

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Эми Д. Шапиро

Центр гемофилии и тромбозов штата Индиана, Индианаполис, США

Серия монография «Лечение гемофилии», №19,

Всемирная федерация гемофилии 1999

PLATELET FUNCTION DISORDERS

Amy D. Shapiro

Treatment of Hemophilia Monograph Series, Number 19.

World Federation of Hemophilia: 1999

Введение

Система гемостаза очень сложна, при этом сбалансирована так чтобы обеспечивать функциональное состояние крови, протекающей в сосудах человека, а также для того чтобы обеспечить свертывание крови в местах повреждения тканей для минимизации кровопотери и скорейшего восстановления поврежденной ткани. Система гемостаза включает в себя:

- Факторы коагуляции – белки в основном вырабатываемые в печени, участвующие в каскаде коагуляции;
- Тромбоциты – клеточные элементы крови, концентрирующиеся и формирующие процесс агрегации в области повреждения и образующие первичный тромб;
- Фибринолитические факторы – ферменты, участвующие в лизисе сгустка крови после процессов заживления и регенерации поврежденных тканей;
- Ингибиторы – факторы коагуляции, которые помогают локализовать сгусток в месте повреждения и препятствуют развитию генерализации процесса тромбообразования в сосудах всего организма;
- Клетки эндотелия – это выстилающие внутреннюю поверхность сосуда, эпителиальные клетки. В неповрежденном состоянии сосудов и тканей они обеспечивают нормальный ток крови, в случае травматизации

последних, они генерируют выработку биологически активных веществ: факторов коагуляции и фибринолиза.

Тромбоциты – клетки, крови, имеющие форму диска, содержащиеся в количестве 150 – 450 тыс.1/мл³ крови. Они являются основным компонентом в образовании первичного тромба и являются важнейшим фактором нормального гемостаза. Количественные и качественные нарушения тромбоцитарного состава приводят к нарушению нормального гемостаза и склонности к кровотечениям соответственно. В данной монографии рассматривается структура, физиология и основные нарушения функций тромбоцитов. Мы не будем подробно останавливаться на тех нарушениях, связанных с уменьшением количественного состава тромбоцитов (тромбоцитопения) и нарушениях функций тромбоцитов, возникших в связи с применением некоторых лекарственных препаратов или при некоторых болезненных состояниях организма.

Клеточная структура тромбоцита

Тромбоциты трансформируются из мегакариоцитов костного мозга в процессе цитогенеза. Тромбоциты не имеют клеточного ядра. При рассмотрении под микроскопом мазка крови, окрашенного по методу Райта-Гемза тромбоциты представляют собой маленькие гранулированные клетки с грубой мембраной, в количестве от 3 до 10 штук в визуальном поле. Из общего количества тромбоцитов находящихся в единицу времени в организме – 70% циркулируют в общем объеме крови, а 30% находятся в депонированном «спящем» состоянии. Жизненный цикл тромбоцитов составляет около 10 дней, затем они утилизируются ретикулоэндотелиальными клетками печени и селезенки. Средний нормальный объем тромбоцитов составляет примерно $7 \pm 4,8$ унций. Средний нормальный объем является триггером в процессе тромбопоэза, а поскольку молодые тромбоциты имеют больший средний нормальный

объем, но это может быть и связано с некоторыми специфическими нарушениями функции тромбоцитов.

Метод визуального наблюдения структуры тромбоцитов под микроскопом не может в полной мере отразить всю ее сложность. Внутренняя структура тромбоцита состоит из 4 зон: периферийная зона, золево-гелевая зона, органеллы и клеточная мембрана.

Периферийная зона состоит из внешних мембран и ассоциированных с ними структур. У тромбоцитов имеется соединяющая с внешней средой система каналов, названная открытая канальцевая система (ОКС). Стенки канальцев открываются в эту зону. Через ОКС в тромбоцит поступают элементы плазмы крови и выделяются продукты генерируемые собственно тромбоцитом. Выделение тромбоцитарных продуктов через ОКС в результате активизации тромбоцита называется «реакцией выделения или высвобождения». Мембрана тромбоцита богата гликопротеинами, которые являются рецепторами для компонентов этой триггерной системы активации тромбоцита и субстратами для адгезии (склеивания) и агрегации (сцепления) тромбоцитов. К периферийной зоне также находятся фосфолипиды мембраны. Фосфолипиды являются важным компонентом в процессе коагуляции потому, что являются матрицей для коагуляции протеинов. Фосфолипиды также являются иницирующим субстратом тромбоцитарных ферментов, продуцирующих тромбоксан A_2 , являющимся важным продуктом в процессе активации тромбоцитов и мощным тромбоцитарным кофактором (вызывающим агрегацию тромбоцитов). Тромбоцитарная мембрана также переводит сигналы с поверхности клетки во внутренние химические сигналы. Золево-гелевая зона расположена внутри периферийной зоны и участвует в формировании клеточного скелета тромбоцита. Клеточный скелет в свою очередь обуславливает дискообразную форму тромбоцита, которая после активации позволяет расширяться

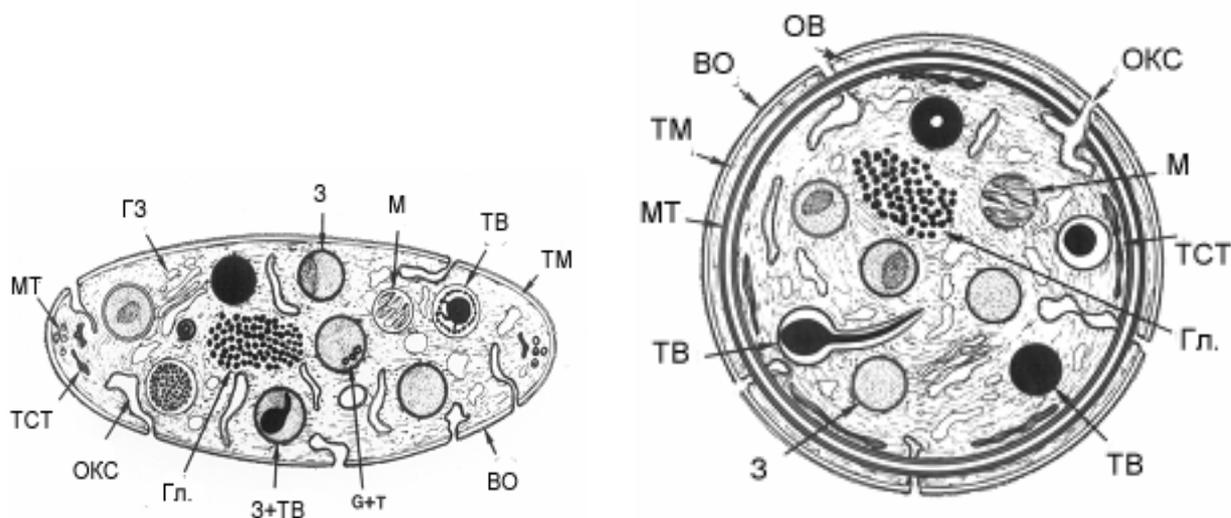
псевдоподиям и высвободить содержимое грануляций. Они составляют от 30 до 50% общего тромбоцитарного белка.

Зона органелл состоит из зерен и клеточных компонентов: лизосом, митохондрий и т. д. Эти органеллы участвуют в процессе обмена веществ клетки, хранения ферментов и других необходимых для функционирования клетки веществ. В ней содержатся два отдела адениновых нуклеотидов: хранилище или резервуар твердых зерен, и метаболический или цитоплазматический резервуар. В данной зоне содержатся альфа- и твердые зерна.

Твердые зерна содержат неметаболический аденозинтрифосфат (АТФ) и аденозиндифосфат (АДФ), серотонин и кальций. Альфа-зерна содержат адгезивные белки: фибриноген, фактор Виллебранда, тромбоспондин, и витронектин. Альфа-зерна также содержат вещества содействующие росту клетки: клеточный гормон роста, тромбоцитарный фактор IV и преобразующий гормон роста клетки. Факторы коагуляции, в том числе, кининоген высокой молекулярной массы, фактор XI и активатор плазминогена ингибитор-1 также присутствуют в виде альфа-зерен.

Четвертая зона – система мембран, включающая твердую систему, состоящую из трубочек. Здесь концентрируется кальций, необходимый для контрактивных процессов трансформации тромбоцита. Там также находится гормональная система для синтеза простагландинов.

Рисунок 1.
Дискоидальный тромбоцит



Роль тромбоцитов в процессе гемостаза

Первичный гемостаз

Процесс трансформации активированных тромбоцитов в устойчивый тромб является единым процессом, который можно разделить на четыре этапа: адгезию, агрегацию, уплотнение и секреция.

В инертном виде тромбоциты не слипаются со стенкой сосуда. При повреждении сосудистой стенки, происходит выброс субэндотелиальных продуктов, таких как коллаген. Тромбоциты адгезируются с коллагеном и формируют гемостатически эффективный тромб. Это взаимодействие может быть инициировано фактором Виллебранда, имеющим тромбоцитарный рецептор Ib-IX. Привлечение большего числа происходит при тромбоцито-тромбоцитарном контакте, который инициируется, в основном, через фибриногеновый рецептор, GPIIb-IIIa. Адгезивный процесс по схемам тромбоцит-тромбоцит и тромбоцит-коллаген может происходить без сжатия и изменения формы клетки.

Сжатие тромбоцитов во время и после активации обуславливает сложность их формы и отрицательный заряд компонентов мембраны. Оно приводит к секреции содержимого гранул, превращая неплотно соединенное скопление тромбоцитов в однородную массу. Секреция содержимого гранул вызывается сигналом, прошедшим сквозь мембрану тромбоцита, с последующим притоком и высвобождением кальция. Это происходит без перестройки химических субстанций, содержащихся в тромбоците, что может свидетельствовать о повреждении тромбоцита. Содержимое гранул имеет высокую концентрацию внутри тромба и находится близко к поверхности первичного тромба, что обуславливает нормальный процесс коагуляции на поверхности тромбоцита. Это является основой для начала формирования фибринового сгустка – фазы вторичного гемостаза.

Внутренние биохимические процессы

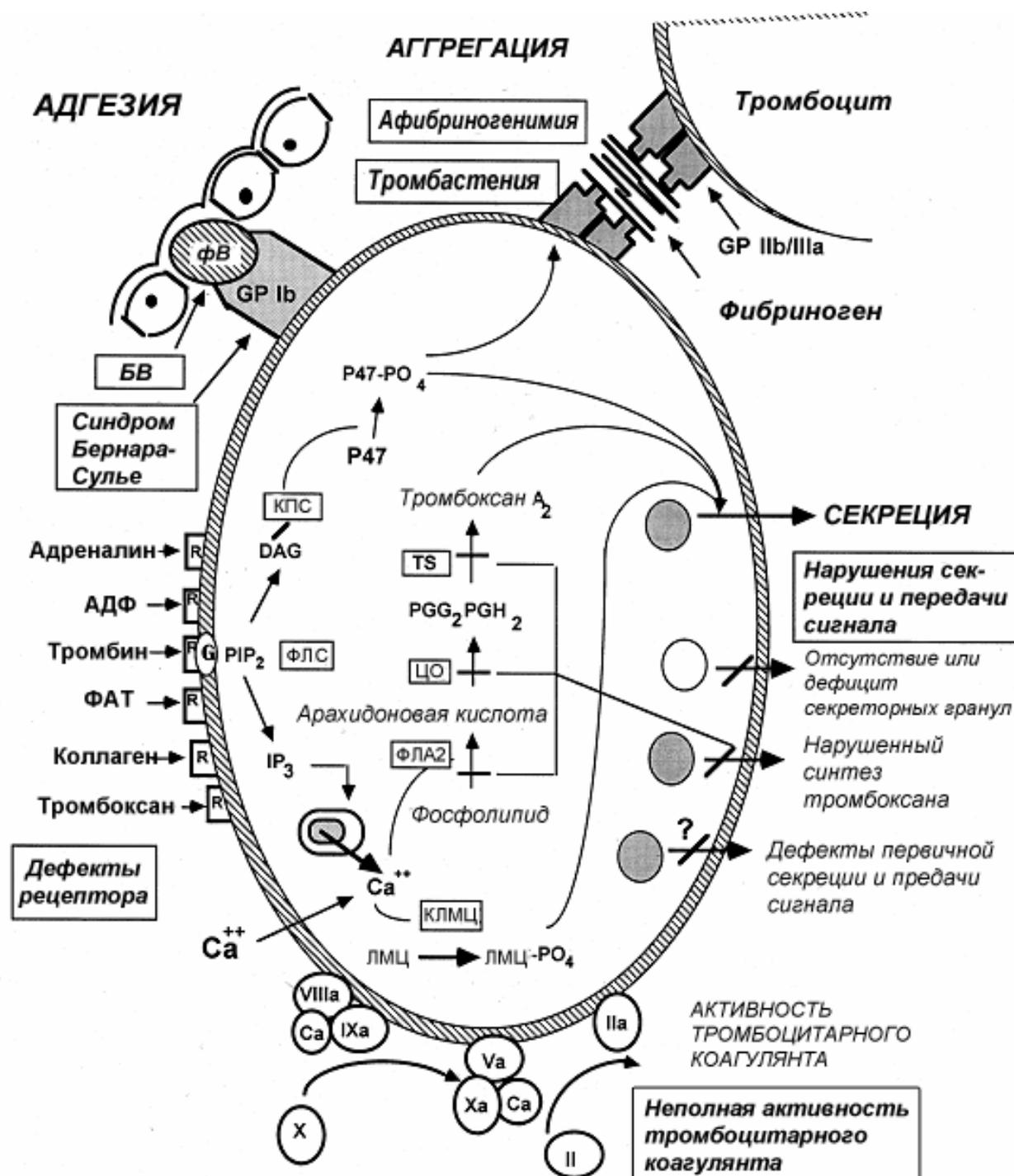
Основным элементом, ответственным за дальнейшее привлечение тромбоцитов в первичный тромб являются: АДФ и тромбоксан A_2 . Тромбоксан A_2 формируется в результате внутриклеточного метаболизма из арахидоната с трансформацией последнего в вещества под названием эйкозаноиды. Простимулированные тромбоциты высвобождают основные соли жирной арахидоновой кислоты, которые окисляются циклооксигеназой в эндопероксиды. Эндопероксиды затем подвергаются воздействию тромбоксанового фермента и в результате образуется тромбоксан A_2 . Тромбоксан A_2 в жидкой состоянии является потенциальным инициатором агрегации тромбоцитов. Он также индуцирует гидролиз фосфоинозитидов, фосфорилиацию белков и увеличение свободнорадикального внутриклеточного кальция. Прием такого препарата, как аспирин приводит к необратимому ацетилированию циклооксигеназы в результате чего эндопероксиды не могут формироваться (См. рисунок 2).

Резюме

Вклад тромбоцитов в процесс гемостаза состоит в образовании первичного тромба, секреции веществ необходимых для дальнейшего привлечения тромбоцитов, предоставления подходящего поля для дальнейшего процесса коагуляции, выработке промоторов заживления эндотелия и структуры сосуда. Нарушение любого из вышеназванных процессов вызывает нарушения функции тромбоцитов, которые могут быть врожденными или приобретенными.

Рисунок 2

Схема нормальной функции тромбоцитов и их врожденных нарушений



AKR/98

Условные сокращения: ЦО – циклооксигеназа; DAG – диацилглицерин; IP₃ – инозиттрифосфат; ЛМС – легкая миозиновая цепь; КЛМС – киназа легкой цепи миозина; PIP₂ – бифосфат фосфатдилинозит; КПС – киназа протеина С; ФЛС – фосфолипаза С; ФЛА₂ – фосфолипаза А₂; фВ – фактор Виллебранда; БВ – болезнь Виллебранда.

Оценка функции тромбоцитов

В начале следует попытаться оценить полноценность и завершенность первичного гемостаза путем ретроспективного анализа истории болезни и внешнего осмотра пациента. Симптомы характерные для нарушений первичного гемостаза присутствуют у большинства пациентов с нарушениями функций тромбоцитов и выражаются в кровотечениях из слизистых оболочек и подкожных кровоизлияниях. Однако симптоматика среди пациентов с различными нарушениями функций тромбоцитов различна. Кровотечений из слизистых оболочек и подкожные кровоизлияния выражаются петехиями, подкожными геморрагиями и экхимозами, носовыми кровотечениями, меноррагиями, кровотечениями из ЖКТ и посттравматическими кровоизлияниями.

Следует проводить подробный сбор анамнеза. Например, при носовых кровотечениях следует уточнять их частоту и продолжительность, способ остановки, наличие анемии, необходимость переливания крови, проводилось ли процедура прижигания, тампонада. Все это может помочь в оценке истинной тяжести заболевания. Особенности в сборе анамнеза существуют также при подкожных кровоизлияниях и меноррагиях. При геморрагиях следует уточнять число прокладок или тампонов, используемых в день, длительность менструального кровотечения, наличие анемии, необходимость переливания крови, гормональная терапия, гистерэктомия в попытке остановить кровотечение. Обзор всех медикаментов, в том числе прописанных, продаваемых без рецепта и растительных лекарственных средств; когда пациент начал прием этих препаратов, их влияние на течение болезненного состояния. После составления личной истории пациента, следует провести сбор семейного анамнеза. Присутствие или отсутствие сходных симптомов среди членов семьи может помочь в установке правильного диагноза и выявлению подверженных этому заболеванию.

Комплексный осмотр следует проводить, обращая особое внимание на характерные физические признаки, заключающиеся не только в кровотечениях, связанных с нарушениями функции тромбоцитов. Эти нарушения включают, но не ограничены, это: альбинизм, дефекты соединительной ткани (тонкая кожа с ненормальным рубцеванием, как при синдроме Элерса-Данло; удлиненные конечности, хрупкие суставы, и другие особенности, связанные с синдромом Марфана) Другие физические нарушения, связанные с приобретенными нарушениями функций тромбоцитов: спленомегалия, заболевания сердца, заболевания печени и почек также следует принимать во внимание при осмотре пациента.

Сложность проводимых анализов зависит от уровня технической обеспеченности лаборатории. Минимально необходимыми являются: анализ, определяющий количество тромбоцитов и клинический анализ крови (гемоблогин, тромбоциты, лейкоциты). Результаты этих простых анализов могут обеспечить врача минимально необходимым объемом информации, в частности числом тромбоцитов. Постановка диагноза при многих нарушениях функции тромбоцитов облегчается исследованием образца периферической крови. Этот шаг является обязательным при. Присутствие шистоцитов и может свидетельствовать о микроангиопатических процессах, происходящих в организме, например гемолитическом уремическом синдроме или о тромбоцитопенической пурпуре. Обнаружение тромбоцитов увеличенных в размере, но в недостаточном количестве, при нормальной морфологии красных и белых кровяных клеток, может говорить о иммунно связанных процессах. Увеличенный размер включенных в тромбоцит гранул, отмечается при синдроме Чедиака-Хигаси. Тромбоциты увеличены в размерах при синдромах Бернара-Сулье и Мэя-Хеггелина. При синдроме Скотта-Олдрича (экзема при осмотре) тромбоциты уменьшены в размере и их число снижено. Тромбоциты приобретают сероватый оттенок при синдроме серых тромбоцитов. Однако, при большинстве нарушений функций тромбоцитов, в том числе дефектах хранения и реакции выпуска, включая

тромбостению Гланцмана, число тромбоцитов и их морфология – в пределах нормы. Таким образом, в этих случаях требуется проведение дальнейших исследований.

Дополнительные лабораторные исследования, в том числе: время кровотечения и агрегация тромбоцитов, применяются при определении функции тромбоцитов.

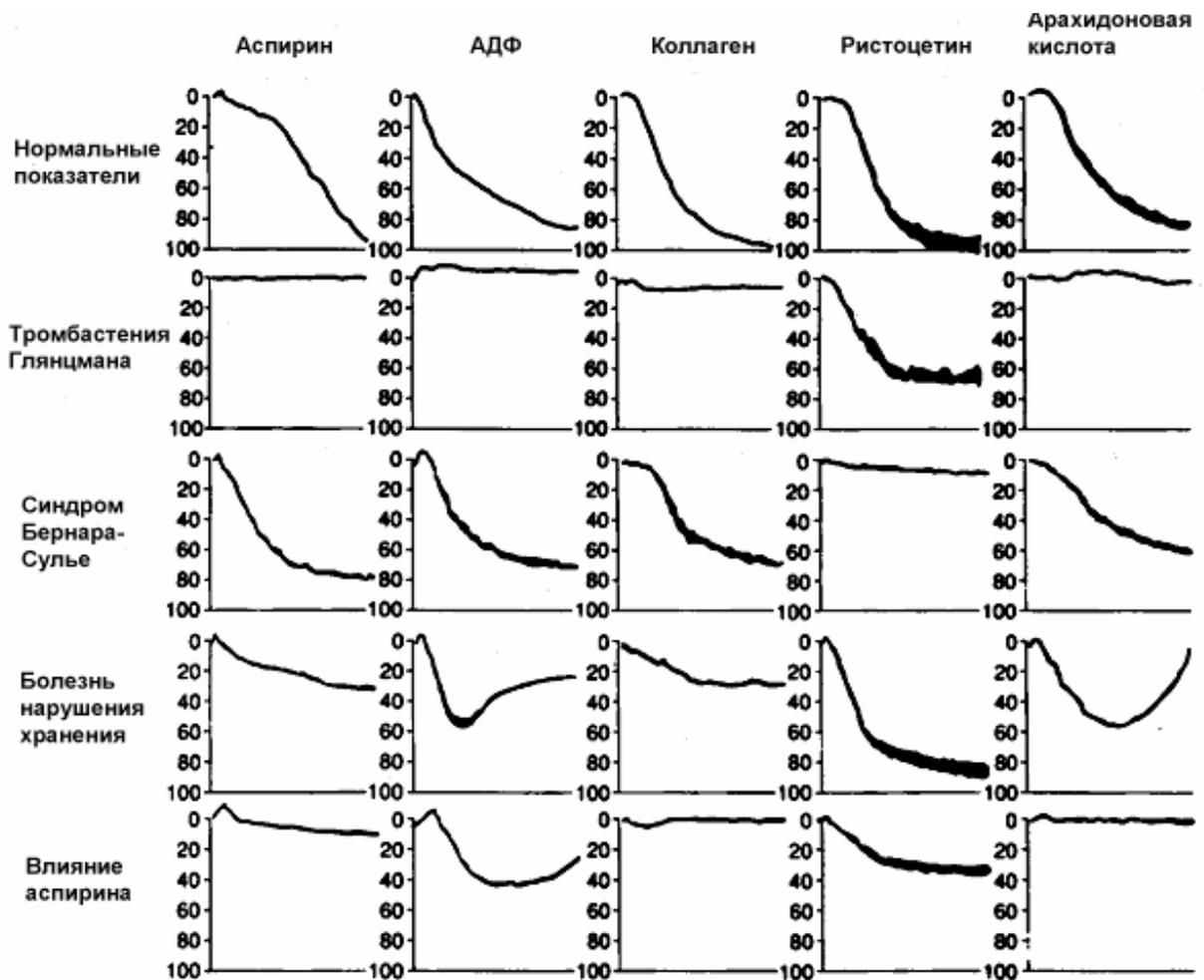
Будучи технически чувствительным, при правильном выполнении, анализ времени кровотечения позволят производить лишь *in vivo* оценку функции тромбоцитов. Определение времени кровотечения, зависти от лаборанта проводящего данное исследование и должно выполняться опытным специалистом. Нормальное время кровотечения, варьируется в зависимости от метода измерения и возраста пациента, но как правило не превышает 9 минут. Удлинение времени кровотечения при нормальном показателе числа тромбоцитов, указывает на нарушение функции тромбоцитов.

Исследования функции тромбоцитов проводятся в специально оборудованных лабораториях, специально обученным персоналом. Данные исследования предоставляют информацию необходимую для классификации заболевания. Специфические исследования функции тромбоцитов, производятся на образцах плазмы богатой тромбоцитами или цельной крови при участии особых реактивов. Полученные результаты дают возможность врачу поставить точный диагноз. Редкие реактивы, например ристоцетин в малых дозах и криопреципитат, требуются для уточнения типа болезни Виллебранда от псевдоболести Виллебранда (дефекта тромбоцитарного рецептора Ib). Наиболее распространенными реактивами являются: АДФ, адреналин, коллаген, арахидоновая кислота, ристоцетин и тромбин. Забор крови и ее доставка в лабораторию для данного исследования должен проводиться в строгом соответствии с инструкцией, во избежание преждевременной активации тромбоцитов. Температура,

При болезни Виллебранда и синдроме Бернара-Сулье отмечаются нарушения в агрегации с ристоцетином. При тромбастении Гланцмана агрегационная

Рисунок 3

Кривые агрегации тромбоцитов с различными реактивами



исключением ристоцетина. Дефекты высвобождения и хранения вызывают нарушения агрегации с АДФ, адреналином, коллагеном и арахидоновой кислотой. Существуют также более специфические методы исследования в том числе структуры тромбоцита с помощью электронного микроскопа, структуры гранул, наличие и число тромбоцитарных рецепторов (I_{ib}-III_a или I_b), а также исследование внутриклеточных гормонов.

Специфические нарушения функции тромбоцитов

1. Отклонения в функциях тромбоцитов

Дефекты тромбоцитарных рецепторов

Тромбастения Гланцмана

Тромбастения Гланцмана (ТГ) – нарушение функции тромбоцитов, вызванное отсутствием или уменьшением тромбоцитарного рецептора IIb-IIIa. Число тромбоцитов, размер, форма, и время жизни при этом заболевании – в пределах нормы. Наследуется тромбастения Гланцмана аутосомно-рецессивным путем: т.е. у родителей данное заболевание не выявляется в течение их жизни. У мужчин и женщин тромбастения Гланцмана отмечается в равной степени. Время кровотечения при ТГ всегда удлинено. Образование тромба незавершенное или отсутствует. Тромбоцитарная реакция происходит только с ристоцетином. Адгезия в области поврежденного эндотелия нормальна, но привлечение дополнительных тромбоцитов в первичный тромб не решает проблемы. Исследование функции тромбоцитарных рецепторов GP IIb-IIIa возможно лишь в специальных лабораториях. Десмопрессин в данном случае не эффективен, поэтому проводится терапия тромбоцитарной массой. Реакции на множественные введения тромбоцитарной массы могут быть достаточно серьезными. Таким образом, трансфузии должны проводиться с осторожностью.

Синдром Бернара-Сулье

Синдром Бернара-Сулье – довольно редкое заболевание, характеризующееся увеличением размера тромбоцитов и некоторым уменьшением их числа. Время кровотечения заметно пролонгировано. Изучение агрегации тромбоцитов в данном случае показывает, что реакция с ристоцетином – ненормально. Это нарушение происходит из-за отсутствия или дефективности тромбоцитарных рецепторов IIb-IX и рецепторов фактора Виллебранда. Следует отличать данное заболевание от болезни Виллебранда, которая вызвана дефектом в факторе Виллебранда, а не в рецепторах тромбоцитов. Наследуется синдром Бернара-Сулье аутосомно-рецессивным путем: т.е. у родителей данное заболевание не выявляется в течение их жизни. У мужчин и женщин синдром Бернара-Сулье отмечается в равной

степени. Болезнь Виллебранда наследуется доминантно-рецессивным путем. При лечении синдрома Бернара-Сулье проводятся трансфузии тромбоцитарной массы; однако, как и при тромбастении Гланцмана может происходить аллоиммунизация пациента.

2. Дефекты содержимого гранул и дефицит хранения

Дефициты хранения – разнородная группа заболеваний, характеризующаяся неспособностью тромбоцитов запасать в гранулах клетки специальные вещества.

2.1 Дефициты хранения, не связанные с системными заболеваниями

Синдром серых тромбоцитов

Синдром серых тромбоцитов – заболевание вызванное нехваткой протеина в содержимом альфа-гранул тромбоцитов и мегакариоцитов. К этим белкам относятся: тромбоцитарный фактор 4, бета-тромбоглобин, фибриноген и внутриклеточный фактор роста. В пробе периферической крови, тромбоциты серые и неестественно велики в размерах. Агрегация с тромбином нарушена. Больному следует пройти пробный курс лечения десмопрессинном перед переливанием тромбоцитарной массы. Переливание тромбоцитарной массы может потребоваться при возникновении обширного кровотечения или в случае невосприимчивости к десмопрессину.

Квебекский тромбоцитарный синдром

Квебекский синдром – аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, при котором отмечается значительное нарушение агрегации тромбоцитов при исследовании последних с адреналином. Это происходит из-за дефекта протеолиза протеина в альфа-гранулах и дефицита мультимерина альфа-гранулы, белка, связывающего фактор V в грануле, и таким образом

вызывающим уменьшение фактора V и ряда других белков (фибриногена, фактора Виллебранда и т. п.)

2.2 Дефициты хранения, связанные с другими системными заболеваниями

Синдром Хермански-Пудлака

Синдром Хермански-Пудлака наследуется аутосомно-рецессивным путем. Наряду с ним у пациентов отмечается кожный альбинизм и цероидоподобный пигмент в макрофагах костного мозга. При этом синдроме также имеется удлинение времени кровотечения и незначительное нарушение свертываемости крови. Твердые гранулы тромбоцита – дефективны. Исследования функции тромбоцитов выявляют нарушение агрегации в реакции с АДФ, адреналином, ристоцитином и коллагеном.

Синдром Чедьяка-Хигаси

Синдром Чедьяка-Хигаси – редкое передаваемое аутосомно-рецессивным путем заболевание, характеризуется ненормально большими гранулами, находящимися в тромбоцитах, которые по размеру похожи на гранулы меланоцитов, лейкоцитов и фибробластов. При синдроме Чедьяка-Хигаси у пациентов присутствует частичный альбинизм и рекуррентная пиогенная инфекция. Число тромбоцитов – в пределах нормы, время кровотечения удлинено, твердые гранулы уменьшены, агрегация тромбоцитов нарушена, вызывая склонность к кровотечениям.

Синдром Вискотта-Олдрича

Синдром Вискотта-Олдрича редкое заболевание, передающееся по рецессивному типу, сцепленное с X-хромосомой. Для него характерны уменьшение размера тромбоцитов и тромбоцитопения. Пациенты с данным заболеванием, страдают кровоточивостью, вызванной нарушением числа и функции тромбоцитов. У некоторых – также присутствует нарушение

хранения. Пациенты с синдромом Вискотта-Олдрича также страдают рекуррентными инфекциями и экземой. При лабораторных исследованиях отмечается отсутствие изогемаглютининов. Параллельно присутствуют и иммунологические нарушения. Генетический анализ выявляет патологию у многих пациентов. Лечение острых кровотечений осуществляется путем переливания тромбоцитарной массы. Трансплантация костного мозга может рассматриваться как крайняя мера в лечении данных пациентов.

3. Дефекты высвобождения

Дефекты высвобождения представляют самую большую группу нарушений функции тромбоцитов. Дефекты высвобождения – неоднородная группа заболеваний с большим числом нарушений лежащих в их основе, чей механизм действия еще не полностью прояснен. Их причиной может служить нарушение передачи сигнала из мембраны, ненормальный внутриклеточный метаболизм или аномалия механизма высвобождения, вызванная дефектами структурных элементов, его участников. Обычная патология в этой группе заболеваний – невозможность тромбоцитов успешно высвободить содержимое гранул при активации тромбоцитов.

Дефекты высвобождения сопровождаются удлинением времени кровотечения и нарушением агрегации тромбоцитов *in-vitro* в присутствии АДФ, адреналином и коллагеном. При более глубоких исследованиях, отмечается дефект высвобождения АДФ. При этом запасы АДФ в организме, не связанной в гранулах, не уменьшены. Содержимое гранул – нормально. Многие пациенты с дефектами высвобождения поддаются лечению DDAVP, синтетическим аналогом вазопрессина.

Применение DDAVP

DDAVP, в концентрации 4 микрограмм/мл, может использоваться в дозе 0,3 микрограмм/кг массы тела пациента внутривенно или подкожно. Существует

также интраназальная форма DDAVP. Интраназальный DDAVP, применяемый для лечения дефектов высвобождения, более концентрирован (1,5 миллиграмм/мл), чем его разновидность для лечения диабета и энуреза. Применять DDAVP следует с осторожностью, поскольку он обладает выраженным антидиуретическим эффектом и может вызывать задержку воды в организме и гипонатриемию. Эти побочные эффекты более резко выражены у детей до трех лет и пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам, требующих значительных внутривенных вливаний. По возможности следует избегать повтора инъекций DDAVP в короткий промежуток времени. Если же этого невозможно избежать, необходимо осуществлять электролитов в сыворотки крови. Несмотря на этот недостаток, DDAVP является важным шагом вперед, поскольку более 50% заболеваний, связанных с дефектами высвобождения восприимчивы к данному виду лечения.

4. Дефекты плазматических факторов, влияющие на функцию тромбоцитов

Дефекты факторов плазмы крови могут приводить к нарушениям функции тромбоцитов, несмотря на нормальное число тромбоцитов и сохранный механизм функционирования тромбоцитов. Наиболее распространенным в этой категории заболеваний является болезнь Виллебранда. Отсутствие плазматического или тромбоцитарного фибриногена приводит к дефектам функции тромбоцитов, поскольку фибриноген является важным фактором во тромбоцито-тромбоцитарном взаимодействии, при образовании первичного сгустка. Афибриногенимия – редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Болезнь Виллебранда и афибриногенимия вызывают нарушения адгезии тромбоцитов: БВ во взаимодействии тромбоцитов и сосудистой стенки, а афибриногенимия во взаимодействии тромбоцитов между собой.

Болезнь Виллебранда

При болезни Виллебранда (БВ) нарушена функция фактора Виллебранда (фВ), имеющего большое значение в функционировании тромбоцитов, чей тромбоцитарный рецептор – Ib-IX. Дефекты фВ выражаются в подкожных кровоизлияниях и кровотечениях из слизистых оболочек. БВ наследуется аутосомным доминантным путем и встречается как у мужчин, так и у женщин. Время кровотечения при этом заболевании обычно удлинено. Различные типы болезни Виллебранда связаны с нарушением активности фактора VIII, количеством антигена к фВ и активностью фВ, что выявляется путем рестоцетин-кофакторного теста. Структура самого белка исследуется путем гелевого электрофореза мультимера.

Афибриногенимия

Данное редкое заболевание с аутосомно-рецессивным путем наследования связано со значительным уменьшением или полным отсутствием фибриногена. Время кровотечения в этом случае обычно удлинено. У некоторых пациентов к тому же отмечается уменьшение числа тромбоцитов и нарушение их агрегации. Отсутствие или значительный дефицит фибриногена в плазме крови приводит к неполноценному взаимодействию тромбоцитов друг с другом.

5. Дефекты взаимодействия тромбоцитов с плазматическими факторами свертываемости, вызванные дефектом активности тромбоцитарного коагулянта

Синдром Скотта

Синдром Скотта наиболее известен в данной категории нарушений функции тромбоцитов. При синдроме Скотта тромбоциты образуют неполноценные комплексы факторов Va-X и VIIIa-Ixa. Дефекты связывания этих комплексов плазматических факторов коагуляции приводит к неполной активации фактора X и протромбина, а также к нарушениям активности

тромбоцитарного фактора 3. Причиной этого является нарушение выработки фосфатидилсерина в плазматической мембране.

6. Различные врожденные заболевания

Известны нарушения функции тромбоцитов, связанные с болезнями соединительной ткани. Эти заболевания включают в себя: синдром Элерса-Данло, синдром Марфана, идиопатический остеопороз и синдром хрупкости Х. Аномалия Мэя-Хеггелина – заболевание передающееся аутосомным доминантным путем, характеризующееся неэффективным тромбоцитопозом при нормальной функции тромбоцитов, и дефицитах гранул в лейкоцитах. Также отмечается нарушение функции тромбоцитов при синдроме Дауна. Тромбоцитопения и синдром дефекта лучевой кости, зачастую сопровождается тромбоцитопатией. Дети, страдающие этим заболеванием, в первый год жизни могут подвергаться тяжелым кровоизлияниям, порой с летальным исходом. Но в дальнейшем тромбоцитопения постепенно исчезает. Данной группе больных показано профилактическое переливание тромбоцитарной массы. Наследственная идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура также зачастую связана с тромбоцитопатией. Также отмечена связь нарушений функции тромбоцитов с повышенным содержанием сывороточного иммуноглобулина нефритом, глухотой.

Заключение

Тромбоцитопатии составляют большую разнородную группу нарушений свертываемости крови, варьирующихся по степени тяжести от легких до тяжелых. Болезнь может протекать бессимптомно; однако, у большинства диагностированных больных имеются ее проявления в виде петехизации и кровотечений из слизистых оболочек, а также после травмы или хирургического вмешательства. Сложный биохимический механизм передачи сигнала подлежит дальнейшему осмыслению. Несмотря на

значительные успехи в исследовании этиологии данных явлений, методы их лечение остаются на низком уровне. При нарушениях функции тромбоцитов, связанные с дефектами плазменных белков коагуляции, таких как болезнь Виллебранда и афибриногенимия, лечение состоит в заместительной терапии концентратми отсутствующих факторов. Дополнительная терапия (антифибринолитики, фибриновый клей и т. п.), десмопрессин и трансфузии тромбоцитарной массы являются основной на сегодняшний день. Кортикостероиды могут играть значительную роль в лечении некоторых из этих заболеваний и приводить к сокращению времени кровотечения, особенно при дефектах хранения у пациентов не восприимчивых к DDAVP.