Тромбоцитопении.

Сыцкевич О. Н.

Характеристика тромбоцитов

- Размер - 1 - 4 мкм (молодые тромбоциты широкие);
- средний объем - 7,1;
- количество - 150.000 - 400.000/мм3;
- распределение: 1/3 - в селезенке, 2/3 - циркулируют в крови;
- средняя продолжительность жизни - 7 - 10 дней.

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений.

- I. Повышенное разрушение тромбоцитов (нормальное или повышено количество мегакариоцитов в костном мозге: мегакариоцитарная тромбоцитопнеия):
- А. Иммунные тромбоцитопении:

1. Идиопатическая тромбоцитопеничес-кая пурпура;
2. Вторичные:

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений.

- А) индуцированные инфекцией: вирусными - ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, зостер, краснуха, корь, эпид. паротит, парвовирус В19, ВИЧ; бактериальная инфекция, туберкулез, тиф.
- Лекарственноиндуцированные;
- посттрансфузионная пурпура;
- аутоиммунная гемолитическая анемия (синдром Эвенса);

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений

- СКВ;
- гипертиреоидизм;
- лимфопролиферативные заболевания;
- аллергии, анафилаксии;

3. Неонатальная иммунная тромбоцито-пения:

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений

- Неонатальная аллоиммунння тромбоци-топения;
- фетальный эритробластоз.
- В. Неиммунные тромбоцитопении:
- 1. Обусловленные потреблением тромбоцитов:
- микроангиопатическая гемолитическая анемия;
- ДВС

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений

- Хронически рецидивирующая гемолитическая анемия;
- ГУС;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- Синдром Казабаха-Мерритта;
- Синие пороки сердца.

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений

- 2. Обусловленные разрушением тромбо-цитов:
- лекарственные (ристоцетин, протамин сульфат, блеомицин);
- инфекциями;
- сердечные (протезирование сердечных клапанов и др.);
- злокачественная гипертензия.

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений

- II.Нарушение распределения тромбо-цитов:
- А. Гиперспленизм (портальная гиперте-нзия, болезнь Гоше, синие пороки, неоплазии инфекции);
- В, Гипотермия.
- III. Снижение продукция тромбоцитов: дефицит тромбоцитопоэза (снижение или отсутствие мегакариоцитов в к/м;

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений

- Амегакариоцитарная тромбоцитопения):
- А. Гипоплазия или супрессия мегакариоцитов:
- 1. Лекарства: (хлортиазид, эстрогенные гормоны, этанол, толбутамин);
- 2. Конституциональные:
- ТАР-синдром;
- наследственная мегакариоцитарная гипоплазия без аномалий;

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений

- Наследственная гипопластическая тромбоцитопения с микроцефалией:
- трисомия 13, 18;
- анемия Фанкони.
- 3. Неэффективный тромбоцитопоэз:
- мегалобластная анемия (фолаты, дефицит В 12);
- тяжелая ЖДА;

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений

- Некоторые семейные тромбоцитопении;
- ПНГ;
- 4. Заболевания, связанные механизма контроля:
- дефицит тромбопоэтина;
- циклическая тромбоцитопения;
- дизгенез тромбопоэза.

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений

- 5. Метаболические заболевания:
- метилмалоновая ацидемия;
- кетоновая ацидемия;
- дефицит голокарбоксилазсинтетазы;
- изовалериановая ацидемия;
- идиопатическая гиперглицинемия;
- дети, рожденные от матерей с гипотиреоидизмом.

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений

- 6. Наследственные тромбоцитопении:
- синдром Бернара-Сулье;
- аномалия Мея - Хегглина;
- синдром Вискотта - Олдрича;
- Пурпура сцепленная с полом;
- 7. Приобретенные апластические состояния:
- 1. Идиопатические;

Патофизиологическая классификация тромбоцитопений

- Лекарственноиндуцированные: дозосвязанные:противоопухолевые препараты; противодиабетические, антитиреоидные; антигистаминные; фенилбутазоны; хлорамфеникол и др);
- облучение;
- вирусные инфекции: гепатиты, ВПГ, ВЭБ.

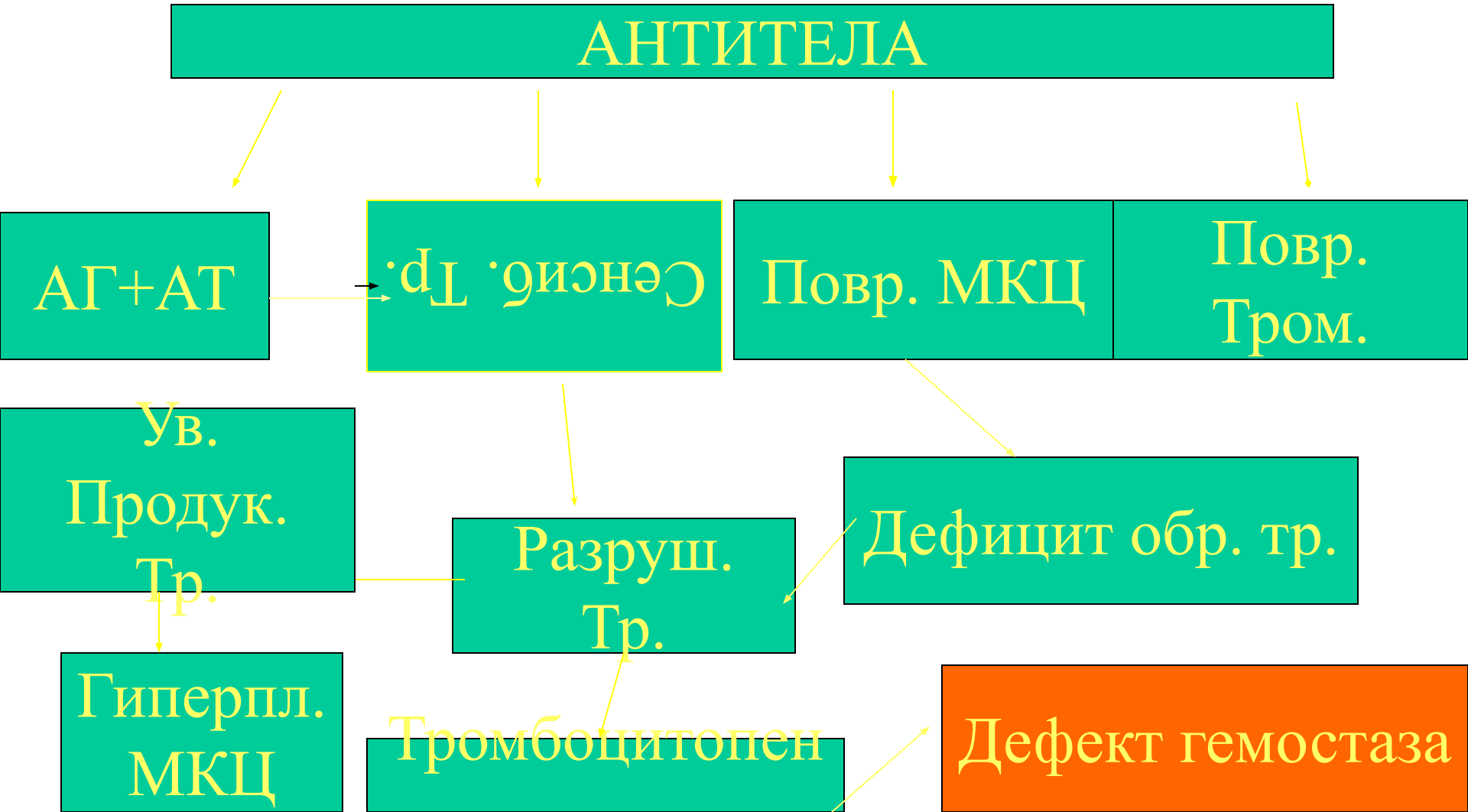
Патофизиологическая классификация тромбоцитопений

- В. поражение костного мозга:
- 1. Доброкачественные: а) остеопетрозиз;
- б) заболевания накопления;
- 2. Злокачественные: а)первичное поражение - лейкозы, миелофиброз; Х-гистиоцитоз;
- б) вторичные: лимфомы, нейробластома; метастазы других солидных опухолей.

ИТП.

- Характеризуется:
- тромбоцитопенией - менее 100. 00 /мм3;
- снижением продолжительности жизни тромбоцитов;
- наличием антитромбоцитарных антител в плазме;
- повышение мегакариоцитов в костном мозге.

Схема патофизиологии ИТП.



ИТП.

- Острая форма - уровень тромбоцитов нормализуется к 6 месяцам от начала заболевания и обострение возникает редко;
- хроническая форма - уровень тромбоцитов снижен свыше 6 месяцев от начала заболевания;
- рецидивирующая форма - уровень тромбоцитов снижается, после достижения нормального уровня

Признаки острой и хронической ИТП.

Признаки	Острая	Хроническая
Возраст	Дети 2-6 лет	Взрослые
Пол	Равно	Ж: М – 3: 1
Сезонность	Весна	Нет
Связь с инфекцией	80 %	Нет
прогноз	ремиссия спонт. 80 %	Хроническое течение

Признаки острой и хронической ИТП.

Признаки	Острая	Хроническая
Связь с аутоиммунным процес.	Несвзана	Очень часто
Начало	Острое	Скрытое
Уровень тр.	< 20.000	40 – 80 .000
Эозинофилия	часто	редко
лимфоцитоз	часто	редко

Признаки острой и хронической ИТП.

признаки	Острая	хроническая
Уровень IgA	N	Снижен или N
Антитромб. AT		
GP V	Часто	Нет
GP Iib/IIIa	Редко	Часто
длительнсоть	2-3 недели	Месяцы и годы

Частота ИТП.

- Неизвестна, так как заболевание часто транзиторное;
- Однако предположительно 1 на 10.000 детского населения в год.

Патогенез ИТП.

- Продолжительность жизни тромбоцитов снижена до 1 - 4 часов до нескольких минут.
- Образуются антитела к гликопротеинам тромбоцитов: GP II b /III a, GP I b / IX, GP V.
- Факторы хозяина: пациенты со специфическим фенотипом по HLA системе B 8 и B 12 имеют высокий риск развития ИТП.

Клиника ИТП.

- Возраст: часто ИТП возникает от 2 лет до 8. Дети с возрастом менее 2 лет имеют следующие клинические признаки: более резкое начало заболевания;
- более тяжелое клиническое течение;
- уровень тромбоцитов менее 20.000/мм3;
- плохой ответ на лечение;
- высокая частота хронизации процесса до 30 %;

Клиника ИТП.

- 2. Пол : равномерное распределение;
- 3. Предрасполагающие факторы: инфекции за 3 недели до первых проявлений у 50 - 80 % больных.
- 4. Симптомы: петехии, пурпура и экхимозы (петехиально - пятнистый тип кровоточивости);
- 5. Кожа: сыпь появляется на передней поверхности : ребра, плечи, ноги и руки.

Клиника ИТП.

- Петехии могут возникать в области конъюнктивы, на слизистой щек, мягком небе. Могут возникать кровотечения из носа, десен, жкт и почек (редко). .
- Могут быть обильные маточные кровотечения.
- Редко мелена.

норма тромб.

сосудистые

Петехия
пурпура
экхимозы

Ттромбо-
цитопатии

Наследс
т.

приобретенные

Приобр.

Наследствен.

Тромб.
снижены

тромбоцитопения

Клиника ИТП.

- Кровотечения могут возникать:
- а) ЦНС: серьезное осложнение и проявляется головной болью и головокружением и острым кровотечением в другом месте;
- кровоизлиянием в склеры;
- в среднее ухо нечасто, приводит к нарушению слуха.

Клиника ИТП.

- Селезенка пальпируется редко, приблизительно у 10 % больных;
- ЛАП нехарактерна (шейная - вирусные инфекции).

Лабораторные признаки ИТП.

- 1. Уровень тромбоцитов: всегда менее 100.000 \ мм 3 и часто менее 20. 000 \ мм 3 у пациентов с тяжелыми генерализо-ванными геморрагическими проявле-ниями.
- 2. Средний объем тромбоцитов повышен (в норме 8,9 мкм).
- 3. Формула крови - без изменений. При наличии активной инфекции- нейтрофи-лез, лимфоцитоз.

Лабораторные признаки ИТП.

- У 25 % умеренная эозинофилия;
- анемия выявляется только при тяжелых кровотечениях.
- Костный мозг: повышено количество мегакариоцитов, часто за счет незрелых и отсутствием отшнуровки тромбоцитов.
- Нормальный эритроидный и миелоидный ростки;

Лабораторные признаки ИТП.

- может быть повышено количество эозинофилов.
- Эритроидная гиперплазия возникает при кровотечениях.
- Коагулограмма: время кровотечения обычно нарушено.
- Ретракция кровяного сгустка нарушена.
- Со стороны вторичного гемостаза изменений нет.

Лабораторные признаки ИТП.

- Лабораторные исследования при ИТП включают:
- ОАК + формула + количество тромбоцитов;
- костно - мозговая пункция;
- антинуклеарный фактор. С3, С4, antii-ds-DNA;
- реакция Кумбса;

Лабораторные признаки ИТП.

- Коагулограмма: ПВ, АПТВ, ТВ, ФА;
- тесты на функцию печени с определением уровня мочевины и креатинина;
- Серология на ВЭБ, ВИЧ.
- Исключать все вторичные причины тромбоцитопений.

Классификация тромбоцитопений в зависимости от размера тромбоцитов.

- **Макротромбоциты**: ИТП, ДВС, синдром Бернара - Сулье, аномалия Мея - Хеггли-на, синдром Альпорта. Различные мукополисахаридозы, синдром серых тромбоцитов.
- **Нормальный размер**: при гипоцеллюлярном костном мозге и при злокачественном поражении.

Классификация тромбоцитопений в зависимости от размера тромбоцитов.

- Микротромбоциты: синдром Вискотта - Олдрича. ТАР - синдром, ЖДА и болезни накопления.

Критерии диагностики ИТП.

- Клиническое исследование не выявляет спленомегалии и ЛАП.
- В ОАК тромбоцитопения без изменений со стороны красной крови и лейкоцитарной формулы.
- Костный мозг: нормальное или повышено число мегакариоцитов с нормальным миелоидным и красным ростками.

Критерии диагностики ИТП.

- Исключены вторичные тромбоцитопении: гиперспленизм, микроангиопатическая гемолитическая анемия, ДВС, лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. СКВ, инфекции такие. как ВЭБ и ВИЧ.

Лечение ИТП.

- Не показано лечение ИТП, если уровень тромбоцитов 35. 000 и более.
- Для предуперждения меноррагий у девочек используются прогестероны для предотвращения кровотечений.
- **Стероидная терапия**.

Действие: а)ингибирует фагоцитоз антителсвязанных тромбоцитов в селезенке и увеличивает длительность жизни тромбоцитов.

Лечение ИТП.

- **Стероидная терапия: б)** улучшает резистентность капиляров и посредством этого зкономит тромбоциты; в) ингибирует продукцию АТ к тромбоцитам.
- Показания: кровотечения из слизистых;
- экстенсивная пурпура в виде синяков на голове и шее;
- прогрессирование пурпуры;

Лечение ИТП.

- **Стероидная терапия:**
- персистирующая тромбоцитопения (свыше 3 недель);
- рецидив тромбоцитопении;
- уровень тромбоцитов менее 30 . 000 / мм3.
- Доза и длительность:
- а) преднизолон 60 мг/день (40 мг/день детям менее 2 лет).

Лечение ИТП.

- **Стероидная терапия:**
- Доза и длительность: а) Преднизолон снижается постепенно 40 мг. 30 мг, 20 мг и 10 мг каждые 5 - 7 дней независимо от уровня тромбоцитов и отменяется не считаясь с ответом.
- Б) в тяжелых случаях солумедрол 500 мг/м2/день 5 дней, что приводит к быстрому ответу, чем обычные дозы ГКС.

Лечение ИТП.

- **Стероидная терапия:**
- Доза и длительность: в) Если нет ответа на ГКС или ответ непродолжительный, после отмены ГКС, можно рекомендовать повторный курс через 4 недели, после окончания;.г) пролонгированная терапия ГКС не показана, т. к. большие дозы ГКС или пролонгированная терапия могут вызывать депрессию продукции тромбоцитов.

Лечение ИТП.

- В/в высокодозное введение иммуногло-булина гамма.
- Действие: 1. Блокада Fc рецепторов ретикулоэндотелиальной системы; 2. Снижает синтез аутоантител; 3. Защи-щает тромбоциты и/или мегакариоциты от АТ; 4. Снижает клиренс вирусных инфекций путем инфузии специфичес-ких АТ; .

Лечение ИТП.

- В/в высокодозное введение иммуногло-булина гамма.
- Показания при острой ИТП. А)детям с неонатальной симптоматической пурпурой и до 2 - х лет, у которых отмечается резистентность к стероидной терапии.б) как альтернатива ГКС терапии.

Лечение ИТП.

- Дозы: а) острая ИТП: общая доза 2 г/кг тела в день в следующих режимах: 0,4 гр/кг в день - 5 дней или 1 г/кг в день 2 дня. Детям до 2 - х лет рекомендуется лучше проводить терапию по 0,4 гр/кг в день в связи с лучшей переносимостью.
- Б) хроническая ИТП: 1 г/кг в день 2 дня или 0,4 гр/кг в день в зависимости от ответа (миним. Уровень тромб более 30 000 /мм3).

Лечение ИТП.

- Дозы:. Б) хроническая ИТП:применение ГКС - альтернативное лечение.
- Ответ: 80 % острой ИТП отвечает изначально.
- Токсические эффекты: а) анафилаксичес-кая реакция связана на введение IgA, который в незначительном количестве присутствует; б) головная боль возни-кает у 20 % больных (в тяжелых случаях дексаметазон 0,15 - 0,3 мг/кг в/в); в) температурная реакция у 1 - 3 %

Лечение ИТП.

- больных, профилактика ацетаменофен в дозе 10 - 15 мг/кг каждые 4 часа и дифенгидрамин 1 мг/кг каждые 6 - 8 часов; д) ВИЧ инфицирование или посттрансфузионными гепатитами; е) Кумбс - позитивная гемолитическая анемия.
- **Комбинированная терапия ГКС и в/в иммуноглобулином.** Показана пациен-там с уровнем тромбоцитов менее 30.000 /мм3 с кровоточивостью из слизистых;

Лечение ИТП.

- Экстенсивными петехиями. Пурпурой и экхимозами на коже; с симптомами или признаками внутричерепного кровоиз-лияния или внутреннего кровотечения. Высокодозная терапия солу-медролом может быть использована в экстеренных случаях 500 мг/м2.
- **Анти - резус Д иммуноглобулин** дейст-вие блокада Fc-рецепторов. Повышает уровень тромбоцитов через 48 часов. Хорошо отвечают пациенты без сплен-эктомии.

Лечение ИТП.

- Доза 40 - 50 мкгр/кг в/в 3-5 минут , повторять через каждые 3 - 8 недель до повышения уровня тромбоцитов свыше 30 .000 / мм3.
- Побочные эффекты:
- температура;
- озноб;
- головная боль;
- снижение гемоглобина и гематокрита, что связано гемолизом. .

Лечение ИТП.

- Эффективна у детей с хронической формой ИТП.
- **Трансфузии тромбоцитов:** показана при признаках кровоизлияния в мозг. Основное их действие - улучшение гемостатических эффектов.
- **Спленэктомия:** показана при а) сверх-тяжелой острой форме ИТП не отве-чающей на медикаментозную терапию; б) при хронической форме с симптомами кровоточивости или перстистирущем

Лечение ИТП.

- снижении тромбоцитов ниже 30 000 / мм3 и не ответе на медикаментозную терапию в течение нескольких лет.
- Подготовка к спленэктомии: а)ГКС в полной дозе за день до операции, в день операции и несколько дней после операции; б) при активном кровотечении до операции показано введение тромбоцитов и солу-медрол 500 мг/м2 в/в.

Лечение ИТП.

- Прогноз: 50 % больных имеют длительную ремиссию. .
- **Иммуносупрессивная терапия** (азатиоприм. 6- меркаптопурин, .циклофосфамид, винкристин).
- **Даназол** 300 - 400 мг/м2 в день 2 - 3 месяца**.**
- **Плазмаферез.**
- **Интрон.**
- **Циклоспорин**

Лечение ИТП.

- Лечение больных с кровоизлиянием в мозг: трансфузия тромбоцитов; солу-медрол 500 мг/м2 в/в в 3 эквивалентные дозы; в/в иммуноглобулин 2 гр/кг и немедленная спленэктомия.
- Прогноз: благоприятный : 70 - 80 % повышают тромбоциты в пределах 6 месяцев и 50 %из них через 1 месяц.