

УДК: 616-071-08-036.868

БИРЛАМЧИ ИММУН ТРОМБОЦИТОПЕНИЯДА ҚОННИНГ ГЕМОСТАТИК ҚОБИЛИЯТИНИ БУЗИЛИШ МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ҚОН КЕТИШИ ҲОЛАТЛАРИДА УНИ ТЕЗҚОР ДАВОЛАШ ТАМОЙИЛЛАРИ

Абдиев Каттабек Махматович

Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ СПОСОБНОСТИ КРОВИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И ПРИНЦИПЫ ЕЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Абдиев Каттабек Махматович

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

THE MECHANISMS OF VIOLATION OF THE HEMOSTATIC ABILITY OF THE BLOOD IN PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA AND THE PRINCIPLES OF ITS RAPID TREATMENT IN CASES OF BLEEDING

Abdiev Kattabek Makhmatovich

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: kattabekabdiev1@gmail.com

Резюме. Тромбоцитопенияларнинг аксарияти бирламчи иммун тромбоцитопеник пурпура (ИТП) бўлиб, периферик қонда тромбоцитлар сони $< 100 \times 10^9/\text{л}$ бўлган алоҳида камайиши, тромбоцитопения билан бирга келадиган бошқа касалликлар ёки ҳолатлар йўқлиги билан тавсифланади. Тромбоцитлар сони $< 30 \times 10^9/\text{л}$ бўлганда, ўз-ўзидан қон кетиши хавфи сезиларли даражада ошади. Шошилишч ёрдамни талаб қиладиган оғир қон кетиши бемор болалар ва катта ёшдаги беморларнинг ўлимга олиб келади. Геморрагик синдромни "тез ёрдам" терапияси сифатида беморларга глюкокортикоидлар ва/ёки томир ичига юбориладиган иммуноглобулиннинг юқори дозаларини дарҳол юбориши кўрсатилган, аммо ушбу дорилар қўлланилганда уларнинг гемостатик таъсири қисқа натижа беради. Шу сабабли, бирламчи ИТП беморларига кўпинча тромбоцитлар концентрати трансфузияси ўтказилади. Шу билан бирга, беморларда оғир қон кетишини тўхтатиши учун фаоллаштирилган рекомбинант VII- омил (ФРВИО) концентратини қўллаш қон кетишини шошилишч тўхтатишига имкон беради. Мақолада бирламчи ИТП да қоннинг гемостатик қобилиятини бузилиш механизмлари ва қон кетиши ҳолатларида уни тезқор даволаш тамойиллари бўйича тавсиялар келтирилган.

Калим сўзлар: тромбоцитопения, бирламчи ИТП, геморрагик синдром, "тез ёрдам", тромбоцитлар концентрати, фаоллаштирилган рекомбинант VII- омил.

Abstract. Most thrombocytopenia is primary immune thrombocytopenic purpura (ITP), characterized by a distinct decrease in platelet count $< 100 \times 10^9/\text{l}$ in peripheral blood, with no other diseases or conditions accompanying thrombocytopenia. With platelet counts $< 30 \times 10^9/\text{l}$, the risk of spontaneous bleeding increases significantly. Severe bleeding, which requires emergency care, leads to the death of sick children and their adult patients. As an "ambulance" therapy for hemorrhagic syndrome, patients are shown to be given high doses of glucocorticoids and/or intravenous immunoglobulin immediately, but when these drugs are used, their hemostatic effect gives a short result. For this reason, primary ITP patients are often transfused with platelet concentrate. At the same time, the use of recombinant activated factor VII concentrate to stop severe bleeding in patients allows for an urgent cessation of bleeding. The article presents recommendations on the mechanisms of impaired hemostatic ability of blood in primary ITP and the principles of its rapid treatment in cases of bleeding.

Keywords: thrombocytopenia, primary ITP, hemorrhagic syndrome, "ambulance", platelet concentrate, recombinant activated factor VII.

Тромбоцитопения – бу периферик қондаги тромбоцитлар сонининг $150 \times 10^9/\text{л}$ дан паст бўлиши билан тавсифланадиган ҳолат. Шунинг таъкидлаш керакки, тромбоцитлар сони $149 \times 10^9/\text{л}$ дан $100 \times 10^9/\text{л}$ ("чегара" тромбоцитопенияси) оралиғида, 6 ойдан ортиқ давом этадиган бошқа қон шаклли элементлари кўрсаткичлари нормал бўлганда ҳар доим ҳам бирон бир патология мавжудлигини кўрсатмайди. Шу муносабат билан ҳозирги вақтда периферик қонда тромбоцитлар миқдори учун норманинг пастки чегарасини $100 \times 10^9/\text{л}$ га камайтириш масаласи муҳокама қилинмоқда [33].

Тромбоцитопения беморда қон кетишга мойилликнинг ошишига олиб келиши сабабли, унинг оғирлиги геморрагик синдромнинг намоён бўлишини ҳисобга олган ҳолда аниқланади: 1) енгил тромбоцитопения тромбоцитлар сони $> 50 \times 10^9/\text{л}$ ва қон кетиш симптомларининг йўқлиги билан тавсифланади; 2) ўртача тромбоцитопенияда тромбоцитлар сони $20 \times 10^9/\text{л}$ дан $50 \times 10^9/\text{л}$ гача ва жароҳатларда, жарроҳлик аралашувларида катта қон кетиш хавфи ошади, бу ҳолда ўз-ўзидан қон кетиш, қоида қаби, бўлмайди; 3) оғир тромбоцитопения тромбоцитлар сони $< 20 \times 10^9/\text{л}$ ва беморнинг ҳаётига хавф соладиган катта ўз-ўзидан қон кетиш хавфининг ошиши билан тавсифланади [18, 37]. Қонда тромбоцитлар сони $< 10 \times 10^9/\text{л}$ бўлиши беморга шошилиш тиббий ёрдам кўрсатишни талаб қилади. Агар тромбоцитопения тромбоцитлар вазифасининг бузилиши билан бирлашса (тромбоцитопатия билан), тромбоцитлар миқдори юқори бўлса ҳам, катта ўз-ўзидан қон кетишлар ривожланиши мумкин [13].

Периферик қоннинг хужайралари таркибидаги ўзгаришлар бўйича қуйидагилар ажратилади: 1) қондаги бошқа шаклли элементларнинг таркибий ўзгариши билан бирга тромбоцитопения ва 2) қон таркибидаги бошқа шаклли элементларнинг ўзгаришсиз ривожланадиган тромбоцитопения, (алоҳида тромбоцитопения) [3].

Алоҳида тромбоцитопения ҳолатларининг аксарияти бирламчи иммун тромбоцитопенияга тўғри келади (ИТП, Верлгоф касаллиги). Бу орттирилган аутоиммун касаллик бўлиб, периферик қонда тромбоцитлар сони $< 100 \times 10^9/\text{л}$ бўлган алоҳида камайиши, тромбоцитопения билан бирга келадиган бошқа касалликлар ёки ҳолатлар белгиларининг йўқлиги билан тавсифланади [14, 30]. Бирламчи ИТП барча ИТП ҳолатларининг тахминан 80 фоизини ташкил қилади. Дунёда бирламчи ИТП нинг тарқалиши 100 000 аҳолига 4,5 – 20 та, касалланиш йилига 100 000 аҳолига 1,6–3,9 та ҳолатни ташкил этади [36].

Касалликнинг давомийлиги бўйича бирламчи ИТП нинг қуйидаги турлари ажратилади: 1) янги ташхис қўйилган – касалликнинг давомийлиги ташхис қўйилган пайтдан бошлаб 3 ойдан кам; 2) доимий – касалликнинг давомийлиги ташхис қўйилган пайтдан бошлаб 3 ойдан 12 ойгача; 3) сурункали – касаллик давомийлиги ташхис қўйилган пайтдан бошлаб 12 ойдан ортиқ [30].

Бирламчи ИТП этиологияси яхши ўрганилмаган. Касаллик келиб чиқишини кўзғатувчиси 59% ҳолларда турли хил вирусли инфекциялар, камдан – кам ҳолларда ҳомиладорлик, жарроҳлик амалиётлари, эмлаш қайд этилади [5, 8].

Бирламчи ИТП да тромбоцитлар сонининг камайиши, биринчи навбатда, айланувчи тромбоцитларнинг парчаланиши билан боғлиқ. Тахминан 60% ҳолларда бу тромбоцитлар гликопротеин рецепторларида, биринчи навбатда $\alpha\text{IIb}\beta3$ интегринларида (~70%) ва GPIb-IX-V комплексида (~25%), шунингдек $\alpha2\beta1$ интегринларида ва GPVI рецепторларида (~5%) жойлашган инсон тромбоцитлари антигенларига (НРА) аутоантитаначаларнинг ҳосил бўлиши билан боғлиқ [12, 34]. Ушбу антитаначалар асосан IgG ва камроқ даражада IgA ва IgM ҳисобланади. Ҳосил бўлган аутоантитаначалар тромбоцитлар мембранасидаги тегишли антигенлар билан боғланади ва опсонинлар вазифасини бажариб, талокнинг қизил пулпа макрофаглари томонидан тромбоцитлар фагоцитозига ёрдам беради. Бошқа аъзоларнинг макрофаглари ҳам опсонланган тромбоцитларни парчалашда иштирок этиши мумкин, аммо уларнинг ҳиссаси камроқ аҳамиятга эга. Бундан ташқари, тромбоцитлар рецепторлари билан боғланган аутоантитаначалар уларнинг мембранасида комплемент тизимининг фаоллашишига олиб келиши мумкин. Бу жараёнда ҳосил бўлган C3b бўлаклари, опсонинлар бўлиб, тромбоцитларнинг фагоцитозига ҳисса қўшади ва ҳосил бўлган мембранага ҳужум қилувчи комплекс уларнинг бевосита парчаланишини келтириб чиқаради. Яқинда аутоантитаначаларни ўз ичига олган тромбоцитларни парчаланшининг яна бир механизми аниқланди. Хусусан, аутоантитаначаларнинг GPIb-IX-V рецепторлари комплекси билан боғланиши нейраминидаза-1 ферментининг тромбоцитлар юзасига транслокациясига олиб келиши кўрсатилган. Ушбу фермент тромбоцитлар сирт гликопротеинларининг десиализациясини келтириб чиқаради. Жигар синусоидларидан ўтаётганда десиазацияланган тромбоцитлар гепатоцитлар Ashwell – Morell рецепторлари (асиамогликопротеинларнинг жигар рецепторлари) томонидан тан олинади ва уларнинг мембранасига жойлашади. Кейин ўрнашган тромбоцитлар гепатоцитларнинг ўзлари ва яқин

атрофдаги Купфер хужайралари томонидан фагоцитланади [20, 21].

Мегакариоцитопоезнинг бостирилиши бирламчи ИТП патогенезида ҳам муҳим рол ўйнайди. Ушбу патологияда суяк илигида мегакариоцитлар сонининг нормал ёки ҳатто кўпайишига қарамай, бу хужайралар морфологияси ўзига хос хусусиятларга эга [15]. Бирламчи ИТП да мегакариоцитларда учрайдиган ўзгаришларнинг асоси аутоантитаначаларнинг мегакариоцитлар мембранасидаги $\alpha\text{Pb}\beta 3$ интегринлари ва GPIb-IX-V комплекси билан боғланиши бўлиши мумкин. Бу мегакариоцитларнинг шикастланишига, протромбоцитар псевдоподияларнинг ҳосил бўлишига ва кейинчалик тромбоцитларнинг ажралишига олиб келиши кўрсатилган [17]. Баъзи беморларда мегакариоцитлар вазифасини бузилиши, бу хужайралар ўсиши учун муҳим омил ҳисобланадиган тромбopoетин рецепторларига аутоантитаначаларнинг ҳосил бўлиши билан боғлиқ [19]. ИТП да мегакариоцитопоезнинг пасайиши плазмадаги тромбopoэтин миқдорининг камайиши билан ҳам боғлиқ бўлиши мумкин [39]. Гепатоцитларда ушбу ўсиш омили генининг экспрессиясини келтириб чиқарадиган асосий рағбатлантирувчи эски тромбоцитларни тузатишга қодир Ashwell – Morell рецепторларининг фаоллашуви ҳисобланади. Бирламчи ИТП да тромбоцитлар сонининг, шу жумладан, эски тромбоцитларнинг камайиши натижасида, бу рецепторларнинг рағбатлантириши ва тромбopoэтин ишлаб чиқарилиши камайд [20, 21].

Тромбоцитлар ва/ёки мегакариоцитлар мембранасидаги антигенларни таний оладиган аутореактив цитотоксик Т-лимфоцитлар бирламчи ИТП патогенезига катта ҳисса қўшиши мумкин. Уларнинг роли, айниқса, тромбоцитларга қарши аутоантитаначалар аниқланмаган беморларда катта эканлиги кўрсатилган [40]. Тартибга солувчи Т - ва В-лимфоцитлар ва плазмацитоид дендритик хужайралар таркибининг пасайиши, Th1 ва Th2 лимфоцитлар ўртасидаги нисбатнинг ошиши, Tc1 ва Tc2 лимфоцитлар ўртасидаги нисбатнинг ошиши, Th17 лимфоцитлар миқдорининг кўпайиши ва иммунитет тизимидаги бошқа ўзгаришлар маълум аҳамиятга эга.

Бирламчи ИТП ривожланишида ирсий мойиллик ҳам рол ўйнайди [22, 38]. Шундай қилиб, турли хил цитокинларни кодлайдиган генларнинг полиморфизмлари, иммун тизими хужайраларининг каннабиноид рецепторлари ва бошқа турли молекулалар бирламчи ИТП ривожланишининг катта хавфи, маълум бир бошланиш ёши ва ушбу касалликнинг табиати билан боғлиқлиги кўрсатилган.

Бирламчи ИТП билан касалланган беморларнинг кўпчилигида қонда тромбоцитлар сони $> 30\text{-}50 \times 10^9/\text{л}$, бу нормал гемостази таъминлаш учун етарли (ўз-ўзидан қон кетиш бўлмади) ва ҳаёт сифатини пасайтирмайди [35]. Аммо тромбоцитлар сони $< 30 \times 10^9/\text{л}$ бўлганда, ўз-ўзидан қон кетиш хавфи сезиларли даражада ошади. Геморрагик синдром тери ва шиллик пардаларда петехия ва экхимоз, бурун ва тиш милкидан қон кетиш, мено - ва метрорагия, камроқ меъда – ичакдан қон кетиш ва гематурия кўринишида намоён бўлади [41]. Шошилиш тиббий ёрдамни талаб қиладиган оғир қон кетиш (бош мияга қон қуйилишни ҳисобга олмаганда) бемор болаларнинг 20,2 фоизида ва катта ёшдаги беморларининг 9,6 фоизида қайд этилади [17]. Беморнинг ҳаёти учун энг катта хавф туғдирадиган бош мияга қон қуйилиши, айниқса, бемор болаларнинг 0,4 фоизида ва катта ёшдаги беморларнинг 1,4 фоизида учрайди, улардан ҳар тўртинчи ҳолат ўлимга олиб келади [26, 35].

Оғир қон кетиш хавфи юқори бўлган беморларни аниқлаш муҳим вазифа ҳисобланади. Оғир қон кетишининг прогностик омилларидан бири периферик қонда тромбоцитлар сони $< 20 \times 10^9/\text{л}$ [42] ёки $10 \times 10^9/\text{л}$ ҳисобланади [10]. Шунга қарамай, бирламчи ИТП билан касалланган беморларда қон кетишининг оғирлиги ҳар доим ҳам тромбоцитопениянинг оғирлиги билан боғлиқ эмас, айниқса тромбоцитлар миқдори паст бўлганда. Агар бир тадқиқотда қон кетишининг оғирлиги ва тромбоцитлар миқдори $20 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ дан кам бўлган ўртача корреляция боғлиқлиги аниқланган бўлса, бошқа тадқиқотда қон кетишининг оғирлиги ва тромбоцитлар миқдори $30 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ дан кам бўлганда боғлиқлик топилмаган [27]. Яна бир тадқиқотда қон кетишининг оғирлиги ва тромбоцитлар миқдори ўртасидаги боғлиқлик ҳар бир беморлар гуруҳида ёки тадқиқотнинг барча нуқталарида топилмади [29]. Бундан ташқари, тромбоцитлар сони $120 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ [32] бўлганда ИТП билан касалланган беморда бош мияга қон қуйилишнинг ҳолати тасвирланган, бу ушбу патологияга хос эмас.

Бирламчи ИТП билан касалланган беморларда қон кетишининг оғирлиги ва тромбоцитлар миқдори ўртасида аниқ боғлиқлик йўқлигини сабабларидан бири уларнинг баъзиларида тромбоцитопатиянинг мавжудлиги бўлиб, у тромбоцитлар вазифасининг кучайиши ва пасайишида намоён бўлиши мумкин [23]. Тромбоцитопения ҳолатида тромбоцитлар вазифасини баҳолаш катта муаммо ҳисобланади, чунки тромбоцитлар сони гемостаз тизимининг тромбоцитларни ўрганиш усулларининг кўпчилигига бевосита таъсир қилади [6, 7]. Масалан, "олтин стандарт" усули бўлган ёруғлик узатиш агрегометрияси тромбоцитларга бой

плазмада $150 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ дан кам бўлган тромбоцитларнинг агрегация қобилятини объектив баҳолай олмайди [16]. Худди шу чеклов гемостаз тизимининг глобал баҳолаш усулларига ҳам тегишли бўлиб, улар гемостаз тизимининг барча хужайра ва плазма таркибий қисмларининг қоннинг гемостатик қобилятини шакллантиришга ўзаро боғлиқлигига қўшган ҳиссасини ҳисобга олади [28]. Масалан, фаоллаштирилган тромбоцитлар теназ ва протромбиназа комплексларини йиғиш учун манфий зарядланган фосфолипид юзасини ифодалаганлиги сабабли, уларнинг қон таркибидаги пасайиши тромбин ҳосил бўлишининг камайишига ва натижада тромбин ҳосил бўлиш синамасининг кўрсаткичларига олиб келади. Тромбоцитларнинг яна бир муҳим вазифаси қон куйқасини сиқилиши учун зарур бўлган контрактил куч ҳосил қилиш ва уни фибрин ипларига ўтказиш ҳисобланади, тромбоцитопения қон куйқасини ёпишқоқ эластик хусусиятларига ва шунинг учун айланма тромбоэластометрия (АТМ) ва тромбоэластография (ТЭГ) каби синамаларнинг кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатади.

Ушбу ҳолатлар тромбоцитопения ҳолатида тромбоцитлар фаолиятини баҳолаш учун қўшимча имкониятларни излаш зарурлигини кўрсатади. Тромбоцитопения ҳолатида тромбоцитларнинг функционал фаоллигини баҳолаш қийин бўлганлиги сабабли, агар керак бўлса, бирламчи ИТП учун профилактик даволашни тайинлаш жарроҳлик аралашувни ўтказиш фақат тромбоцитлар миқдорини ҳисобга оладиган ва тромбоцитлар вазифасини ҳисобга олмайдиган мутахассисларнинг қайта тайинланишига асосланади. Агар даволашни буюриш нафақат тромбоцитопениянинг оғирлигига, балки тромбоцитлар дисфункциясининг мавжудлиги/йўқлигига ҳам асосланган бўлса, беморлар учун аҳамиятли ҳисобланади.

Бирламчи иммун тромбоцитопеник нурурада қоннинг гемостатик қобилятини тезкор тузатиш тамойиллари

Бирламчи ИТП ни даволашнинг асосий мақсади тромбоцитлар сонини нормал кўрсаткичларга етказиш эмас, балки, геморрагик синдромни олдини олиш ёки бартараф қилиш учун периферик қонда тромбоцитларнинг хавфсиз даражасига эришиш ҳисобланади. Тромбоцитлар сони камида $50 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ бўлиши хавфсиз деб ҳисобланади, бу ўз-ўзидан қон кетишсиз беморнинг нормал ҳаётини таъминлайди ва унинг яшаш сифатини пасайтирмайди [4, 5].

Тромбоцитлар сони $20 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ дан камайганда, шунингдек геморрагик синдром мавжуд бўлганда (тромбоцитлар миқдоридан

қатъий назар), бирламчи ИТП билан касалланган беморларга глюкокортикоидлар ва ёки томир ичига юбориладиган иммуноглобулиннинг юқори дозаларини дарҳол юбориш кўрсатилган ("тез ёрдам" терапияси), аммо ушбу дорилар қўлланилганда уларнинг гемостатик таъсири фақат даволаш бошланганидан 1-2 кундан кейин натижа беради [4, 5]. Шу муносабат билан, бирламчи ИТП билан касалланган беморларга кўпинча тромбоцитлар концентрати трансфузияси ўтказилади [31]. Бу беморнинг қонида тромбоцитлар сонининг дарҳол кўпайишига имкон беради. Гарчи бу натижа бир неча дақиқа ёки соат давом этса-да, бу вақт томир ичига иммуноглобулин ва глюкокортикоидлар таъсирини бошланиши учун етарли [25]. Донор тромбоцитлари трансфузиясининг муҳим камчилиги беморнинг аллоиммунизацияси, яъни тромбоцитлар мембранасида жойлашган инсон лейкоцитлари (HLA) ва тромбоцитлари (HPA) антигенларига қарши аллоантитаначаларнинг пайдо бўлиши юқори хавфи ҳисобланади. Тромбоцитларга қарши аллоантитаначалар тромбоцитлар концентрати трансфузияси билан даволанган беморларнинг 20-60 фоизида ҳосил бўлади ва беморлар кейинги тромбоцитлар трансфузиясига рефрактерликнинг сабаби ҳисобланади [9, 24]. Бундан ташқари, бу қон компонентини қўллаш аллергик реакция, вируслар юқиши ва бошқа асоратлар хавфи билан боғлиқ [1, 2]. Шу муносабат билан, оғир тромбоцитопенияда қоннинг гемостатик қобилятини фавқулдда тузатиш учун қўшимча усулларга эҳтиёж бор.

Бирламчи ИТП да гемостази фавқулдда тузатиш учун тромбоцитлар концентрати трансфузияси учун муқобил сифатида ишлатилиши мумкин бўлган турли хил гемостатик дорилар мавжуд, аммо ҳозирги вақтда уларнинг ҳеч бири ушбу касалликда фойдаланиш учун тасдиқланмаган [43]. Шу билан бирга, ИТП билан касалланган беморларда оғир қон кетишини тўхтатиш учун фаоллаштирилган рекомбинант VII омил (ФРVIIО) концентратини йўриқномадан ташқари ишлатиш ҳақида маълумотлар мавжуд. Кўпгина ҳолларда, ушбу дорини қўллаш қон кетишини тўхтатишга имкон берди, аммо беморнинг қон йўқотишидан ўлиши билан яқунланган самарасиз фойдаланиш ҳолатлари ҳам маълум [44]. Тромбоцитопения ҳолатида оғир қон кетишини тўхтатиш учун ФРVIIО дан фойдаланиш самарадорлиги бўйича рандомизацияланган назорат остида тадқиқотлар ҳозиргача ўтказилмаган. Адабиётларни синчковлик билан таҳлил қилиб, биз оғир тромбоцитопения билан касалланган беморларда қоннинг гемостатик қобилятини тузатиш учун фибриноген концентрати, ФРVIIО концентрати

ёки бошқа кон ивиши омиллари концентратларидан фойдаланиш тўғрисида маълумот топа олмадик. Тромбоцитопения ҳолатида кон кетишини тўхтатиш учун десмопрессиндан фойдаланиш бўйича бир нечта нашрлар мавжуд [11]. Иммуно ва тромбоцитопениянинг бошқа турлари мавжуд беморларда кон кетишини тўхтатиш учун антифибринолитиклар камдан-кам қўлланилади ва уларнинг тромбоцитопенияда самарадорлиги шубҳали [45].

Шундай қилиб, бирламчи иммуно тромбоцитопеник пурпурада периферик конда тромбоцитлар сонининг $20 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ дан камайиши бемор ҳаётига хавф соладиган оғир, назорати қийин кон кетиш эҳтимоли билан боғлиқ. Тромбоцитопения ҳолатида тромбоцитлар вазифасини баҳолашнинг умумий қабул қилинган усуллари йўқлиги сабабли кон кетишини прогноз қилиш қийин. Шу билан бирга, ушбу касалликда гемостатик қобилятини дарҳол тузатиш имкониятлари тромбоцитлар концентратининг трансфузиясида камайди, аммо, ундан фойдаланиш турли хил асоратлар ривожланиши билан боғлиқ. Сўнги йиллардаги илмий ишлар тромбоцитлар концентратини куйиш ўрнига муқобил восита сифатида ФРВПО концентратидан фойдаланиш имкониятини кўрсатилмоқда. Бирламчи иммуно тромбоцитопеник пурпура билан касалланган беморларда кон кетишини тўхтатиш учун бошқа гемостатик дориларни қўллаш тўғрисида маълумот деярли йўқ. Бундан ташқари, маълум бир беморга маълум бир гемостатикни тайинлашнинг самарадорлик имкониятини тезда олдиндан баҳолаш усуллари мавжуд эмас.

Адабиётлар:

1. Аюпова, Р. Ф. Риск гемотрансмиссивных инфекций в «период окна» / Р. Ф. Аюпова, Р. Г. Хамитов, Е. Б. Жибурт // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 5, № 3. – С. 260–263.
2. Жибурт, Е. Трансфузионные реакции: как предотвратить, определить, лечить / Е. Жибурт, Д. Камельских, И. Чемоданов // Заместитель главного врача. – 2018. – № 5. – С. 94–105.
3. Мазуров, А. В. Диагностика тромбоцитопений / А. В. Мазуров, С. Г. Хаспекова, С. А. Васильев // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 7. – С. 4–13.
4. Меликян, А. Л. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых / А. Л. Меликян, Е. И. Пустовал, Н. В. Цветаева и др. // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 44–56.

5. Меликян, А. Л. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной ИТП) у взрослых / А. Л. Меликян, Е. И. Пустовал, Н. В. Цветаева и др. // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 62, № 1–S1. – С. 1–24.
6. Плохов, Д. М. Современные подходы в лабораторной диагностике тромбоцитарного гемостаза / Д. М. Плохов, М. А. Пантелеев // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 270–290.
7. Пономаренко, Е. А. Функциональная активность тромбоцитов: физиология и методы лабораторной диагностики / Е. А. Пономаренко, А. А. Игнатова, Д. В. Федорова и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 112–119.
8. Хаспекова, С. Г. Патогенез и факторы риска неонатальной иммунной тромбоцитопении / С. Г. Хаспекова, Л. Л. Головкина, Н. В. Голубева и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № S3 (67). – С. 436–438.
9. Abraham, A. S. Antibodies to human platelet antigens form a significant proportion of platelet antibodies detected in Indian patients with refractoriness to platelet transfusions / A. S. Abraham, M. P. Chacko, N. A. Fouzia et al. // Transfusion Medicine. – 2018. – Vol. 28, № 5. – P. 392.
10. Buchanan, G. R. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura / G. R. Buchanan, L. Adix // The Journal of Pediatrics. – 2002. – Vol. 141, № 5. – P. 683–688.
11. Castaman, G. Pilot study on the safety and efficacy of desmopressin for the treatment or prevention of bleeding in patients with hematologic malignancies / G. Castaman, E. D. Bona, C. Schiavotto et al. // Haematologica. – Vol. 82, № 5. – P. 584–587.
12. Castro, V. Human platelet antigens and primary immune thrombocytopenia / V. Castro // Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. – 2017. – Vol. 39, № 2. – P. 95–97.
13. Cines, D. B. Immune thrombocytopenic purpura / D. B. Cines, V. S. Blanchette // The New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 346, № 13. – P. 995–1008.
14. Consolini, R. The Centenary of immune thrombocytopenia – Part 2: Revising diagnostic and therapeutic approach / R. Consolini, G. Costagliola, D. Spatafora // Frontiers in Pediatrics. – 2017. – № 5. – P. 179.
15. Deka, L. Morphometric evaluation of megakaryocytes in bone marrow aspirates of immune-mediated thrombocytopenic purpura / L. Deka, S. Gupta, R. Gupta et al. // Platelets. – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 113–117.
16. Femia, E. A. Effect of platelet count on platelet aggregation measured with impedance aggregometry

- (Multiplate™ analyzer) and with light transmission aggregometry / E. A. Femia, M. Scavone, A. Lecchi, M. Cattaneo // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2013. – Vol. 11, № 12. – P. 2193–2196.
17. Iraqi, M. Immune thrombocytopenia: Antiplatelet autoantibodies inhibit proplatelet formation by megakaryocytes and impair platelet production in vitro / M. Iraqi, J. Perdomo, F. Yan et al. // *Haematologica*. – 2015. – Vol. 100, № 5. – P. 623–632.
18. Kaufman, R. M. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB / R. M. Kaufman, B. Djulbegovic, T. Gernsheimer et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 162, № 3. – P. 205–213.
19. Kuwana, M. Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia / M. Kuwana, Y. Okazaki, M. Kajihara et al. // *Arthritis and rheumatism*. – 2002. – Vol. 46, № 8. – P. 2148–2159.
20. Li, J. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia / J. Li, D. E. van der Wal, G. Zhu et al. // *Nature Communications*. – 2015. – Vol. 6. – P. 7737.
21. Li, Y. Sialylation on O-glycans protects platelets from clearance by liver Kupffer cells / Y. Li, J. Fu, Y. Ling et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2017. – Vol. 114, № 31. – P. 8360–8365.
22. Makhlof, M. M. Expression of IL4 (VNTR intron 3) and IL10 (-627) genes polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura / M. M. Makhlof, S. M. Abd Elhamid // *Laboratory Medicine*. – 2014. – Vol. 45, № 3. – P. 211–219.
23. Middelburg, R. A. Platelet function in adult ITP patients can be either increased or decreased, compared to healthy controls, and is associated with bleeding risk / R. A. Middelburg, J. C. Carbaat-Ham, H. Hesam et al. // *Hematology*. – 2016. – Vol. 21, № 9. – P. 549–551.
24. Moncharmont, P. Platelet component transfusion and alloimmunization: Where do we stand? / P. Moncharmont // *Transfusion Clinique et Biologique*. – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 172–178.
25. Neunert, C. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia / C. Neunert, W. Lim, M. Crowther et al. // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, № 16. – P. 4190–4207.
26. Neunert, C. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review / C. Neunert, N. Noroozi, G. Norman et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 13, № 3. – P. 457–464.
27. Page, L. K. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP / L. K. Page, B. Psaila, D. Provan et al. // *British Journal of Haematology*. – 2007. – Vol. 138, № 2. – P. 245–248.
28. Paniccia, R. Platelet function tests: a comparative review / R. Paniccia, R. Priora, A. A. Liotta, R. Abbate // *Vascular Health and Risk Management*. – 2015. – Vol. 11. – P. 133–148.
29. Pansy, J. Evaluating bleeding severity in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: a pilot study / J. Pansy, M. Minkov, R. Dengg et al. // *Klinische Padiatrie*. – 2010. – Vol. 222, № 6. – P. 374–377.
30. Rodeghiero, F. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group / F. Rodeghiero, R. Stasi, T. Gernsheimer et al. // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, № 11. – P. 2386–2393.
31. Salama, A. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia / A. Salama, H. Kiesewetter, U. Kalus et al. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 100, № 5. – P. 762–765.
32. Shirasugi, Y. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial / Y. Shirasugi, K. Ando, K. Miyazaki et al. // *International Journal of Hematology*. – 2011. – Vol. 94, № 1. – P. 71–80.
33. Stasi, R. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia / R. Stasi, S. Amadori, J. Osborn et al. // *PLoS Medicine*. – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. e24.
34. Swinkels, M. Emerging concepts in immune thrombocytopenia / M. Swinkels, M. Rijkers, J. Voorberg et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 880.
35. Tarantino, M. D. Hospitalizations in pediatric patients with immune thrombocytopenia in the United States / M. D. Tarantino, M. Danese, R. J. Klaassen et al. // *Platelets*. – 2016. – Vol. 27, № 5. – P. 472–478.
36. Terrell, D. R. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports / D. R. Terrell, L. A. Beebe, S. K. Vesely et al. // *American journal of hematology*. – 2010. – Vol. 85, № 3. – P. 174–180.
37. Thachil, J. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? / J. Thachil, T. E. Warkentin // *British Journal of Haematology*. – 2017. – Vol. 177, № 1. – P. 27–38.
38. Yadav, D. K. Association of TNF- α -308G >A and TNF- β +252A >G genes polymorphisms with primary immune thrombocytopenia: a North Indian study / D. K. Yadav, A. K. Tripathi, A. Kumar et al. // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. – 2016. – Vol. 27, № 7. – P. 791–796.
39. Rank, A. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura: targeting insufficient

- megakaryopoiesis as a novel therapeutic principle / A. Rank, Q. Weigert, H. Ostermann // *Biologics: Targets and Therapy*. – 2010. – Vol. 4. – P. 139–145.
40. Bakchoul, T. Platelet destruction in immune thrombocytopenia. Understanding the mechanisms / T. Bakchoul, U. J. Sachs // *Hamostaseologie*. – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 187–194.
41. Лисуков, И. А. Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы / И. А. Лисуков, А. А. Масчан, А. В. Шамардина и др. // *Онкогематология*. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 61–69.
42. Rosthøj, S. Duration and morbidity of chronic immune thrombocytopenic purpura in children: five-year follow-up of a Nordic cohort / S. Rosthøj, J. Rajantie, I. Treutiger et al. // *Acta Paediatrica*. – 2012. – Vol. 101, № 7. – P. 761–766.
43. Desborough, M. J. Alternatives to allogeneic platelet transfusion / M. J. Desborough, P. A. Smethurst, L. J. Estcourt et al. // *British Journal of Haematology*. – 2016. – Vol. 175, № 3. – P. 381–392.
44. Gurion, R. Use of recombinant factor VIIa in a pediatric patient with initial presentation of refractory acute immune thrombocytopenic purpura and severe bleeding / R. Gurion, A. Siu, A. R. Weiss, M. Masterson // *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 274–280.
45. Estcourt, L. J. Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in people with haematological disorders / L. J. Estcourt, M. Desborough, S. J. Brunskill et al. // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 3. – P. CD009733.

**МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ
ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ СПОСОБНОСТИ КРОВИ
ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ
ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И ПРИНЦИПЫ ЕЕ
ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ
КРОВОТЕЧЕНИЯХ**

Абдиев К.М.

Резюме. Большинство тромбоцитопений представляют собой первичную иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), характеризующуюся отчетливым снижением количества тромбоцитов в периферической крови $< 100 \times 10^9/\text{л}$, отсутствием других заболеваний или состояний, сопровождающих тромбоцитопению. Когда количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$, риск спонтанного кровотечения значительно увеличивается. Сильное кровотечение, требующее неотложной помощи, приводит к летальному исходу у больных детей и взрослых. В качестве "неотложной" терапии геморрагического синдрома пациентам показано немедленное введение высоких доз глюкокортикоидов и/или внутривенного иммуноглобулина, но их гемостатический эффект кратковременен при применении этих препаратов. По этой причине пациентам с первичным ИТП часто проводят переливание концентрата тромбоцитов. Однако использование концентрата рекомбинантного активированного фактора VII для остановки сильного кровотечения у пациентов позволяет экстренно остановить кровотечение. В статье приведены рекомендации по механизмам нарушения кровоостанавливающей способности крови при первичном ИТП и принципы ее оперативного лечения при кровотечениях.

Ключевые слова: тромбоцитопения, первичная ИТП, геморрагический синдром, "скорая помощь", концентрат тромбоцитов, активированный рекомбинантный фактор VII.