

ТРОМБОЦИТЫ.

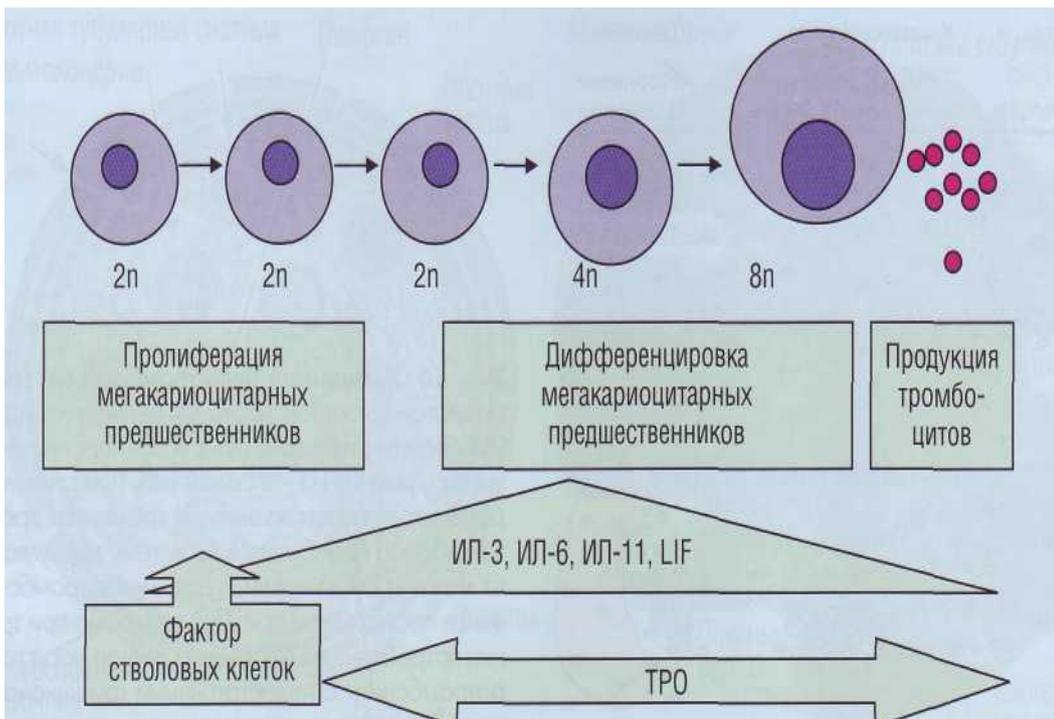
Дифференцировка и созревание клеток мега-кариоцитопоэза происходят в костном мозге, где из коммитированных, морфологически неидентифицируемых клеток-предшественников (КОЕ-Мгкц) формируются колонии мегакариоцитар-ных клеточных элементов. При созревании клетки проходят три морфологически дифференцируемые стадии: мегакариобласт, который не превышает 10% всей популяции, промегакариоцит (около 15%) и мегакариоцит (рис. 14) - на его долю приходится от 75 до 85%.

Процесс дифференцировки мегакариоцитар-ных элементов продолжается около 25 часов, такое же примерно время (около 25 часов) составляет созревание, а весь жизненный цикл - около 10 суток. Отличительной чертой клеточных элементов мега-кариоцитопоэза является их способность к эндомитозу (полиплоидизации) - делению ядра без разделения цитоплазмы, что приводит к появлению гигантского размера клеток (мегакариоцитов). В процессе мегакариоцитопоэза (рис. 15) клетки прodelывают от 3 до 6 эндомитозов, что соответствует плоидности мегакариоцита от 8 п до 64 п.

Регуляция мегакариоцитопоэза осуществляется по принципу обратной связи: избыток тромбоцитов в крови тормозит тромбоцитопоэз, а тромбоцитопения его стимулирует. Основными регуляторами, стимулирующими мегакариоцитопоэз, являются ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-11, фактор стволовых клеток, лейкоз-ингибирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), эритропоэтин, тромбопоэтин. К факторам, ингибирующим тромбоцитопоэз, относят тромбоцитарный фактор 4, трансформирующий фактор роста P_r , интерфероны- α и γ и другие ингибиторы.

В α -гранулах мегакариоцитов содержится значительное количество белков: фактор Виллебранда, тромбоцитарный фактор 4, тромбоспондин, фибриноген, фибронектин, тромбоцитарный ростовой фактор, трансформирующие ростовые факторы, тромбоцитарный ингибитор коллагеназы. Основная масса их синтезируется в мегакариоцитах, некоторые белки, такие, как альбумин, фибриноген, IgG, поступают в клетку путем эндоцитоза. Способность зрелых мегакариоцитов к эндоцитозу проявляется в явлении эмпириопозеза, суть которого заключается в захвате гемопоэтических клеток. Частота его возрастает при злокачественных новообразованиях. Тромбоцитарная пероксидаза присутствует на всех стадиях созревания клеток мегакариоцитарной линии, включая тромбоциты. Мегакариоциты, синтезируя трансформирующий ростовой фактор (3

Рис. 1. Схема регуляции мегакариопоэза. Внизу рисунка показаны периоды



стимулирующего действия на мега-карицитоз основных стимуляторов. LIF - лейкоз-ингибирующий фактор, ТРО - тромбопоэтин

участвуют в накоплении коллагена и развитии фиброза.

Основная функция мегакариопоэза - репопуляция тромбоцитов, поддержание их количества в кровотоке на постоянном уровне. Мегакарициты располагаются в костном мозге вблизи костно-мозговых синусов и по мере созревания внутрь клетки врастают разделительные мембраны, по которым в дальнейшем происходит деление цитоплазмы на тромбоциты. Существует точка зрения, что цитоплазматические отростки мегакариоцита (в виде лент диаметром 2-4 мкм) через миграционные поры проникают в синусы костного мозга, где и происходит отшнуровка тромбоцитов (тромбоцит-гообразование).

Жизненный цикл тромбоцитов

Около 1/3 всей массы тромбоцитов находится в селезенке (селезеночный пул): при спленомегалии этот пул возрастает, что может приводить к перераспределительной тромбоцитопении. При стимуляции адренорецепторов (физическая нагрузка, стресс) происходит выброс тромбоцитов в циркуляцию, что приводит к кратковременному тромбоцитозу (рис. 16). После спленэктомии также в течение некоторого времени наблюдается тромбоцитоз, который иногда достигает очень больших величин (до $800-1200 \times 10^9/\text{л}$). Остальные 2/3 тромбоцитов циркулируют в крови. Средняя продолжительность жизни тромбоцитов составляет 9-10 суток.

Референтные значения. У здорового человека количество тромбоцитов может несколько меняться в течение суток. Нормальное содержание тромбоцитов в крови колеблется в пределах $150-320 \times 10^9/\text{л}$. (В последнее время в связи с поступлением на отечественный рынок зарубежных гематологических счетчиков и анализаторов, в инструкции к которым даются зарубежные нормы, стали приводить значения нормального содержания тромбоцитов в диапазоне от 150 до $450 \times 10^9/\text{л}$.)

При отсутствии в крови гемопоэтических стимулов общий объем циркулирующих тромбоцитов довольно постоянен. В патологических условиях количество и объем тромбоцитов могут меняться (рис. 17). При снижении продукции тромбоцитов гемостатический потенциал может быть частично компенсирован за счет повышения их объема. В обратной ситуации, при повышении количества

тромбоцитов выше $450 \times 10^9/\text{л}$, объем тромбоцитов не снижается ниже определенного физиологического уровня. Соответственно общий объем тромбоцитарного пула в крови возрастает пропорционально увеличению количества тромбоцитов. Это может приводить к увеличению тромбогенного потенциала.

С помощью автоматических гематологических анализаторов можно измерить средний объем тромбоцитов (MPV), дисперсию распределения тромбоцитов по объему (RDW) и оценить гистограмму распределения тромбоцитов по объему.

Рис. 2. Жизненный цикл тромбоцитов. Тромбоциты образуются в костном мозге из мегакариоцитов, примерно 2/3 периферического пула находится постоянно в системе циркуляции, 1/3 - в селезенке. При стимуляции адрено-рецепторов может возникнуть временный тромбоцитоз из-за выброса тромбоцитов в систему циркуляции из костного мозга и селезенки, Опустошение тромбоцитов в селезенке происходит и при ДВС-синдроме при тромбоцитопении потребления, в последнем случае могут появляться макротромбоциты с недостаточными функциональными свойствами адгезии и агрегации - возникает тромбоцитопатия

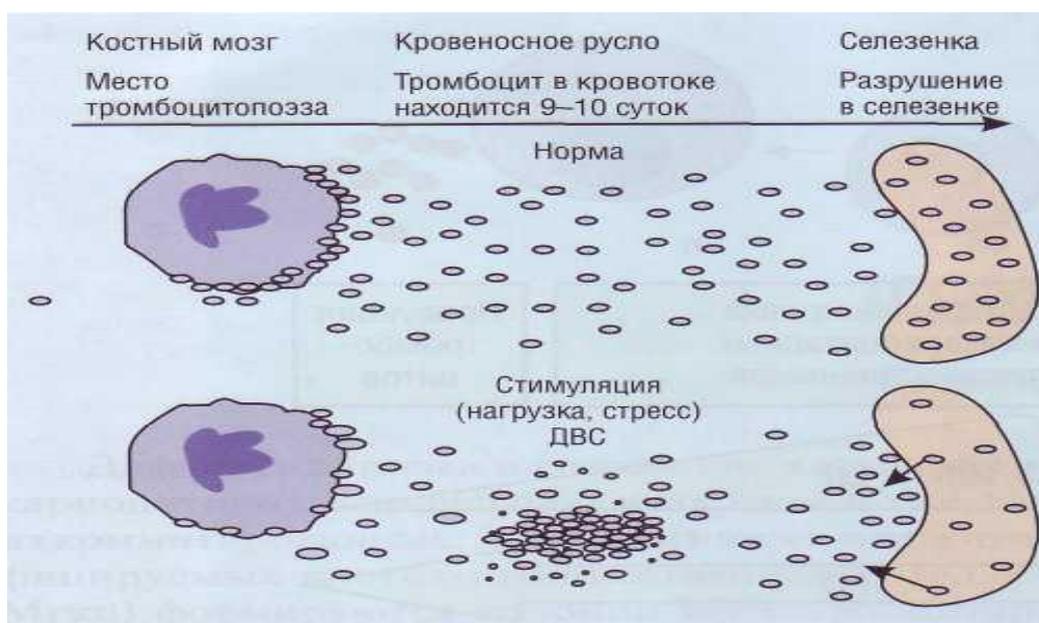
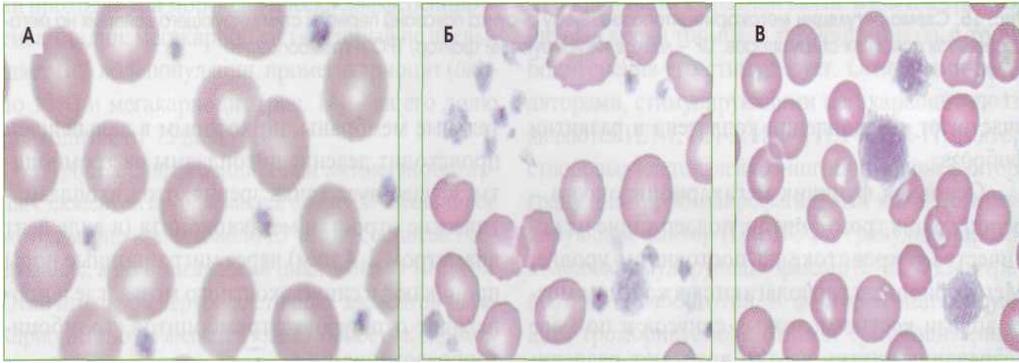


Рис. 3. Тромбоциты в периферической крови: А - нормальные тромбоциты, Б - анизоцитоз тромбоцитов при хроническом моноцитарном лейкозе (нарушение дифференцировки на уровне полипотентных коммитированных предшественников мегакариоцитопоэза), В - гигантские тромбоциты (макротромбоциты) при аутоиммунной тромбоцитопении



Структура тромбоцитов

Тромбоцит - безъядерная сферическая клетка диаметром 2-4 мкм, средний объем 7,5 мкм³ (от 3 до 10 мкм³, или фл-фемтолитры). Микроформы тромбоцитов имеют диаметр менее 1,5 мкм, макроформы могут достигать 6-10 мкм. Интакт-ные тромбоциты имеют форму диска или пластины диаметром 2,8-3,4 мкм, толщиной 0,8-1,2 мкм и объемом от 5,7 до 8,9 мкм³ (рис. 18). В циркулирующем пуле преобладают зрелые пластинки делят 1-10%, а «старые» - микротромбоциты ме-аметром 2-3 мкм (80-95%), «молодые» формы - нее 2 мкм - 3-15%. макротромбоциты размером свыше 3 мкм

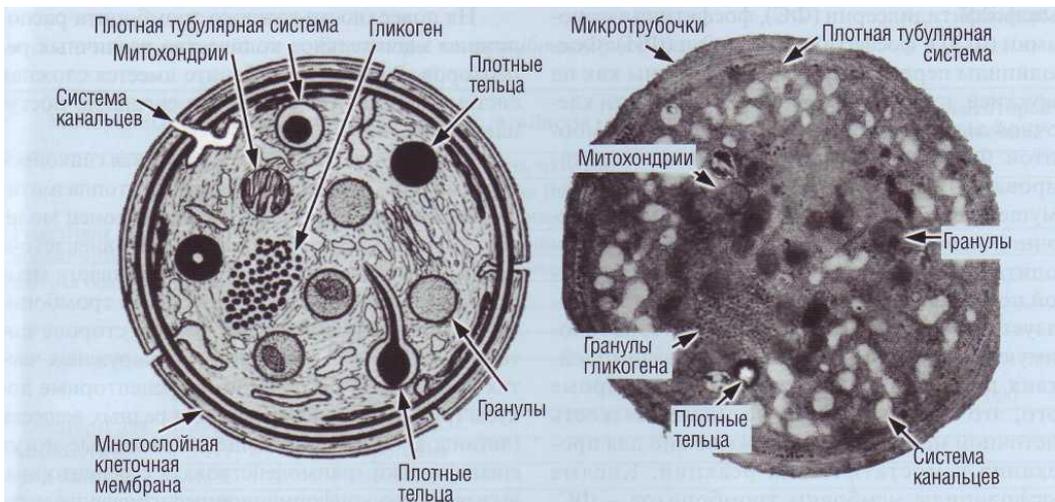


Рис. 4. Тромбоцит (рисунок и микрофотография). Интактные тромбоциты имеют форму диска, В цитоплазме расположены митохондрии, пероксисомы (содержат каталазу), включения гликогена, лизосомы и гранулы, содержащие пулы хранения различных веществ

Мембрана и цитоскелет тромбоцитов

Структура поверхностной мембраны тромбоцита сложна. Наружная поверхность тромбоцита покрыта гликокаликсом, богатым глико-протеинами. В пространствах многослойной мембраны расположены микротрубочки, формирующие цитоскелет тромбоцита. Цитоплазматическая мембрана тромбоцитов внедряется внутрь клетки с образованием многочисленных переплетенных канальцев, связанных с внеклеточным пространством. Эта система называется «связанной с поверхностью канальцевой системой», или «открытой канальцевой системой» (ОКС). Обнаружено, что на поверхности мембраны ОКС имеются те же гликопротеиды, что и на внешней мембране тромбоцитов. Таким образом, ОКС значительно увеличивает

активную тромбоцитарную поверхность, что важно при изменении формы тромбоцита во время его активации. Непосредственно в подмембранном пространстве расположены плотные микротрубочки, образующие особую плотную микротубулярную систему (ПМТС), не связанную с внеклеточным пространством. ПМТС развивается из ме-гакариоцитарного эндоплазматического ретикулума. Эта система является местом депонирования кальция и синтеза простагландинов. Кроме того, образуя концентрические субмембранные структуры, ПМТС является частью цитоскелета тромбоцитов.

Важное свойство мембраны интактных тромбоцитов - это разный фосфолипидный состав наружной и внутренней поверхности. Основные фосфолипиды, входящие в состав тромбоцитов, можно разделить на 2 группы: 1) не обладающие прокоагулянтной активностью холиновые: фос-фатидилхолин (ФХ) и сфингомиелин (СФ), 2) обладающие прокоагулянтными свойствами кислые: фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтано-ламин (ФЭ) и фосфатидилинозитол (ФИ). Фос-фолипиды первой группы распределены как на наружной, так и на внутренней поверхности клеточной мембраны неактивированных тромбоцитов. Фосфолипиды второй группы в неактивированных тромбоцитах локализованы преимущественно на внутренней поверхности клеточной мембраны. В процессе активации тромбоцита концентрация ФС, ФЭ и ФИ на наружной поверхности значительно возрастает и образует прокоагулянтную поверхность, необходимую для фиксации, активации и взаимодействия плазменных белков гемостаза. Кроме того, это перераспределение меняет вязкость клеточной мембраны, что тоже важно для протекания гемостатических реакций. Кислые фосфолипиды мембраны тромбоцитов - ФС, ФИ и ФЭ называют *фактором 3 тромбоцитов (ф.3, PF3)*, или *тромбоцитарным тромбопластином*. Помимо ПМТС, цитоскелет тромбоцитов образуют нити актина, спектрин и других протеинов, связанные с мембраной и пронизывающие тромбоцит во всех направлениях.

Функциями белков цитоскелета тромбоцитов являются:

- поддержание формы интактных тромбоцитов;
- изменение формы при активации тромбоцитов;
- «фиксация» плазматической части трансмембранных гликопротеидов;
- передача сигнала от внутренних структур к рецепторам;
- участие в «направленном» внутритромбоцитарном движении органелл, белков;
- передача внутриклеточных сигналов.

Рецепторы мембраны тромбоцитов

Специфические функции тромбоцитов в гемостазе требуют активного взаимодействия с другими клетками, плазменными белками и небелковыми веществами. Роль посредника между тромбоцитом и различными факторами внешней среды, в том числе другими участниками процесса гемостаза, играют **рецепторы тромбоцитов**. На поверхности каждого тромбоцита расположено значительное количество различных рецепторов. В самом тромбоците имеется сложная система передачи и обработки сигналов, поступающих извне.

Большинство рецепторов являются гликопротеинами (ГП), фиксированными на цитоплазматической мембране тромбоцита. Один конец молекулы рецепторных ГП находится во внеклеточном пространстве, а другой «пронизывает» мембрану и контактирует со структурами тромбоцита, расположенными на внутренней

Рецепторы для высокомолекулярных белков

Гликопротеиновый комплекс GPIb-V-IX тромбоцитов участвует в опосредованной фактором Виллебранда адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам и активации тромбоцитов.

Полипептидные цепи GPIba, GPIb(3, GPV, GPIX полностью расшифрованы по аминокислотной последовательности, известны их кодирующие гены. Характерной особенностью комплекса является включение в пептидные цепи 24 аминокислотных остатков с лейцином, которые находятся в строго определенных местах. Эти белки получили название *богатых лейцином глико-протеинов* (LRG - leucine rich glycoproteins).

Связывание фактора Виллебранда с GPIb-V-IX интактных тромбоцитов незначительно. Контакт молекулы фактора Виллебранда с субэндотелиальным слоем, особенно при воздействии высокой скорости кровотока, приводит к конформационным изменениям в молекуле, что значительно повышает сродство фактора Виллебранда к GPIb-V-IX.

Нефизиологическими стимуляторами процесса взаимодействия фактора Виллебранда и GPIb-V-IX являются антибиотик ристомицин и протеин змеиного яда - ботроцетин. Ристомицин связывается с богатым пролином участком молекулы фактора Виллебранда и с одним или более доменами GPIb на тромбоцитах, а ботроцетин - только с фактором Виллебранда. Эти воздействия приводят к аналогичным физиологическим конформационным изменениям молекулы фактора Виллебранда и GPIb-V-IX и резко увеличивают сродство между фактором Виллебранда и тромбоцитарной мембраной.

Тромбоцитарный GPIb-V-IX также является высокоаффинным местом связывания тромбина. Взаимодействие GPIb-V-IX с фактором Виллебранда и тромбином приводит к активации тромбоцитов.

При врожденной недостаточности рецепторного комплекса не происходит связывания с фактором Виллебранда (vWF), что характерно для болезни Бернара-Сулье.

Интегрины

Кроме богатых лейцином гликопротеинов, на мембране тромбоцитов находится большое количество адгезивных рецепторов, относящихся к семейству *интегринов*. Интегрины - трансмембранные гликопротеины, характеризующиеся общностью протеиновых цепей, антигенных свойств и функции. Они принимают участие во взаимодействии клетки с клеткой и клетки с субэндотелиальным матриксом. Благодаря способности образовывать связи со многими белками интегрины участвуют в процессах распознавания, адгезии, миграции клеток на матриксе, репаративных, иммунных и других реакциях. К семейству интегринов относятся рецепторы к *фибриногену, витронектину, фибронектину, коллагену и другим белкам*. Интегрины способны распознавать характерную аминокислотную последовательность RGD (трипептид Arg-Gly-Asp), имеющуюся в лигандах. Эта последовательность присутствует во всех адгезивных белках крови, белках α -гранул тромбоцитов, фибриногене, факторе Виллебранда, фибронектине, витронектине, ламинине. Для соединения интегринов с лигандами типична зависимость от двухвалентных катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Комплекс GPIIb-IIIa является интегриновым рецептором тромбоцитов, который взаимодействует в первую очередь с фибриногеном (фибриногеновый рецептор). Это взаимодействие обеспечивает основной путь агрегации тромбоцитов друг с другом через «фибриновые мостики». При врожденном дефиците этого рецептора - **тромбостении Гланцмана** - резко нарушена или отсутствует агрегация тромбоцитов с большинством индукторов агрегации, в том числе коллагеном, тромбином, АДФ. Агрегация тромбоцитов с этими индукторами также отсутствует в плазме пациентов с **афибриногенемией**, если фибриноген отсутствует также и в пулах хранения самих тромбоцитов.

Наличие в комплексе GPIIb-IIIa мест распознавания RGD объясняет способность этого ин-

тегина соединяться с фактором Виллебранда, фибронектином, витронектином. Показано, что связь GPIIb-IIIa с фактором Виллебранда важна для эффективной агрегации тромбоцитов в условиях воздействия высоких скоростей кровотока. Ключевой особенностью комплекса GPIIb-IIIa является способность исполнять роль рецептора только на поверхности активированных тромбоцитов. Аффинность этого комплекса на поверхности неактивированных клеток очень низкая, а его антигенная характеристика отличается от таковой на активных тромбоцитах. Активация тромбоцитов приводит к значительному повышению аффинности и изменению антигенной характеристики GPIIb-IIIa.

Активированные тромбоциты могут связывать на своей поверхности более 40 000 молекул фибриногена посредством GPIIb-IIIa. Это взаимно действие происходит в присутствии двухвалентных катионов (Ca^{2+}) и поначалу является обратимым. Далее, по мере образования дополнительных кон-тактов, происходит стабилизация агрегата.

У 25% жителей Северной Европы в связи с полиморфизмом аллелей в GPIIb-IIIa имеется ассоциация В развитием ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в относительно молодом возрасте.

Использование ингибиторов для комплекса GPIIb-IIIa на ранних стадиях тромбоза приводит к быстрому восстановлению кровотока по тром-бированному сосуду и позволяет избежать инфаркта тромбированного органа.

Рецепторы для физиологических стимуляторов

Рецепторы для физиологических стимуляторов (тромбина, АДФ, адреналина, серотонина,эйкозаноидов и др.) представляют собой трансмембранные пептиды с 7 гидрофобными повторами, которые 7 раз пересекают плазматическую мембрану (рис. 20). Между ними расположены крупные гидрофильные участки, обращенные наружу и внутрь клетки. Цитоплазматический С-конец может фосфорилироваться протеинкиназами, прежде всего цАМФ-зависимой киназой. В цитоплазматических петлях находятся места связывания с системой G-белков, которые в качестве внутриклеточных посредников обеспечивают разнообразные физиологические реакции, в первую очередь освобождение внутреннего пула Ca^{2+} . Каждый активированный тром-биновый рецептор приводит к образованию нескольких внутриклеточных мессенджеров активации тромбоцитов.

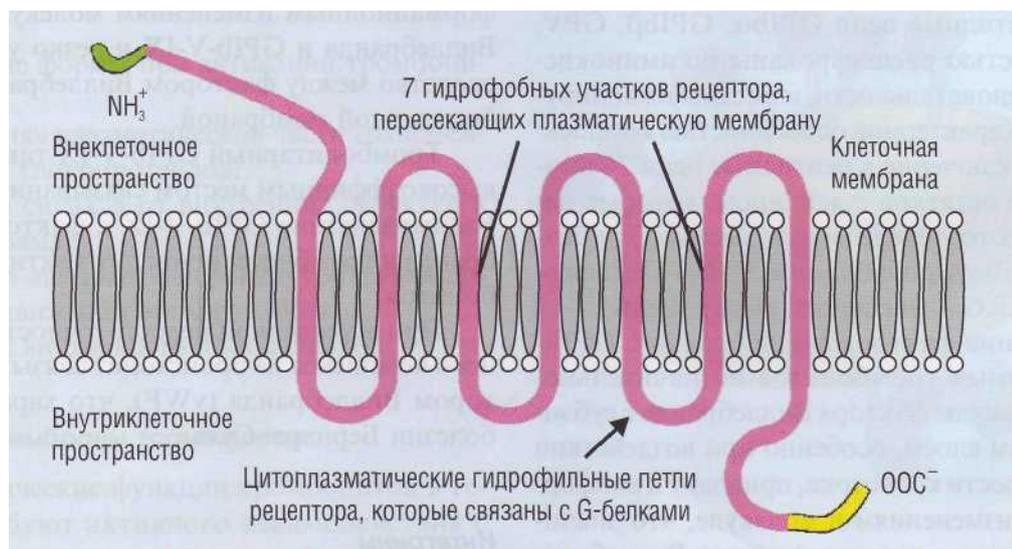


Рис. 6. Тромбиновый рецептор тромбоцитарной мембраны, Схожее строение имеют рецепторы к

АДФ, адреналину, серотонину, эйкозаноидам и другим низкомолекулярным соединениям. За счет нескольких петель рецептор имеет многофункциональный характер. Внутриклеточный С-конец взаимодействует с цАМФ-зависимой протеинкиназой, гидрофильные петли рецептора активируют опосредуемые G-белками внутриклеточные функциональные перестройки. Со стороны N-конца тромбин вызывает частичный протеолиз и тем самым активирует рецептор

В цитоплазме тромбоцитов расположены митохондрии, пероксисомы (содержат каталазу), включения гликогена, лизосомы и гранулы, содержащие пулы хранения различных веществ. В тромбоцитах выделяют 3 вида органелл хранения: α -гранулы, электронно-плотные тельца (δ -гранулы) и лизосомы (γ -гранулы). На рис. 21 представлены основные компоненты, которые могут освобождаться из гранул и цитозола тромбоцитов при действии разных стимуляторов.

В α -гранулах хранится до 30 различных белков, большинство из которых были синтезированы еще в мегакариоцитах: β -тромбоглобулин, фактор 4 тромбоцитов, фактор V, фактор Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин, фибронектин, витронектин, оц-макроглобулин, Р-селектин, фактор роста тромбоцитов (PDGF), ингибитор тканевого активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), α_2 -антиплазмин, α_1 -антитрипсин, протеин S, лейкоцитарный хемотаксический фактор, высокомолекулярный кининоген и др. Участие белков α -гранул в физиологических и патологических процессах многостороннее: а) митогенный и хемотаксический эффекты; б) адгезивное действие, модулирование агрегации тромбоцитов; в) участие в пламенном гемостазе; г) вазоактивное действие; д) иммунные и другие эффекты. В плотных тельцах (δ -гранулы) хранятся субстанции, вызывающие, прежде всего, сосудистые реакции и агрегацию тромбоцитов: адениловые

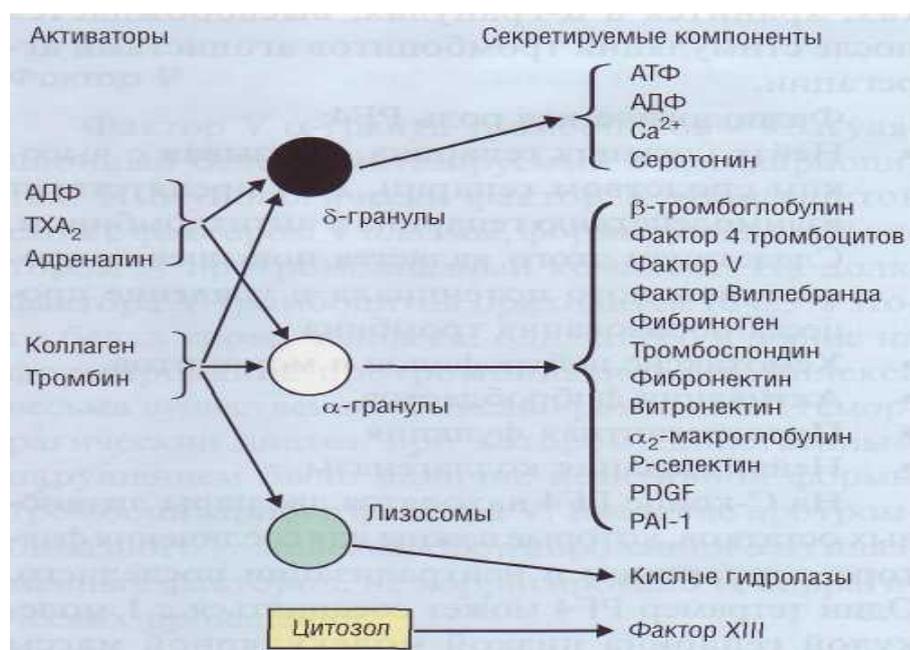


Рис. 7. Секретируемые факторы тромбоцитов присутствуют в тромбоцитах в 3 видах гранул хранения. Разные стимуляторы приводят к освобождению содержимого гранул тромбоцитов

нуклеотиды (АТФ, АДФ, АМФ, ц-АМФ, ГДФ),

серотонин, адреналин, норадреналин, дофамин, гистамин, Ca²⁺ и др. Высвобождающиеся из пула хранения АТФ и АДФ быстро метаболизируются в плазме до АМФ и аденозина; последние обладают прямым коронарорасширяющим действием. АДФ является важнейшим физиологическим метаболитом,

обеспечивающим первичный гемостаз, стимулируя агрегацию тромбоцитов.

В лизосомах (γ -гранулы) находятся гидролитические ферменты - пероксидаза, глюкозидазы, галактозидаза или β -глицерофосфатаза, кислая фосфатаза, неспецифическая эстераза. Лизосомы секретируют хранящийся в них секрет только при необратимой активации.

Тромбоциты способны секретировать содержимое гранул как частично при обратимой активации и в процессе трофических взаимодействий с органной капиллярной сетью, так и полностью при реакции освобождения, связанной с необратимой активацией. После дегрануляции цитоплазма тромбоцитов «опустошена». В неактивированных тромбоцитах цитоплазма может выглядеть «опустошенной» при врожденном дефекте заполнения гранул, приводящем к дефициту пула хранения - **синдрому «серых» тромбоцитов**.

После секреции большинство гранулярных мембран деградирует, гранулы не восстанавливаются, и тромбоциты теряют свою физиологическую активность. Если они находятся в токе крови, измененная форма способствует их быстрой элиминации в селезенке.

Тромбоцитарные факторы

Антигепариновый фактор тромбоцитов (фактор 4 тромбоцитов, ф.4, PF4)

PF4 является специфическим тромбоцитарным белком. PF4 синтезируется в мегакариоцитах, хранится в α -гранулах, высвобождается после стимуляции тромбоцитов агонистами агрегации.

Физиологическая роль PF4:

- Нейтрализация гепарина. Связывая с высоким сродством гепарин, PF4 препятствует взаимодействию гепарина с антитромбином. Следствием этого является повышение прокоагулянтного потенциала и усиление процесса образования тромбина.
- Хемотаксис нейтрофилов и моноцитов.
- Активация фибробластов.
- Проагрегантная функция.
- Нейтрализация коллагеназы.

На С-конце PF4 находятся две пары лизино-вых остатков, которые важны для соединения фактора с гепарином и нейтрализации последнего. Один тетрамер PF4 может соединяться с 1 молекулой гепарина низкой молекулярной массы (<10 кДа) и с 2 и более молекулами гепарансульфатов высокой молекулярной массы. Конкурентное связывание гепарансульфатов с PF4 нарушает его взаимодействие с антитромбином, ингибирует стимуляцию антитромбина PF4. Это ведет к снижению активности антитромбина и способствует формированию тромба.

PF4 способен подавлять коллагеназу. При врожденной недостаточности α -гранул тромбоцитов и мегакариоцитов - **синдроме серых тромбоцитов** - на поздних стадиях этого заболевания происходит развитие фиброза. Это, вероятно, является следствием избыточной активности коллагеназы.

β -тромбоглобулин ф-TG,

S-TG - белок α -гранул тромбоцитов, обладает выраженной хемотаксической активностью по отношению к лейкоцитам. Его освобождение из тромбоцитов опосредовано циклооксигеназной реакцией и происходит до секреции других белков.

После активации тромбоцитов освобождение из них β -TG и PF4 происходит в эквимолярных концентрациях. Однако PF4 быстро элиминируется из плазмы, связываясь с гликозаминогликанами, а β -TG относительно долго циркулирует, выделяясь через почки. Поэтому уровень в плазме β -TG в 3-6 раз выше, чем PF4. Влияние быстрой элиминации PF4 сохраняется и в патологических ситуациях, когда наблюдается значительное повышение β -TG и увеличение отношения (β -TG/PF4) (табл. 4).

Содержание β -тромбоглобулина и фактора 4 тромбоцитов в плазме при патологии

Группа обследованных	β -TG	PF4	β -TG/PF4
Здоровые люди (референтные значения)	6–8 нг/мл	2 нг/мл	3–4
Повышенная внутрисосудистая активация тромбоцитов	↑↑	(↑), Н	↑↑
Почечная недостаточность	↑	Н	↑
Введение гепарина	Н	↑	↓
Погрешности при лабораторной работе, приводящие к активации тромбоцитов <i>in vitro</i>	↑	↑	Н

Здесь и далее: Н - норма, t - увеличено, Tt - значительно увеличено, I - снижено.

У больных с тромбоцитопенией и тромбоцитозом необходимо рассматривать уровень (β -TG и PF4 с учетом количества циркулирующих тромбоцитов. По отношению к числу тромбоцитов концентрация тромбоцитарных факторов в плазме повышена при ДВС-синдроме и при тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуре, хотя абсолютные значения этих показателей могут быть в пределах нормальных значений.

Фактор роста тромбоцитов (PDGF)

PDGF синтезируется мегакариоцитами, в тромбоцитах содержится в α -гранулах. Каждая клетка содержит порядка 1000 молекул PDGF. Фактор является сильным стимулятором репарации поврежденных тканей.

В сосудистой стенке рецепторы к PDGF присутствуют на фибробластах и гладких мышечных клетках; PDGF стимулирует пролиферацию этих клеток, а также усиливает продукцию гликозаминогликанов, коллагена и других элементов соединительной ткани. В настоящее время установлено, что рецепторы к PDGF имеются в клетках лимфоидной (Т-лимфоциты) и миелоидной линии. Нарушение хранения PDGF в мегакариоцитах костного мозга может быть причиной развития фиброза, в том числе сопровождающего миелопролиферативные заболевания. Некоторые опухолевые клеточные линии могут продуцировать PDGF, в частности остеосаркома, гепатома, некоторые карциномы, опухоли костного мозга. [3-цепь PDGF имеет характерные черты для основной структуры вируса саркомы. В связи с этим PDGF является важной составляющей сложных влияний тромбоцитов на онкогенез.

Фибриноген

Фибриноген α -гранул тромбоцитов составляет примерно 3% от плазменного пула, однако роль его в агрегации тромбоцитов, по-видимому, сопоставима со значением плазменного

фибриногена. Тромбоциты получают фибриноген из мегакариоцитов, которые, в свою очередь, захватывают плазменный фибриноген, синтезированный гепатоцитами, или синтезируют определенное количество фибриногена *de novo*. Поэтому даже отмывтые тромбоциты образуют агрегаты, включающие молекулы фибриногена. У больных с семейной афибриногенемией основным источником фибриногена являются тромбоциты.

Фактор V

Фактор V α -гранул тромбоцитов - коагуля-ционный белок, синтезируемый в мегакариоци-тах. Иммунологически фактор V тромбоцитов схож с фактором V плазмы, формирующим с фактором X протромбиназный комплекс. На долю фактора V тромбоцитов приходится 18-25% этого белка крови человека, однако его влияние на формирование протромбиназного комплекса весьма существенно. Описан врожденный геморрагический диатез, при котором единственным нарушением было наличие неактивной формы тромбоцитарного фактора V. Введение протромбиназного комплекса, сформированного из плазменных факторов, не корригировало геморрагических проявлений.

Фактор XIII

Фактор XIII - транскляминаза, участвующая в стабилизации фибринового сгустка и формировании соединительной ткани. Все количество ф. XIII распределяется примерно поровну между плазмой и тромбоцитами. Большая часть тромбоцитарного пула находится в цитоплазме клеток. Тромбоцитарный ф. XIII синтезируется мегакариоцитами, плазменный пул - тканевыми макрофагами печени и гемопоэтических тканей.

ПАТОЛОГИЯ ТРОМБОЦИТОВ

(тромбоцитозы, тромбоцитопении и тромбоцитопатии)

Основной функцией тромбоцитов является их участие в гемостазе. Изменение количества и/или нарушение функций этих клеток могут вызывать как повышение гемостатического потенциала, следствием чего будет развитие тромбозов, так и недостаточность механизмов свертывания, что может привести к повышенной кровоточивости. По данным ВОЗ, смертность от тромбозных заболеваний в развитых странах занимает первое место. С другой стороны, патологические изменения тромбоцитов являются причиной геморрагического синдрома почти в 80 % случаев. Частота наследственных и врожденных заболеваний, в основе которых лежит патология тромбоцитов, невелика, однако распространенность болезней с приобретенной патологией этих клеток растет, что связано с воздействием на организм ряда патогенных факторов: инфекционно-токсических, радиационных, лекарственных и некоторых других. Увеличивается число онкологических больных, а также лиц с аллергическими, аутоиммунными и обменными заболеваниями, при которых патология тромбоцитов является вторичной и появляется на фоне ранее сформировавшихся звеньев патогенеза. Врачам различных специальностей в повседневной практической работе часто приходится встречаться с геморрагическим синдромом, который иногда служит первым проявлением таких серьезных заболеваний, как лейкозы и анемии.

Выделяют следующие формы патологии тромбоцитов: тромбоцитозы,

тромбоцитопении, тромбоцитопатии. Эти состояния характеризуются следующими особенностями:

- *тромбоцитозы* — увеличением количества тромбоцитов в единице объема крови выше нормы;
- *тромбоцитопении* — снижением количества тромбоцитов в единице объема крови ниже нормы;
- *тромбоцитопатии* — нарушением функциональных свойств тромбоцитов.

Тромбоциты образуются из самых крупных костномозговых клеток мегакариоцитов, диаметр которых может достигать 50 мкм. Последние в свою очередь являются производными полипотентных стволовых клеток. У некоторых из них уменьшается пролиферативная активность, ограничивается потенциальная способность к дифференциации и они становятся коммитированными клетками мегакариоцитарного ряда. Далее клетки дифференцируются и созревают до мегакариобластов, промегакариоцитов и мегакариоцитов. Зрелые мегакариоциты локализуются у синусоидов костного мозга и через фенестры эндотелия поступают в просвет синусоидов, где происходят отшнуровывание тромбоцитов и их поступление в кровь.

В гуморальной регуляции тромбоцитопоэза принимает участие ряд факторов. На уровне клеток-предшественниц эта регуляция осуществляется мегакариоцитарным колониестимулирующим фактором, а на уровне отдельных мегакариоцитарных элементов действует тромбоцитопоэтин (тромбоцитозстимулирующий фактор), вырабатываемый преимущественно в почках. Показано влияние на пролиферацию мегакариоцитов грануломоноцитарного колониестимулирующего фактора и интерлейкинов: ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-11.

Около 1/3 общего пула тромбоцитов депонируется в селезенке. Средняя продолжительность жизни тромбоцитов составляет 2—10 сут, среднее число их в 1 л крови $150-400 \cdot 10^9$.

Тромбоциты — это безъядерные дискообразные клетки, средний диаметр их $3,1 \pm 0,3$ мкм, толщиной $1,0 \pm 0,2$ мкм.

Мембрана тромбоцита инвагинирует и соединяется с сетью многочисленных каналов так называемой открытой канальцевой системы (ОКС), которые переплетены внутри тромбоцита. Центральные каналы этой системы соединены с внеклеточным пространством. ОКС экскретирует те же гликопротеины, что и клеточная мембрана. Вторая система внутренней оболочки (плотная тубулярная система), образующаяся из эргастоплазматического ретикулума, не зависит от ОКС и не соединяется с внеклеточным пространством. Сократительные филаменты в тромбоцитах распределяются по всей цитоплазме.

Наружная оболочка и ОКС усеяны гликопротеидами, играющими важную роль в адгезии и агрегации тромбоцитов. Гликопротеиновый компонент ГП—1b—V—IX содержит рецепторные места для связи с фактором Виллебранда (ФВ) и тромбином. Кроме того, на тромбоцитах имеется значительное количество гликопротеиновых адгезивных рецепторов, относящихся к семейству интегринов. Это рецептор фибриногена (ГП 1b — 11a), рецептор фибронектина (ГП 1c — 11a), рецептор коллагена (ГП 1a — 11a) и др.

Клеточная мембрана имеет рецепторы к различным биологически активным

веществам, в том числе к индукторам [АДФ, адреналин (аг-адре-норецепторы), серотонин, вазопрессин] и ингибиторам [простаглицлин, ПГДг, аденозин, адреналин (P2-адренорецепторы)] агрегации тромбоцитов. На тромбоцитах имеются рецепторы к компонентам комплемента, рецептор тромбоспоидина и Fc-рецептор.

В цитоплазме неактивированных тромбоцитов можно обнаружить 4 вида гранул:

1) а-гранулы (белковые), содержащие низкомолекулярные белки: тром-боцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста, b-тромбо-глобулин, фактор Виллебранда, тромбозитарный фактор 4;

2) 5-гранулы (плотные), содержащие АТФ, АДФ, неорганический фосфат, кальций, серотонин, гистамин, адреналин, норадреналин, дофамин;

3) гранулы лизосомальные, содержащие гидролитические ферменты;

4) пероксисомы, содержащие каталазу.

Тромбоциты в норме и патологии осуществляют ряд важнейших функций.

Наиболее значимой из них является участие в гемостазе, которое обусловлено следующими функциями этих клеток:

- ангиотрофической, т.е. поддержанием нормальной структуры и функции стенок микрососудов;
- способностью поддерживать спазм поврежденных сосудов путем секреции таких вазоактивных веществ, как серотонин, катехоламины, (b-тромбомодулин, содержащихся в гранулах тромбоцитов;
- возможностью образовывать в поврежденном сосуде тромбозитарную пробку, что обеспечивается процессами адгезии и агрегации;
- участием собственных тромбозитарных факторов в процессе свертывания крови и регуляции фибринолиза;
- стимуляцией репарации сосудистой стенки за счет высвобождения тромбозитарного ростового фактора, а также тромбозитарного фактора 4 и r-тромбоглобулина из тромбоцитов.

Помимо этого, тромбоциты осуществляют адсорбцию и транспорт таких биологически активных веществ, как серотонин и плазменные факторы свертывания, а также обладают способностью к фагоцитированию.

Тромбоциты принимают участие в механизмах развития ряда патологических состояний, прежде всего в процессах тромбоза и эмболии. Повышение сосудистой проницаемости при воспалении может быть обусловлено катионными белками тромбоцитов и веществами, содержащимися в плотных гранулах этих клеток. Кроме того, в условиях воспаления биологически активные вещества тромбоцитов могут активировать процессы пролиферации сосудистых стенок. В случае отторжения трансплантата агрегация тромбоцитов, инициируемая иммунными комплексами, приводит к нарушению микроциркуляции. При атеросклерозе наблюдаются адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию, а также участие факторов роста тромбоцитов в процессе образования атеросклеротических бляшек. Недостаточность функции или уменьшение числа тромбоцитов приводит к развитию геморрагического синдрома.

Существует ряд методов обследования больных с предполагаемой патологией тромбоцитов:

1. Осмотр, при котором выделяют разные виды геморрагии:

— петехии — красные пятна с булавочную головку, образованные внесосудистыми эритроцитами;

— пурпуры — многочисленные петехии;

— экхимозы — синячки;

— гематомы — скопление крови, вышедшей из сосудов и инфильтрирующей ткани;

— телеангиэктазии — сосудистые звездочки, исчезающие при надавливании.

2. Сбор анамнеза, во время которого выясняется наличие кровоточивости ранее у больного или родных.

3. Клинические методы исследования:

— определение резистентности микрососудов. *Проба щипка* — образование синяка при сдавливании складки кожи в подключичной области. *Манжеточная проба*: на верхней части ладонной поверхности предплечья очерчивают круг диаметром 5 см, после чего манжетой от аппарата для измерения АД сжимают плечо в течение 5 мин при давлении 90—100 мм рт.ст. Норма — до 10 петехии. *Баночная проба*: на ладонные поверхности предплечий накладывают баночки от аппарата Нестерова, в которых создается разрежение 150 мм рт.ст. Через 1 мин проверяют появление петехии (в норме оно происходит при разрежении 197 ± 7 мм рт.ст.). Описанные пробы положительны при всех тромбоцитопениях с количеством тромбоцитов менее $40\text{--}60 \cdot 10^9/\text{л}$, а также при тромбоцитопатиях;

— определение времени кровотечения после прокола нижнего края мочки уха (метод Дьюка), кожи на предплечье (методы Айви и Борхгревинка—Ваалера). В первом варианте норма не более 4 мин, во втором — не более 5—8 мин. Время кровотечения увеличивается при тромбоцитопениях, тромбоцитопатиях, болезни Виллебранда.

4. Лабораторные методы исследования:

— подсчет тромбоцитов в камере Горяева или автоматический подсчет;

— определение объема клеток;

— определение размеров тромбоцитов в мазке;

— подсчет мегакариоцитов в костном мозге (норма 50—150 в 1 мкл);

— исследование адгезивности. Для этого просасывают кровь с определенной скоростью через поливиниловую трубочку, заполненную стандартными стеклянными шариками, косичкой из стекловолокна или коллагеном. Об адгезивности судят по уменьшению числа тромбоцитов после фильтрации. Норма — уменьшение на 20—50%. Резкое уменьшение наблюдается при болезни Виллебранда;

— исследование спонтанной агрегации;

— исследование индуцированной агрегации;

— электронная микроскопия тромбоцитов для определения количества и состояния плотных гранул;

— определение фактора Виллебранда (ФВ). Существует два основных метода. Первый — *метод ристомицининдуцируемой агрегации* (рис-томицин — антибиотик, связывающий ФВ с гликопротеиновыми рецепторами 1Ь, что ведет к агрегации тромбоцитов). Для проведения такого исследования берут бестромбоцитную плазму больного в смеси с ристомицином и добавляют отмытые тромбоциты донора. В норме происходит агрегация тромбоцитов. При болезни Виллебранда агрегация тромбоцитов

снижена, так как плазма больного содержит меньше ФВ. Второй — *метод твердофазного иммуно-ферментного анализа*. Суть его заключается в определении антигена ФВ с помощью моноклональных антител к ФВ;

— определение ретракции кровяного сгустка. У здоровых людей она колеблется от 48 до 60 %;

— исследование коагуляционного гемостаза, в том числе определение времени свертывания, активированного частично тромбопластинового и протромбинового времени.

ТРОМБОЦИТОЗЫ

Тромбоцитозы — это патологические состояния, при которых количество тромбоцитов превышает $400 \cdot 10^9/\text{л}$. Выделяют тромбоцитозы относительные и абсолютные (схема 4).

Выделяют 2 вида относительных тромбоцитозов: перераспределительные и гемоконцентрационные. Первые возникают вследствие перераспределения крови при физических нагрузках, травмах, вторые — как следствие потери жидкости при ожогах, неукротимой рвоте.

Абсолютные тромбоцитозы делят на реактивные (острые и хронические) и первичные (тромбоцитемии). Реактивные тромбоцитозы — доброкачественные заболевания, связанные с преходящим неопухолевым увеличением количества тромбоцитов. Они развиваются вследствие болезней, не поражающих гемопоэтические стволовые клетки.

Причинами развития острых реактивных тромбоцитозов могут быть острая кровопотеря, стресс, лекарственные препараты (адреналин, винк-ристин), спленэктомия, острые системные воспалительные заболевания, послеродовые состояния, инфекции, выход из тромбоцитопении. Хронические тромбоцитозы наблюдаются при коллагенозах, хронических воспалительных процессах (энтериты, бронхиты), злокачественных новообразованиях легких, поджелудочной железы, инфарктах селезенки.

Механизмы развития реактивных тромбоцитозов различны и до конца неясны. В некоторых случаях (кровопотеря, хронические воспалительные заболевания) они могут возникать вследствие стимуляции тромбопоэза. В частности, показана стимулирующая роль ИЛ-6, тромбопоэтина. После удаления селезенки масса циркулирующих тромбоцитов увеличивается за счет тех, которые должны были секвестрироваться в этом органе.

При реактивных тромбоцитозах не наблюдается нарушения структуры и функции тромбоцитов. Клинические проявления выражены не четко. Показаний к применению ингибиторов функции тромбоцитов и терапии, направленной на снижение их количества, нет.

Первичные тромбоцитозы (тромбоцитемии) связаны с неопластическими изменениями тромбопоэза. Они развиваются вследствие болезней, поражающих гемопоэтические стволовые клетки. Причинами этих патологических состояний могут быть миелопролиферативные заболевания: хронический миелолейкоз, полицитемия, миелофиброз, хронический мегака-риоцитарный лейкоз. При первичных тромбоцитозах наблюдаются нарушения структуры и функций тромбоцитов. Клинически они проявляются тромбозами необычной локализации (артерии пальцев, печеночная вена) и

геморрагиями, при этом геморрагические проявления встречаются в 2 раза чаще, чем тромботические.

Для лечения первичных тромбоцитозов применяют цитостатики (алки-лирующие соединения, антиметаболиты).

Примерами рассматриваемых заболеваний могут быть эссенциальный тромбоцитоз и болезнь Вакеза—Ослера.

Эссенциальный тромбоцитоз — миелопролиферативное заболевание. Встречается редко, обычно у людей 50—60 лет. Клинически проявляется петехиальными кровоизлияниями, кровотечениями в желудочно-кишечном тракте. Возможно развитие артериальных и венозных тромбозов с последующей ишемией. Количество тромбоцитов — более $600 \cdot 10^9/\text{л}$, размер клеток увеличен. Наблюдается повышение индуцируемой агрегации. Гема-токрит в норме. При биопсии костного мозга патологических изменений не обнаруживают.

При изучении механизмов развития болезни на уровне КОЕ-мегака-риоцитов обнаружена их способность к делению в отсутствие нормальных факторов роста, что свидетельствует о нарушении регуляции по системе обратной связи. Увеличение количества тромбоцитов вызывает гиперагрегацию, гиперкоагуляцию, что приводит к коагулопатии потребления.

Болезнь Вакеза—Ослера (эритремия) также относится к миелопролиферативным заболеваниям. Нарушение кроветворения происходит на уровне клетки-предшественницы миелопоэза. Основные симптомы болезни связаны с высоким эритроцитозом, увеличением объема циркулирующей крови, повышением ее вязкости. Наблюдается также гипертромбоцитоз, проявляющийся тромбозами крупных артерий, инфарктом миокарда, тромботическим инсультом, тромбозом вен. Возможны кровотечения различной локализации вследствие функциональной неполноценности тромбоцитов. В костномозговом пунктате определяется гиперплазия всех трех ростков кроветворения.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопении — патологические состояния, при которых количество тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$.

Клинические проявления (кровоизлияния и кровотечения) возникают при количестве тромбоцитов менее $30 \cdot 10^9/\text{л}$. Выявляются нарушения в системе гемостаза: увеличение длительности кровотечения, снижение ретракции сгустка, снижение концентрации или активности тромбоцитарных факторов свертывания.

Тромбоцитопении могут быть самостоятельным заболеванием или симптомом какой-либо болезни.

Снижение количества тромбоцитов возможно в физиологических условиях, в частности при физической нагрузке, в первые дни менструального цикла у женщин.

Различают острую и хроническую (продолжительностью более 6 мес) тромбоцитопении.

Выделяют наследственные и приобретенные формы тромбоцитопении. Наследственные формы, наблюдающиеся редко, обусловлены нарушением активности ферментов гликолиза, цикла Кребса, снижением образования тромбопоэтина или чувствительности к нему тромбоцито-поэза.

Причинами приобретенных тромбоцитопении являются физические

(ионизирующая радиация, искусственные клапаны сердца, спленомегалия, гемангиомы), химические (лекарственные препараты) и биологические (вирусы, антитела, иммунные комплексы) факторы.

Выделяют четыре основных механизма развития приобретенных тромбоцитопений.

1. Снижение образования тромбоцитов вследствие невозможности костного мозга выработать тромбоциты в количестве, необходимом для нормального кругооборота, в результате дефекта ГСК, предшественников тромбоцитов или замещения клеток костного мозга некрообразующей тканью. Это может быть связано со следующим:

— сниженным мегакариоцитозом, обусловленным наследственными факторами. Например, тромбоцитопения с отсутствием радиальной кости (ТАР-синдром), синдром Фанкони, средиземноморская мак-ротромбоцитопения;

— внутриутробными изменениями костного мозга в результате действия вирусов (вирусы краснухи, цитомегаловирус) или приемом матерью некоторых лекарственных средств);

— приобретенной гипоплазией костного мозга в результате действия лекарственных препаратов, алкоголя, аутоантител, инфекционных агентов;

— неэффективным тромбоцитопозом при ряде наследственных заболеваний (тромбоцитопатия Мея—Хеглина, синдром Вискотта—Олдрича), дефиците витамина В¹², фолиевой кислоты.

2. Повышенное разрушение тромбоцитов в результате вовлечения как первичных (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), так и вторичных иммунных механизмов. Вторичные иммунные тромбоцитопенические нарушения могут быть обусловлены появлением антитромбоцитарных антител после гемотрансфузии, приема некоторых лекарственных препаратов (сульфаниламиды, хинин и др.), воздействия бактерий и вирусов, наличием таких заболеваний, как коллагенозы, лимфопролиферативные болезни. Кроме того, повышенное разрушение тромбоцитов может возникать при наличии сердечно-сосудистых протезов.

Повышенное потребление тромбоцитов наблюдается при ДВС-синдроме, тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме, ожоговой болезни.

Снижение числа тромбоцитов может быть связано с повышенной секвестрацией последних в селезенке.

3. Перераспределение тромбоцитов. Оно возможно при разведении крови (введение кристаллоидов, плазмы), перераспределении крови в организме, чрезмерном депонировании крови в селезенке при гиперспленизме.

4. Комбинация причин, например при алкоголизме, лимфопролиферативных заболеваниях, применении аппарата сердце—легкие.

Для клинической оценки больных с тромбоцитопенией представляет интерес схема 5, предложенная R.J.Handing (1985), основанная на патогенетическом принципе (схема 5). В этой схеме рассматриваются различные варианты развития тромбоцитопении, включающие наличие или отсутствие спленомегалии, аномалий костного мозга, отражена возможность участия ряда механизмов.

Так, при спленомегалии и отсутствии патологии костного мозга (застойная селезенка, опухоль селезенки, болезни печени, болезни накопления) основным механизмом тромбоцитопении является аномальная секвестрация тромбоцитов в

селезенке. При спленомегалии, сопровождающейся аномалией костного мозга (лейкоз, лимфома, миелоидная метаплазия), снижение числа тромбоцитов обусловлено как сниженной продукцией, так и секвестрацией в селезенке. Если нет спленомегалии, но имеется аномалия костного мозга, тромбоцитопения обусловлена нарушением продукции тромбоцитов. Если нет ни спленомегалии, ни аномалии костного мозга, то уменьшение числа тромбоцитов может быть связано с иммунным или неиммунным разрушением этих клеток.

Рассмотрим несколько видов тромбоцитопении.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП). Это заболевание встречается наиболее часто и лежит в основе 95 % всех тромбоцитопений. ИТП может протекать в острой и хронической формах. Если заболевание продолжается более 6 мес, оно считается хроническим; развивается в основном у взрослых. Острая форма обычно встречается у детей и заканчивается полным выздоровлением.

ИТП взрослых. Причина ИТП устанавливается лишь в 4 % случаев, специфических тестов нет, поэтому диагноз ставят на основании исключения других причин тромбоцитопений. Заболевание чаще наблюдается у женщин 20—30 лет, у которых в анамнезе имеются аутоиммунные заболевания, лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз. Начало обычно острое или подострое, но течение хроническое. У больных наблюдаются следующие проявления геморрагического синдрома: петехии, пурпура, кровоточивость десен, носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения.

В крови снижено число тромбоцитов, увеличен их объем. В 90 % случаев присутствуют антитела к тромбоцитам. В костном мозге — увеличение числа мегакариоцитов.

Основным звеном в механизме развития болезни является действие антител на компоненты тромбоцитарной мембраны (наиболее часто это антитела к GPIIb—IIIa). Большинство антител функционирует как опсоны, т.е. ускоряет процесс фагоцитоза тромбоцитов селезеночными макрофагами.

Лечение. Показаны кортикостероиды (снижение фагоцитоза), иммуноглобулин (насыщение Fc-рецепторов макрофагов, снижение фагоцитоза), α-интерферон, спленэктомия.

ИТП детей. Болеют чаще дети 2—9 лет. Заболевание возникает через 1—3 нед после перенесенной вирусной инфекции. На фоне хорошего самочувствия внезапно появляются петехии и пурпура. В крови — тромбоцитопения и наличие антител к вирусным антигенам.

В развитии болезни выделяют два возможных механизма: 1) адсорбция вируса на мембране тромбоцитов с последующим появлением антител; 2) образование комплексов антиген—антитело и адсорбция их на мембране тромбоцитов.

Вирусный антиген выводится из организма, поэтому возможно самопроизвольное излечение в течение 2 мес. В тяжелых случаях или при затяжном течении показаны кортикостероиды.

Аутоиммунная тромбоцитопения новорожденного. Заболевание может развиваться в результате трансплацентарной передачи материнских антител, вступающих в реакцию с тромбоцитами плода. Ребенок при рождении имеет невыраженную тромбоцитопению, которая исчезает к 4-й неделе жизни.

Лечение. Необходимо лечение только при тяжелой форме нарушений. Применяют переливание отмытых тромбоцитов матери или введение иммуноглобулина.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Это острая тромбоцитопения неясной этиологии. Иногда болезни предшествуют вирусная, бактериальная инфекция, иммунизация, применение пероральных контрацептивов. Может возникать на фоне беременности.

Характерно сочетание выраженной тромбоцитопении с внутрисосудистым гемолизом. У больных появляются гиалиновые тромбы в мелких сосудах (терминальные артериолы или капилляры). Клинически болезнь проявляется неврологическими синдромами (нарушения чувствительности, двигательной активности, сознания), лихорадкой, гемолитической анемией. Для постановки диагноза рекомендуется обращать внимание на наличие следующих характерных для ТТП признаков: снижение числа тромбоцитов, присутствие в крови эхиноцитов, повышение уровня прямого билирубина.

Рассматривается следующий механизм развития данного заболевания. В кровоток поступают вещества, которые могут оказывать повреждающее действие на клетки сосудистого эндотелия. В ответ на это эндотелий высвобождает большое количество мультимерных форм ФВ, расщепляемого до фрагментов, способных агрегировать тромбоциты. Агрегация тромбоцитов приводит к появлению тромбов и окклюзии микрососудов.

Лечение. Показаны плазмаферез, замещение плазмы больного, бедной тромбоцитами, свежезамороженной плазмой доноров. Такой подход позволяет снизить летальность на 90 %.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС). Рассматривается многими исследователями как разновидность ТТЛ. Возникает у новорожденных или детей раннего возраста. В 90 % случаев перед развитием заболевания у детей наблюдается кровавый понос, вызванный шигеллами дизентерии или кишечной палочкой. Кроме того, имеется стойкое повышение АД и выраженное поражение почек с развитием почечной недостаточности. Тромбо-цитопения сопровождается внутрисосудистым гемолизом.

Полагают, что токсины бактерий вызывают разрушение эндотелия почечных капилляров с последующим высвобождением ФВ и агрегацию тромбоцитов.

Лечение. Такое же, как при ТТЛ.

HELLP-синдром (hemolytic anemia evaluated liver enzymes and low platelets). Возникает во II—III триместре у беременных в сочетании с повышением АД, отеками, протеинурией. Заболевание сопровождается тромбоцитопенией. Часто приходится прибегать к удалению плода.

Лекарственные тромбоцитопении. Существуют миелосупрессорный и иммунные механизмы действия лекарственных препаратов, приводящих к снижению числа тромбоцитов. К средствам, оказывающим миелосупрессорное действие, относятся цитостатики, эстрогены, тиазидные мочегонные.

На иммунную систему воздействуют гепарин, антибиотики (новэмби-хин), алкалоиды хины (хинин, хинидин), большие дозы ацетилсалициловой кислоты, сульфаниламидов и др. Первый иммунный механизм связан с оседанием на тромбоцитах лекарственных веществ, что стимулирует образование антител к этим комплексам. Второй иммунный механизм заключается в том, что препараты образуют комплексы с белком

плазмы, которые затем соединяются с мембраной тромбоцитов, стимулируя выработку антител. Третий иммунный механизм связан с деструкцией самих тромбоцитов и образованием антител к ним.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Тромбоцитопатии — патологические состояния, характеризующиеся нарушением адгезивных, агрегационных и коагуляционных функций тромбоцитов.

Клиническим проявлением этих заболеваний является развитие геморрагического синдрома.

Основными механизмами развития тромбоцитопатии являются патология рецепторов тромбоцитарных мембран, нарушение накопления биологически активных веществ в гранулах или нарушение высвобождения факторов свертывания из тромбоцитов.

Тромбоцитопатии делятся на наследственные (первичные) и приобретенные (вторичные). Наследственные тромбоцитопатии в свою очередь классифицируются по патогенетическому принципу на дизагрегационные, тромбоцитопатии, связанные с недостаточностью гранул или с нарушением высвобождения из них факторов свертывания.

Дизагрегационные тромбоцитопатии. Основным звеном патогенеза этих тромбоцитопатии является снижение агрегации, связанное с патологией мембранных белков или рецепторов.

А. Дизагрегационные тромбоцитопатии с развернутым нарушением агрегационной функции. Недостаточность или дефект гликопротеинового комплекса IIb—IIIa оболочки тромбоцитов (рецептора фибриногена) лежит в основе *тромбоцитопатии Гланцманна*. В результате указанной аномалии гликопротеидов отсутствует или снижается фибриногензависимая агрегация в ответ на АДФ, тромбин и другие индукторы, нарушается связывание фибриногена с тромбоцитами, образование агрегатов невозможно. Наследуется заболевание по аутосомно-рецессивному типу. Болеют чаще женщины. Заболевание появляется обычно в детском возрасте и характеризуется кровоточивостью микроциркуляторного типа (петехиальной) из слизистых оболочек (носовые, у женщин — маточные). Могут наблюдаться кровотечения после экстракции зубов. Характерны нарушение ретракции сгустка, резкое увеличение времени кровотечения, отсутствие индуцированной агрегации к АДФ, адреналину, тромбину, коллагену, серотонину. Агрегация к ристомицину не нарушена. Протекает благоприятно, с возрастом выраженность геморрагического синдрома снижается.

Лечение. Показаны переливание тромбоцитной массы, введение г-аминокапроновой кислоты, являющейся прокоагулянтом, введение проагрегантов.

Б. Парциальные дизагрегационные тромбоцитопатии. *Тромбоцитопатия, связанная с патологией рецептора коллагена.* Наблюдается дефицит гликопротеинов Ia—IIa или VI, что проявляется отсутствием или снижением коллагениндуцируемой агрегации и адгезии. Принципы лечения такие же, как при тромбоцитопатии Гланцманна.

Синдром Бернара—Сулье. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Механизм развития связан с дефицитом гликопротеинов Ib—IX—V, что приводит к отсутствию или снижению ФВ-зависимой агрегации/агглютинации в ответ на добавление ристоцетина или бычьего ФВ, снижение ФВ-зависимой адгезии к субэндотелию. При

лабораторно-клиническом исследовании выявляют увеличение размеров тромбоцитов (диаметр 6—8 мкм), умеренную тромбоцитопению, снижение адгезии к коллагену и стеклу, отсутствие агрегации ристомидина. Синдром Бернара— Сулье появляется в первые годы жизни. Выраженность геморрагического синдрома различна — от легких форм до крайне тяжелых. Характер кровоточивости микроциркуляторно-гематомный. Характерны кровотечения из слизистых оболочек, носа, обильные менструации у женщин. Могут возникать обширные гематомы, желудочно-кишечные кровотечения.

Лечение. Показаны переливание тромбоцитарной массы, введение ε-аминокапроновой кислоты.

Синдром Виллебранда тромбоцитарного типа. В основе патогенеза этого заболевания лежит качественный дефект гликопротеинов Ib—IX—V, повышенное сродство к ФВ. Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Синдром Аахуса. Основное звено патогенеза — снижение количества си-аловой кислоты в гликопротеидах Ib. У больных определяется геморрагический синдром, хотя клинические проявления, вероятно, связаны с наличием тромбоцитопении, так как при этой патологии наблюдается нормальная АДФ-, коллаген- и ФВ-зависимая агрегация.

Тромбоцитопатии, связанные с недостаточностью количества гранул или их содержимого. *Синдром «серых» тромбоцитов.* Основа патогенеза — дефицит сx-гранул в результате дефекта «упаковки» продуктов синтеза развивающихся мегакариоцитов в зарождающиеся α-гранулы. Кроме того, снижены содержимое и секреция из гранул фибриногена, тромбосподин, тромбоцитарного фактора 4, р-тромбоглобулина. Это приводит к нарушениям агрегации, индуцированной тромбином и коллагеном. У больных отмечаются умеренный геморрагический диатез, умеренная тромбоцитопения и увеличение размера циркулирующих тромбоцитов. Своим названием синдром обязан серому цвету тромбоцитов при окраске по Романовскому.

Дефицит плотных гранул и их содержимого. Наследование по аутосомно-доминантному типу. Основу патогенеза составляет абсолютный дефицит плотных гранул, содержащих АДФ, АТФ, Ca²⁺, серотонин. Адгезия и первичная волна агрегации нормальные, однако отсутствует или ослаблена вторая волна. Отсутствует или выражена слабо реакция на коллаген и другие индукторы. Проявления геморрагического синдрома выражены умеренно.

Синдром Херцманского—Пудлака. Наследование по аутосомно-доминантному типу. Основное звено патогенеза — дефицит р-гранул. Клинически заболевание проявляется внутрикожными кровоизлияниями умеренно или слабовыраженной склонностью к кровотечению при травме, операциях в сочетании с глазным и кожным альбинизмом. Лабораторно определяются увеличение времени кровотечения, нарушение различных видов агрегации при нормальном количестве тромбоцитов.

Синдром Чедиака—Хигаси. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Механизм кровоточивости такой же, как при синдроме Херцманского—Пудлака, однако бывают периоды тромбоцитопении. Заболевание характеризуется нарушением фагоцитарной активности, что проявляется частыми бактериальными и грибковыми инфекциями. У больных определяется глазной и кожный альбинизм.

Лечение. Показаны временная коррекция геморрагического диатеза путем переливания тромбоцитарной массы, введение десмопрессина.

Тромбоцитопатии, связанные с дефектом высвобождения гранул. В основе патогенеза этих состояний лежит нарушение метаболизма арахидоновой кислоты. Способ наследования неизвестен. Клинические проявления выражены слабо. Симптомы повышенной кровоточивости могут возникнуть после экстракции зубов или приема аспирина.

Аспириноподобный синдром. Основное звено патогенеза — снижение активности циклооксигеназы, что приводит к снижению или нарушению вторичной волны агрегации в ответ на АДФ, коллаген и др. Отсутствует или снижена агрегация на арахидоновую кислоту. Снижено образование метаболитов этой кислоты.

Нарушение синтеза тромбксана A2- Основа патогенеза — снижение активности тромбксансинтетазы.

Лечение. При рассмотренных нарушениях лечение неспецифично. Переливание тромбоцитарной массы следует применять с осторожностью, учитывая риск осложнений после гемотрансфузий. Иногда назначают десмоп-рессин или криопреципитат.

Среди наследственных тромбоцитопатий специально выделяют следующие.

Тромбоцитопатия Мея—Хеглина. Наследуется по аутосомно-доминант-ному типу. Основа патогенеза — нарушение созревания и фрагментации мегакариоцитов. У большинства больных геморрагический синдром выражен слабо и не вызывает необходимости лечения. Прогноз благоприятный. Диагностика достаточно проста, так как наблюдается тромбоцитопения в сочетании с увеличением размера тромбоцитов, нарушением агрегации коллагена, наличием телец Деле в нейтрофилах.

Синдром Вискотта—Олдрича. Наследование сцепленное с X-хромосомой. При этом заболевании наблюдается дефицит 5-гранул в сочетании с тромбоцитопенией, нарушениями иммунитета, экземой. *Болезнь Виллебранда.* Это наиболее распространенное наследственное гемофилическое заболевание, однако нормальная концентрация и функция ФВ имеют значение для поддержания функции тромбоцитов. Таким образом, в патогенезе болезни также отмечаются нарушения тромбоцитарных функций. Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Как известно, ФВ присутствует в плазме и субэндотелиальном экстрацеллюлярном матриксе, связывается специфически с гликопротеином тромбоцитарной мембраны ГП Ib и вторично с ГП lib—IIia. ФВ играет важную роль в начальной адгезии тромбоцитов к коллагену и другим белкам внеклеточного матрикса при повреждении субэндотелиальной поверхности. ФВ имеется также в тромбоцитах. В крови ФВ находится в комплексе с фактором VIII (антигемофильный).

В основе механизма развития заболевания лежит нарушение синтеза ФВ или синтез аномального ФВ. Существуют 3 варианта патогенеза. При первом снижается синтез функционально нормального ФВ. Такой вариант встречается в 70 % случаев, второй вариант — это когда количество ФВ не нарушено, но нарушена его функция: наблюдается неспособность сборки полимеров или их катаболизм после поступления в кровоток. Частота этого варианта 10—15 %. При очень редком третьем варианте наблюдается повышенное сродство дефектных ФВ-мультимеров с высокой молекулярной массой к ГП Ib, что приводит к специфической адсорбции этих мультимеров на тромбоцитарной мембране и в итоге к недостаточности ФВ и тромбоцитопении вследствие внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. ФВ связывается с циркулирующим в крови

фактором VIII, поэтому количественные или качественные нарушения ФВ могут привести к снижению уровня прокоагулянтной активности фактора VIII, что может влиять на нормальный гемостаз.

У больных могут обнаруживаться клинически значимые нарушения как гуморальной системы свертывания, так и функции тромбоцитов. Болезнь Виллебранда появляется в первые годы жизни. Выраженность геморрагического синдрома различна — от легких форм до крайне тяжелых. Характер кровоточивости — микроциркуляторно-гематомный. Типичны кровотечения из слизистых оболочек, носа, обильные менструации у женщин. Могут возникать обширные гематомы, желудочно-кишечные кровотечения, рецидивирующие кровотечения из ран после травм и операций. К характерным лабораторным показателям относятся: увеличение времени кровотечения, снижение адгезивности тромбоцитов к стеклу и коллагену, снижение или отсутствие агрегации ристомидина, снижение ФВ и фактора VHI в плазме крови, увеличение активированного, частично тромбо-пластинового времени.

Лечение. Назначают введение свежезамороженной плазмы, криопреципитат (фракция плазмы, обогащенная ФВ), десмопрессин и ε-аминокапро-новую кислоту.

Необходимо отметить сложности лечения наследственных тромбоцитопатий. Так, несмотря на успешность купирования кровотечений переливанием тромбоцитной массы, следует знать, что при тромбоцитопатиях, связанных с нарушением мембранных белков, этот метод лечения будет приводить к изо- и аутоиммунизации, появлению антител к тромбоцитам. Торпидное течение рассматриваемых заболеваний требует проведения аллогенной трансплантации костного мозга.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Лекарственные тромбоцитопатии. Прием аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов приводит к ингибированию образования тромбксана Аз в связи с подавлением активности фосфолипаз, циклооксигеназы, тромбксансинтетазы. Употребление ш-3-жирных кислот может увеличивать синтез простаглицлина. Нарушение различных функций тромбоцитов возможно при использовании больших доз блокаторов кальциевых каналов. Показано, что возникновение лекарственных тромбоцитопатии может быть связано с приемом папаверина, хинина, карбен-циллина, аминазина, димедрола, некоторых цитостатиков, ряда витаминов (фолиевая кислота, аскорбиновая кислота, цианокобаламин, токоферол и др.). Механизмы развития рассматриваемых состояний не всегда ясны. Известно, что действие указанных лекарственных средств способно вызывать блокаду высвобождения гранул или второй волны агрегации.

Тромбоцитопатии при уремии. При этом состоянии наблюдается нарушение адгезии и агрегации тромбоцитов. Изменения функциональной активности клеток связывают с токсическим влиянием метаболитов, нарушением концентрации гормонов, развитием анемии (при низком гематок-рите тромбоциты выходят из пристеночного слоя плазмы).

Тромбоцитопатии при действии продуктов деградации фибрина. Эти патологические состояния могут развиваться при ДВС-синдроме, применении экстракорпорального кровообращения, эндокардитов. При ДВС-синдроме происходит не только увеличение продуктов деградации фибрина по отношению к фибриногену,

которые конкурируют с фибриногеном в отношении рецептора ГП I_b—III_a на мембране тромбоцитов, но и частичная активация тромбоцитов циркулирующим тромбином. При экстракорпоральном кровообращении существенную роль играет также взаимодействие тромбоцитов с поверхностью трубок аппарата искусственного кровообращения (АИК), что приводит к активации клеток и выделению гранул.

Тромбоцитопатии при миелодиспластических синдромах, острых лейкозах.

Главный механизм — нарушение развития мегакариоцитов, что приводит к изменению функций тромбоцитов, в частности недостаточности гранул этих клеток. Другие механизмы связаны с развитием ДВС-синдрома.

Тромбоцитопатии при парапротеинемиях. Указанные состояния возникают при миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема. У больных наблюдается сочетанная качественная недостаточность тромбоцитов. Патогенез до конца не ясен. Предполагают, что в некоторых случаях развитие тромбоцитопатии вызвано взаимодействием между парапротеином и гликопротеинами тромбоцитарных мембран, что препятствует связыванию фибриногена ФВ.

Описаны также вторичные тромбоцитопатии при цинге, дефиците витамина В₂.

Процесс тромбообразования с участием тромбоцитов появился в ходе эволюции как защитно-приспособительная реакция, ограничивающая или прекращающая потерю крови из сосудистого русла. Особую значимость приобретает участие тромбоцитов в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе при патологических состояниях, характеризующихся нарушением целостности сосудистой стенки или развитием геморрагического синдрома. В этих случаях существенную роль играет ангиотрофическая функция тромбоцитов, заключающаяся в стимуляции репарации стенки сосудов.

Известно, что заболевания, для которых характерно снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопении) или нарушение их функций (тромбоцитопатии), сопровождаются развитием геморрагических осложнений: кровоизлияний и кровотечений. Однако увеличение количества тромбоцитов при тромбоцитозах или повышение агрегации этих клеток может привести к ишемическим поражениям органов иногда с летальным исходом.

Тромбоциты играют важную роль в патогенезе различных заболеваний. Неоднозначно их участие в развитии атеросклероза. С одной стороны, тромбоциты ограничивают повреждение сосудистой стенки, с другой — принимают участие в пролиферативных процессах, образовании атеросклеротических бляшек, вызывают тромбоэмболические осложнения. При онкологических заболеваниях, в том числе лейкозах, уменьшение числа тромбоцитов и нарушение их функции приводят к развитию геморрагического синдрома. Кроме того, эти клетки, входя в состав онкогенно-тромбогенных эмболов, участвуют в процессе метастазирования. Существенную роль играют тромбоциты в развитии такого серьезного осложнения, как ДВС-синдром, который возникает при некоторых видах экстремальных состояний, в акушерской патологии, при инфекционных заболеваниях. Следует подчеркнуть, что в начальной стадии развития синдрома повышается агрегация тромбоцитов. Последняя наряду с увеличением активности свертывающей системы крови обуславливает появление микротромбов с последующим развитием ишемии. Затем, по мере использования пула тромбоцитов, снижения коагуляционных свойств крови и усиления фибринолиза развиваются

проявления геморрагического синдрома. Следует добавить, что тромбоциты принимают участие в развитии таких заболеваний, как эндокардиты, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, печеночная недостаточность и др.