебранда, а также становится невозможным фиксация тромбина на их поверхности. Синдром Бернара-Сулье проявляется значительной кровоточивостью микроциркуляторного и смешанного типа, которая проявляется уже сразу после рождения.

Лечение

Дети с диагнозом наследственная тромбоцитопатия наблюдаются в специализированных гематологических центрах. Данная группа больных нуждается в коррективке диеты: пища должна быть витаминизирована (витамины С, Р, А), исключаются уксус-содержащие блюда, консервированные продукты с использованием салицилатов, так же рекомендуется включить в рацион арахис. Исключаются препараты, которые вызывают нарушения свойств тромбоцитов:

аспирин, ненаркотические противовоспалительные препараты, дезагреганты, антикоагулянты. Проводится санация хронических очагов инфекции, лечение сопутствующих заболеваний, вакцинация против гепатита А и гепатита В.

При развитии легких местных кровотечений возможна их остановка путем компрессии тампоном или салфеткой, пропитанных аминокапроновой или транексамовой кислотой. При развитии кровотечений средней и тяжелой степени необходимо системное введение препаратов: антифибринолитические средства (транексамовая кислота), десмопрессин (DDAVP) и активированный рекомбинантный фактор свертывания крови VII (rVIIa). Жизнеугрожающие состояния часто требуют переливания тромбоцитов с целью компенсации их врожденной дисфункции.

Антифибринолитические препараты - транексамовая кислота, аминокапроновая кислота - ингибируют действие активатора плазмينا и пламиногена, обладают гемостатическим действием при кровотечениях, кроме того, оказывают противоаллергический и противовоспалительный эффект за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. У пациентов с тромбоцитопатиями их чаще всего применяют в случае развития носовых, десневых кровотечений, меноррагии. Также их назначают с целью предупреждения развития кровотечений при проведении малых оперативных вмешательств и стоматологического лечения. Возможен пероральный и внутривенный метод введения. Препаратом выбора в данной группе является транексамовая кислоты. По сравнению с аминокапроновой кислотой она обладает в 8 раз большей антифибринолитической активностью. Доза транексамовой кислоты составляет 15-25 мг/кг перорально 3-4 раза в день или 10 мг/кг внутривенно 3-4 раза в день. Ее также можно использовать для полоскания для рта в случае десневых кровотечений – по 10 мл 5% раствора 4-6 раз в день, в случае заглатывания эквивалентная доза составляет 500 мг. Антифибринолитики противопоказаны при гематурии из-за опасности развития острой почечной недостаточности.

Десмопрессин является синтетическим аналогом вазопрессина (антидиуретического гормона). Имеет выраженный прокоагулянтный эффект – повышает концентрацию фактора свертывания крови VIII (FVIII) и vWF в плазме. Назначается при количественном дефиците фактора Виллебранда. Его можно вводить внутривенно, подкожно и интраназально. Стандартная доза DDAVP составляет 0,3 мг/кг (не более 20 мг) внутривенно (или подкожно) или 300 мг интраназально (150 мг у детей с весом менее 50 кг). Максимальные значения vWF в плазме достигаются через 30 – 60 минут при внутривенной инъекции и через 90 – 120 минут при назальной и подкожной администрации препарата. Ответ на лечение DDAVP может быть различным. Поэтому перед назначением данного препарата необходимо ввести пробную терапевтическую дозу при отсутствии кровотечения. Если через 30 минут или 60 минут (внутривенное и подкожное введение, соответственно) у пациента наблюдается ожидаемый подъем концентрации FVIII, то DDAVP назначают в качестве гемостатической терапии. При терапии DDAVP может наблюдаться задержка жидкости в организме и гипонатриемия, поэтому в течение 24-х часов после введения препарата пациентам рекомендуется ограничить объем потребляемой

жидкости. По этой же причине, десмопрессин не применяется у детей младше 2-х лет. DDAVP следует назначать с осторожностью у пациентов с гипертонией, бронхиальной астмой, тиреотоксикозом и хроническим нефритом. Абсолютным противопоказанием являются эпилепсия, беременность. Сердечная недостаточность и прогрессирующий атеросклероз.

Трансфузия тромбоцитов - краеугольным камнем в терапии наследственных тромбоцитопатий с угрожающими жизни кровотечениями и у пациентов с неэффективной гемостатической терапией неспецифическими препаратами. Больные с тяжелыми наследственными дефектами тромбоцитов (синдром Бернара-Сулье, синдром Вискотта-Олдрича, тромбастения Гланцмана) часто нуждаются в регулярных трансфузиях тромбоцитов, несмотря на риск развития аллоиммунизации либо к HLA антигенам, либо к поверхностным гликопротеинам тромбоцитов (GpI-b-IX-V или α IIb β 3). Развитие рефрактерности к трансфузии характеризуется быстрым нивелированием перелитых тромбоцитов из кровотока и отсутствием терапевтического эффекта. Специалисты *United Kingdom Hemophilia Center Doctor's Organization* (UKHCDO) рекомендуют проводить трансфузии тромбоцитов, совместимых по HLA, с целью понижения риска развития аллоиммунизации у данной группы пациентов. Однако, это не всегда возможно, особенно в случае развития острого, жизнеугрожающего кровотечения.

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

Диспансерное наблюдение больных тромбоцитопатиями.

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

Список литературы.

1. Руководство по гематологии. Учебное пособие. Под редакцией: акад. А.И. Воробьева. Издание 4. Москва 2007. с 530-540.
2. Детские болезни. 5 издание. Учебное пособие. Под редакцией: Н.П. Шабалов, том 2, с 335-343.
3. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Учебное пособие. Под редакцией: проф. Н.Н. Петрищева, проф. Л.П.Папаян. Санкт-Петербург 1999.
4. Handin RI. Inherited Platelet Disorders. ASH Education Book January 1, 2005 vol. 2005 no. 1396-402.
5. Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunction. *Thromb Haemost* 2008; 99: 253-263.
6. Israels SJ, Kahr WH, Blanchette VS, Luban NL, Rivard GE, Rand ML. Platelet disorders in children: A diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56(6): 975.
7. Israels SJ. Diagnostic evaluation of platelet function disorders in neonates and children: Fn update. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35:181-188.
8. Bonduel M, Frontroth JP, Hepner M, et al. Platelet aggregation and adenosine phosphatase release values in children and adults. *J Thromb Haemost* 2004;2:892-898.
9. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006;135(5):603-33.
10. Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2010;149(6):813-23.
11. Kobrinsky NL, Israels ED, Gerrard JM, et al. Shortening of bleeding time by 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in various bleeding disorders. *Lancet* 1984;1(8387):1145-8.
12. Cox K, Price V, Kahr WH. Inherited platelet disorders: a clinical approach to diagnosis and management. *Expert Rev Hematol* 2011;4(4):455-72.
13. Seligsohn U. *Haemophilia* – Jul 2012; 18 Suppl(4); 161-5.
14. Quigora T, Goycoolea M, Panes O, et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica* 2007;92:357-365.
15. Kumar R, Kahr WH. Congenital Thrombocytopenia Clinical Manifestations, Laboratory Abnormalities, and Molecular Defects of a Heterogeneous Group of Conditions. *Hematol Oncol Clin N Am* 27 (2013) 465-494
16. Matthews DC. Inherited Disorders of Platelet Function. *Pediatr Clin N A* 60 (2013) 1475-1488
17. Gunay-Aygun M, Zivony-Elboun Y, Gumruk F et al. Grey platelet syndrome: natural history of a large patient cohort and locus assignment to chromosome 3p. - *Blood* - Dec 2010; 116(23); 4990-5001
18. Лихачева Е.А., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Научно-практические рекомендации по лечению болезни Виллебранда. Пособие для врачей. Москва 2013. с 13-14.
19. А.П. Савченко, И.Н. Медведев. Механизмы функционирования тромбоцитарного гемостаза. *Медицинские науки*. №10. 2009 г.
20. Щербина А.Ю. Диагностика, патогенез и терапия синдрома Вискотта - Олдрича у детей: автореф. дис. ... д-ра медиц. наук. Москва. 2003 г.