

Ю.В. ШАТОХИН, И.В. СНЕЖКО

---

# ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Под редакцией  
профессора О.А. Рукавицына



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2020

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений . . . . .	6
Введение . . . . .	8
<b>1. Структура тромбоцитов . . . . .</b>	<b>10</b>
<b>2. Функции тромбоцитов . . . . .</b>	<b>15</b>
<b>3. Гемопоз. Мегакариоцитопоз . . . . .</b>	<b>23</b>
<b>4. Методы исследования тромбоцитов . . . . .</b>	<b>28</b>
Подсчет количества тромбоцитов . . . . .	28
Унифицированный метод подсчета тромбоцитов в счетной камере . . . . .	28
Подсчет в мазках крови . . . . .	29
Формула тромбоцитов . . . . .	29
Измерение объема тромбоцитов . . . . .	30
Время кровотечения . . . . .	31
Исследование агрегации тромбоцитов . . . . .	31
Методы исследования агрегации тромбоцитов . . . . .	31
Качественный макроскопический метод исследования агрегации тромбоцитов . . . . .	32
Агростин-тест . . . . .	33
Автоматизация исследований агрегации тромбоцитов (с применением агрегометра) . . . . .	34
Измерение агрегации тромбоцитов при тромбоцитопении . . . . .	36
Процедура определения активности фактора Виллебранда с помощью агрегометра . . . . .	37
Количественное определение фактора Виллебранда . . . . .	38
Пробы на резистентность капилляров . . . . .	38
Пробы на длительность и величину капиллярного кровотечения . . . . .	39
Подсчет количества тромбоцитов в крови . . . . .	40
Изучение размеров тромбоцитов в мазке (тромбоцитометрия) . . . . .	40
Ретракция кровяного сгустка . . . . .	41
Методы ретенции тромбоцитов на стекле (или фильтрах) . . . . .	41
Методы исследования агрегационной функции тромбоцитов . . . . .	42
Визуальный микрометод определения агрегации тромбоцитов . . . . .	42

Графическая регистрация процесса агрегации . . . . .	43
Количественное определение фактора Виллебранда в плазме крови . . . . .	43
Тесты, отражающие спонтанную агрегацию тромбоцитов . . . . .	44
Дополнительные исследования для определения тромбоцитарного гемостаза . . . . .	45
Адгезия тромбоцитов . . . . .	48
Тест тромбодинамики . . . . .	48
<b>5. Тромбоцитопении . . . . .</b>	<b>50</b>
<b>6. Первичная иммунная тромбоцитопения . . . . .</b>	<b>53</b>
Лечение иммунной тромбоцитопении . . . . .	58
Первая линия терапии . . . . .	59
Вторая линия терапии . . . . .	62
Третья линия терапии . . . . .	77
<b>7. Тромбоцитопения и беременность. . . . .</b>	<b>79</b>
<b>8. Тромбоцитопении новорожденных . . . . .</b>	<b>82</b>
<b>9. Тромбоцитопатии. . . . .</b>	<b>88</b>
<b>10. Наследственные тромбоцитопатии. . . . .</b>	<b>93</b>
Преимущественные нарушения агрегационной функции . . . . .	93
Нарушения реакции освобождения и второй фазы агрегации тромбоцитов . . . . .	94
Нарушения реакции освобождения и второй фазы агрегации . . . . .	94
Парциальные нарушения отдельных видов агрегации без патологии реакции освобождения . . . . .	95
Болезни недостаточного накопления . . . . .	95
Дефицит и снижение доступности фактора III тромбоцитов . . . . .	96
Преимущественные нарушения адгезивности тромбоцитов . . . . .	96
<b>11. Приобретенные тромбоцитопатии . . . . .</b>	<b>98</b>
<b>12. Лекарственно-индуцированные тромбоцитопении . . . . .</b>	<b>99</b>
Гипоплазия мегакариоцитарного ростка при алкогольной интоксикации . . . . .	102
<b>13. Лечение тромбоцитопатий . . . . .</b>	<b>103</b>
<b>14. Гепарининдуцированная тромбоцитопения. . . . .</b>	<b>107</b>
Посттрансфузионная тромбоцитопения . . . . .	117
<b>15. Тромбоцитопении при инфекционных заболеваниях . . . . .</b>	<b>118</b>

---

<b>16. Клиническое и патогенетическое значение тромбоцитопении при хроническом гепатите С</b> .....	122
<b>17. Тромбоцитопения, связанная с аномальным распределением тромбоцитов</b> .....	134
Клинико-патогенетические особенности тромбоцитопении при болезни Гоше .....	134
<b>18. Тромбоцитопении при паранеопластическом синдроме</b> .....	141
Приложение .....	156
Литература .....	157

## 2. ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

---

Выделяют следующие функции тромбоцитов [4, 7, 18–20].

- Ангиотрофическая функция.
- Адгезивно-агрегационная функция.
- Сорбционно-транспортная функция.
- Активация плазменного гемостаза.
- Ретракция кровяного сгустка.
- Иммунная функция.

**Ангиотрофическая функция** тромбоцитов обеспечивает нормальную проницаемость и резистентность стенок микрососудов. Тромбоциты поддерживают или восстанавливают сосудистую стенку посредством процесса реэндотелизации у места повреждения. На ангиотрофическую функцию организм расходует ежедневно около 15% циркулирующих в сосудах тромбоцитов. Дефицит тромбоцитов приводит к дистрофии эндотелия сосудов, и тот становится проницаемым для плазмы и эритроцитов. В клинической картине повышенную проницаемость (ломкость) капилляров сопровождают мелкие кровоизлияния (петехии). При выраженной тромбоцитопении происходит развитие геморрагического синдрома.

**Адгезивно-агрегационная функция** обусловлена способностью тромбоцитов приклеиваться, прилипать (адгезия) к субэндотелиальным структурам поврежденной сосудистой стенки, образуя сначала скопления (агрегация), а затем тромбоцитарную пробку [21].

Работы многих авторов показали, что активация и изменение формы тромбоцитов — энергозависимый процесс [12]. Значительную роль в функционировании сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, а именно адгезии, активации и агрегации тромбоцитов в месте повреждения сосудистой стенки, играют ферменты тромбоцитов. К настоящему времени изучены более тридцати различных ферментов тромбоцитов, среди которых выделяют ферменты, непосредственно участвующие в тромбообразовании, протеолизе, гидролизе, гликолизе, пентозофосфатном цикле, цикле лимонной кислоты и дыхательной цепи, а также АТФазу [22–25].

Гликоген сосредоточен в цитоплазме клеток и играет значимую роль в энергетическом метаболизме клеток в качестве субстрата.

Уменьшение общего энергетического потенциала тромбоцитов за счет снижения уровня гликогена в тромбоцитах приводит к угнетению агрегационной способности этих клеток.

Лизосомальный протеолитический фермент  $\alpha$ -НАЭ, наряду с кислотной фосфатазой, принимает активное участие в процессах апоптоза [26]. АТФазы служат одними из основных регуляторов агрегационной функции тромбоцитов, существенное снижение их активности может приводить к различным проявлениям геморрагического синдрома. Эти ферменты способствуют отщеплению концевой фосфатной группы от АТФ с образованием АДФ, играющего ведущую роль в запуске агрегации тромбоцитов. Небольшие количества АДФ первоначально поступают из поврежденной сосудистой стенки. Параллельно с АДФ из тромбоцитов происходит выброс адреналина и серотонина, служащих стимуляторами адгезии. Функцию АТФазы в кровяных пластинках выполняют сократительный белок тромбоцитов (тромбостенин) и большие запасы энергетического субстрата — АТФ.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза выполняет функцию «ионного насоса», в норме она поддерживает в клетках высокий уровень ионов  $\text{K}^+$  и низкий —  $\text{Na}^+/\text{Mg}^{++}$ -зависимая  $\text{Ca}^{++}$ -АТФаза — насос, компенсирующий диффузионные потоки в клетки ионов  $\text{Ca}^{++}$ , поскольку в норме в цитоплазме клеток их концентрация в тысячу раз ниже, чем вне клеток [27].

Адгезия и агрегация тромбоцитов обеспечивают первичный гемостаз в мелких сосудах (микроциркуляторный). Эти процессы особенно важны в крупных сосудах, где только активная адгезия тромбоцитов может сформировать тромб в месте повреждения, поскольку нити фибрина не в состоянии удержаться на поверхности артериальной стенки из-за мощного тока крови. В адгезии тромбоцитов принимает участие ФВ (плазменный и тромбоцитарный), при его отсутствии возникает болезнь Виллебранда (БВ) — из-за неспособности адгезированных тромбоцитов удерживаться на поверхности поврежденной сосудистой стенки. При обнажении субэндотелия происходит взаимодействие тромбоцитов с коллагеном или другими компонентами соединительной ткани. К стимуляторам агрегации тромбоцитов относят АДФ, серотонин, адреналин, норадреналин, тромбоксан, эндоперекиси и коллаген поврежденной сосудистой стенки. Основное значение среди них имеет тромбин. Тромбин вызывает образование псевдоподий, агрегацию и агглютинацию тромбоцитов, усиливает реакцию освобождения факторов тромбоцитов. Тромбин также активирует липолиз фосфолипидов мембраны, в результате которого происходит высвобождение арахидоновой кислоты, — в ходе последовательных

ферментативных реакций происходит ее трансформация в эндоперекиси простагландинов с последующим образованием в тромбоцитах тромбоксана А<sub>2</sub>. Взаимодействие стимуляторов агрегации с тромбоцитами осуществляют ГП гликокаликса тромбоцитарной мембраны. Агрегацию тромбоцитов (как и их адгезию к месту повреждения сосуда) стимулирует АДФ, содержащийся в больших количествах в самих тромбоцитах, эритроцитах, стенке сосудов и тканях. С исчезновением АДФ — возможно, с его распадом до аденозинмонофосфата — происходит дезагрегация.

В условиях патологии (парапротеинемии, криоглобулинемии) продукты фибринолиза ингибируют агрегацию тромбоцитов. Нарушение агрегации тромбоцитов также происходит при отсутствии фибриногена, дефиците или аномалии мембранных ГП [4, 7, 14].

Следует отметить, что фибриноген, на долю которого отводят 3–4% всего белка плазмы, в тромбоцитах составляет 10–12% белка. Плотные гранулы II типа содержат 1/4 общего количества фибриногена тромбоцитов и секретируют его в процессе реакции освобождения, другие 3/4 фибриногена расположены на оболочках кровяных пластинок. Фибринстабилизирующий фактор (фактор XIII) и ФВ также выявлены в разных молекулярных формах как внутри тромбоцитов (в органеллах), так и на наружных мембранах [14].

**Сорбционно-транспортная функция** тромбоцитов состоит в адсорбции ими на своей поверхности и доставке к месту кровотечения плазменных факторов свертывания (фибриногена, фактора VIII и др.), а также биологически активных веществ (например, серотонина) и антикоагулянтов. Тромбоциты способны переносить на своей мембране циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Секреция тромбоцитарных факторов определяет участие тромбоцитов в реакциях гемостаза [19].

**Активация плазменного гемостаза** происходит за счет тромбоцитарных факторов, освобождающихся при дегрануляция тромбоцитов. Влияние стимуляторов обуславливает адгезию тромбоцитов на субэндотелии сосудов, изменение их формы и образование псевдоподий — возникают активированные тромбоциты, объединенные в рыхлый агрегат. В последующем наблюдают уплотнение агрегата с дегрануляцией тромбоцитов и освобождением содержимого гранул. В процессе реакции под действием тромбина (индуктора агрегации) происходит высвобождение АДФ и серотонина тромбоцитов с началом синтеза простагландинов и образованием тромбоксана А<sub>2</sub>. Последний индуцирует вторичную необратимую агрегацию тромбоцитов. Высвобождение

внутриклеточных ионов  $\text{Ca}^{++}$  играет роль пускового механизма в реакции сокращения контрактильных белков и участвует в изменении формы тромбоцитов, активации реакций освобождения факторов и АТФазной активности тромбоцитостенина. При разрушении тромбоцитов происходит освобождение фактора III, осуществляющего связь между образованием тромбоцитарного тромба и включением в процесс свертывания плазменных факторов [19].

**Ретракция кровяного сгустка** — функция тромбоцитов, обеспечивающая уплотнение сгустка и отжатие сыворотки. Ретракцию осуществляют интактные тромбоциты и тромбоциты, подвергшиеся дегрануляции. В процессе ретракции тромбоциты прилипают к нитям фибрина, одновременно в них происходит освобождение тромбоцитостенина и осаждение его на нитях фибрина. В результате взаимодействия тромбоцитов с нитями фибрина возникает уплотнение фибринных нитей, их скручивание с образованием первичного тромба, закрывающего просвет сосуда [4, 14, 20].

**Тромбоциты можно рассматривать также как иммунокомпетентные клетки.** Они принимают активное участие в воспалительном процессе и репарации тканей [28–30]. Тромбоцитарные  $\alpha$ -гранулы поставляют в очаг поврежденной ткани мощные цитокины, тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста. Тромбоцитарный фактор роста служит сильным стимулятором пролиферации фибробластов и гладкомышечных клеток, в то время как трансформирующий фактор обладает как стимулирующими, так и ингибирующими рост указанных клеток свойствами [28]. В  $\alpha$ -гранулах расположены также тромбоцитарный фактор IV и  $\beta$ -тромбоглобулин, принимающие активное участие в коагуляции, воспалительной реакции и клеточном росте. Наконец, тромбоциты принимают участие в гуморальном иммунитете. На мембране тромбоцитов локализованы рецепторы для связывания с иммуноглобулином G (IgG) и циркулирующими иммунными комплексами [30].

Помимо перечисленного, иммунная функция тромбоцитов включает также защиту организма от патогенных микроорганизмов. Строение и функции тромбоцитов предусматривают способность захватывать чужеродные объекты, подвергаясь расщеплению вместе с ними. Многообразные функции тромбоцитов осуществляют активированные клетки.

Активация тромбоцитов происходит при повреждении сосудов и обнажении субэндотелия. Обнаженный субэндотелий фиксирует комплексы ФВ, вырабатываемого эндотелиальными клетками. Рецепторы



тромбоцитов устанавливают связь с молекулами ФВ, при этом происходит адгезия тромбоцитов, и они выделяют содержимое плотных и  $\alpha$ -гранул в кровотоки. Липопротеины мембран активированных тромбоцитов стимулируют активность X, IX, XII и VIII факторов свертывания крови [5, 11].

Установлено, что тромбоциты в ответ на клеточную активацию быстро и устойчиво синтезируют белковые продукты с выраженной биологической активностью [29]. Одним из пусковых моментов синтеза белков служит контакт тромбоцитов с патогенами [31]. Анализ белков активированных тромбоцитов свидетельствует о том, что при контакте с патогенами в сосудистую сеть могут быть выделены более трехсот белков и молекул.

Помимо этого, активированные тромбоциты выделяют из  $\alpha$ -гранул различные цитокины, хемокин и факторы роста [29]. Тромбоциты экспрессируют многие иммуномодулирующие молекулы [например, P-селектин — гранулирующий белок клеточной поверхности, относящийся к классу молекул клеточной адгезии, один из трех селектинов; Toll-подобные рецепторы (TLR, от англ. Toll-like receptor) — класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, распознающим структуры микроорганизмов и активирующим клеточный иммунный ответ; лиганд для мембранной молекулы В-клеток CD40 (CD40L, цитокин семейства факторов некроза опухоли), секретируют ряд цитокинов [интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ )], трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ , от англ. Transforming growth factor beta) и хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (RANTES, от англ. Regulated upon Activation Normally T-cell expressed and Secreted), регулирующих активацию и секрецию Т-лимфоцитов, а также обеспечивают взаимодействие с различными типами иммунных клеток [32].

Перечисленные свойства наделяют тромбоциты способностью влиять как на врожденные, так и на адаптивные реакции иммунной системы [31].

Тромбоциты могут совершать «обмен» друг с другом и другими клетками биологически активными веществами, секретируемыми их внутриклеточными гранулами, включая IgG, IgM, IgA, IgE.

Тромбоциты определяют ключевые компоненты врожденной иммунной системы, что подтверждает наличие TLR на их поверхности [29, 33]. Через TLR тромбоциты также могут распознавать микробные патогены [32].

Связывание циркулирующих тромбоцитов с антителами (АТ), направленными против антигенов, расположенных на их поверхности

(чаще это ГП Ib/IIIa), приводит к их ускоренной элиминации селезеночными макрофагами посредством Fc-рецептор-опосредованного фагоцитоза. Связывание IgG с мембраной развивающихся тромбоцитов может в определенной степени нарушать мегакариопоэз (МКЦП) [4, 14, 20].

Циркулирующие тромбоциты первыми иницируют противомикробную защиту, распознавая присутствие патогенов или воспаление через их множественные иммунные рецепторы, такие как иммуноглобулиновые или рецепторы комплементов и TLR [32, 33]. Состояние врожденного иммунитета в значительной мере зависит от качественного и количественного состава тромбоцитов.

Когда TLR тромбоцитов обнаруживают микробные антигены, активированные тромбоциты высвобождают провоспалительные медиаторы в сосудистую сеть [33]. Высвобождение значительного количества провоспалительных цитокинов, таких как PF-4 [от англ. Platelet factor IV, тромбоцитарный фактор 4 СХС хемокинов (CXCL4, от англ. Chemokine Ligand 4)] или CCL5 (синоним RANTES, англ. Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted), приводит к рекрутированию циркулирующих воспалительных клеток и обеспечивает быстрый ответ на инфекцию [28].

Содержимое лизосом тромбоцитов (гликозидазы, кислотные протеазы и катионные белки) обладает бактерицидной активностью [36]. Активированные тромбоциты высвобождают ряд антибактериальных белков, включая тромбоцитидины, играющие центральную роль в обеспечении врожденного иммунитета и первоначально обнаруженные в нейтрофилах.

TLR служат не единственными рецепторами тромбоцитов, способными взаимодействовать с микроорганизмами. Поверхностные мембранные ГП, такие как интегрин- $\alpha$ Ib $\beta$ 3, ГП Ib/IX и трансмембранный рецептор Fc $\gamma$ RIIa A [Fc-рецептор IgG (от англ. Fc-receptors for IgG)], обычно вовлечены во взаимодействие с бактериальными клетками [32].

Тромбоциты также непосредственно участвуют в захвате патогенов в сосудистой сети и их секвестрации [34]. Для активированных циркулирующих тромбоцитов характерны огромная площадь поверхности и «открытая канальцевая система» — в сочетании со специализированными рецепторами распознавания это может способствовать поглощению циркулирующих в крови антигенов и патогенов [35].

Циркулирующие активированные тромбоциты также могут формировать связи с лейкоцитами, образуя тромбоцитарно-лейкоцитарные

агрегаты за счет быстрого обратимого взаимодействия Р-селектина (CD62P, кластер дифференцировки CD62P) на поверхности тромбоцита с лигандом GPIIb/IIIa-селектина (PSGL-1, от англ. P-selectin glycoprotein ligand 1, кластер дифференцировки CD162) на плазмолемме лейкоцитов [36]. Этот процесс способствует взаимному усилению активности как тромбоцитов, так и лейкоцитов, что приводит к выделению в кровотоки значительного количества иммуномодулирующих цитокинов (хемокины и провоспалительные) [35]. Хемокины (хемотаксические цитокины) составляют важный класс провоспалительных цитокинов, необходимых для активации нейтрофилов и моноцитов и привлечения этих клеток в очаг воспаления. При этом тромбоциты наделены способностью стимулировать фагоцитоз нейтрофилов [37].

Благодаря поверхностным молекулам адгезии тромбоциты прилипают к лейкоцитам и стимулируют их транспортировку в места повреждения тканей или инфекции [38]. Связывание активированных тромбоцитов с лейкоцитами также стимулирует выделение цитокинов, окислительный взрыв, фагоцитоз и образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs, от англ. Neutrophil Extracellular Trap).

NETs — особый вид ловушки, образованный деконденсированными волокнами хроматина и антимикробными факторами, высвобождаемыми из гранул [37]. Нейтрофильные гранулоциты после активации выбрасывают во внеклеточное пространство сетеподобные структуры, в состав которых входят ДНК, гистоны, а также различные белки и ферменты гранул, такие как эластаза и миелопероксидаза [36]. Основная функция NETs — поглощение и уничтожение патогенов.

В зависимости от лежащих в основе патологии антигенов тромбоциты могут усиливать или уменьшать продукцию лейкоцитарных цитокинов. Таким образом, взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов представляет тонкую сбалансированную систему для ограничения чрезмерного воспаления в период инфекции [38]. Тромбоциты играют роль особого регулятора степени выраженности и распространения воспалительного процесса.

Тромбоциты содержат хемокины и цитокины, в частности тромбоцитарные факторы PF-4 и -7, в концентрациях, в тысячу раз превышающих концентрацию в плазме. PF-4 стимулирует активацию и дифференцировку моноцитов, а также адгезию нейтрофилов [34].

Тромбоциты также оказывают влияние на функции В-лимфоцитов через прямой межклеточный контакт и/или растворимые медиаторы [36]. Они стимулируют изотипирование и продукцию АТ В-клетками,

а также повышают эффективность цитолитической активности натуральных киллеров.

Таким образом, тромбоциты, благодаря экспрессии специфических адгезионных молекул, TLRs, секреции хемокинов, цитокинов и метаболитов активных форм кислорода ( $O_2$ ), способны устанавливать сигнальные и адгезионные взаимосвязи с нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами. Это не только определяет их роль в реализации иммунитета специфического и неспецифического типов, но и формирует связь между процессами тромбогенеза и воспаления.

### 3. ГЕМОПОЭЗ. МЕГАКАРИОЦИТОПОЭЗ

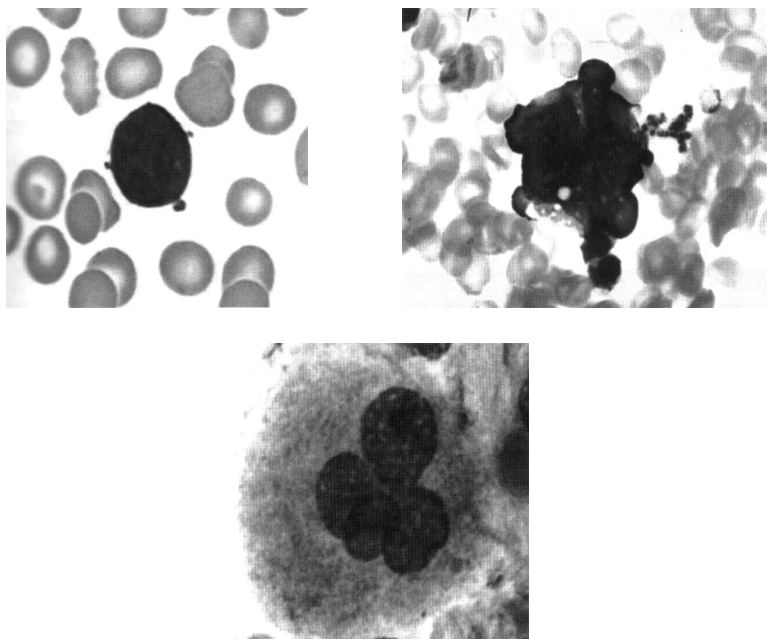
---

Для тромбоцитарного ростка кроветворения, как и других ростков гемопоэза, характерны сложность и многоэтапность [1, 2, 6].

Из клетки-предшественницы миелопоэза возникает мегакариоцитарно-эритроцитарная колониеобразующая единица (КОЕ). Из последней возможно образование как клеток эритроидного ряда, так и клеток мегакариоцитарного ряда. В результате дозревания КОЕ возникает унипотентная клетка-предшественница, называемая КОЕ-мегакариоцита (колониеобразующая единица МКЦ). Далее, в результате дозревания и дифференцировки, происходит формирование мегакариобласта — первой морфологически распознаваемой в мазках костного мозга незрелой клетки мегакариоцитарного ряда (рис. 3). Диаметр мегакариобласта варьирует от 20 до 25 мкм. Ядро округлой формы, занимает большую часть клетки, имеет нежную структуру хроматина. Цитоплазма базофильная, окружает ядро узким ободком, иногда обрывистая. Ядерно-цитоплазматическое соотношение в этих клетках составляет 4:1. Включений в цитоплазме нет. В результате созревания мегакариобласта возникает промегакариоцит, он имеет диаметр до 30–50 мкм. Ядро обычно несколько вытянутое, полисегментированное, резко отделено от цитоплазмы, нуклеолы отсутствуют. Цитоплазма базофильная, чаще занимает большую часть клетки, иногда содержит азурофильную зернистость [2–4, 6, 7, 12].

Образование МКЦ происходит из промегакариоцитов. МКЦ — крупные клетки диаметром 50–120 мкм [20]. Ядро имеет причудливую форму, полиплоидное с плотным хроматином. Цитоплазма обильная, светло-синего или розоватого цвета, содержит обильную зернистость. В МКЦ при изучении мазков костного мозга можно отметить отшнуровку тромбоцитов.

В зависимости от окраски цитоплазмы выделяют базофильные, полихроматофильные и оксифильные МКЦ.



**Рис. 3.** Морфология мегакариобласта, промегакариоцита, мегакариоцита

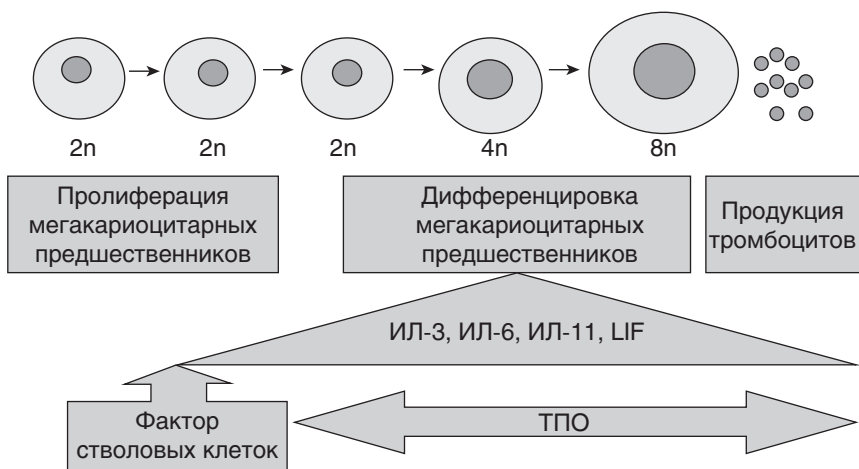
Процесс преобразования мегакариобластов в МКЦ занимает около 25 ч [20]. Время созревания МКЦ также составляет примерно 25 ч, продолжительность жизненного цикла — около 10 сут. Отличительная черта клеточных элементов МКЦП — их способность к эндомитозу (полиплоидизации), делению ядра без разделения цитоплазмы, что приводит к появлению гигантского размера клеток (МКЦ). В процессе МКЦП клетки прodelывают от 3 до 6 эндомитозов, что соответствует ploидности МКЦ от 8 до 64 n. Созревание мегакариоцитарных элементов сопровождается накоплением в цитоплазме гранул.

Основная функция МКЦП — репопуляция тромбоцитов, поддержание их количества в кровотоке на постоянном уровне [3]. В костном мозге МКЦ расположены вблизи костномозговых синусов, и по мере созревания МКЦ внутрь клетки вырастают разделительные мембраны, по которым в дальнейшем происходит деление цитоплазмы на тромбоциты. Существует мнение, что цитоплазматические отростки МКЦ (в виде лент диаметром 2–4 мкм) через миграционные поры проникают

в синусы костного мозга, где и происходит отшнуровка тромбоцитов (тромбоцитообразование).

Регуляция МКЦП происходит по принципу обратной связи: избыток тромбоцитов в крови тормозит тромбоцитопоэз, а тромбоцитопения его стимулирует [3]. Основными регуляторами, стимулирующими МКЦП (рис. 4), служат ряд интерлейкинов (ИЛ-1, -3, -4, -6, -11), фактор стволовых клеток (SCF — от англ. Stem Cells Factor), лейкоз-ингибирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, тромбопоэтин (ТПО). К факторам, ингибирующим тромбоцитопоэз, относят тромбоцитарный фактор IV, трансформирующий фактор  $\beta$ , интерфероны- $\alpha$  и - $\gamma$  и другие ингибиторы.

В регуляции МКЦП и продукции тромбоцитов существенное место принадлежит специфическим гуморальным факторам [20]. Гуморальная регуляция МКЦП доказана экспериментом: сыворотка крови пациентов с тромбоцитопенией вызывает стимуляцию тромбоцитопоэза у здоровых людей, и, напротив, сыворотка крови при гипертромбоцитозе вызывает угнетение тромбоцитопоэза. Место выработки гуморальных факторов точно не определено. Предполагают, что основная выработка регулирующих гуморальных факторов происходит в почках. Однако почки — не единственный орган, продуцирующий стимулято-



**Рис. 4.** Схема регуляции мегакариопоэза (лейкоз-ингибирующий фактор, тромбопоэтин)

ры МКЦП. Считают, что непосредственное регулирующее действие на тромбоцитопоз оказывают мононуклеары (моноциты, лимфоциты).

Сами тромбоциты имеют небольшой размер —  $3,6 \pm 0,7$  мкм, это дискообразной формы безъядерные фрагменты мегакариотарной цитоплазмы, циркулирующие в периферической крови. В норме их содержание составляет  $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$ . Таким образом, возникает некоторый парадокс: тромбоциты — самые мелкие клетки, а их предшественники имеют самые большие размеры.

Учитывая сложный и уникальный процесс дифференцировки тромбоцитов, полагают, что скорость созревания тромбоцитов определяют следующие параметры [20]:

- скорость пролиферации коммитированных клеток-предшественниц;
- серийная репликация ядра без деления клетки;
- процессы созревания цитоплазмы МКЦ;
- отделение тромбоцитов от МКЦ.

Любой из этих процессов может влиять на скорость созревания тромбоцитов и выведение их из костного мозга. При повышении потребности в тромбоцитах продукция последних костным мозгом может в 8 раз превышать норму. Это происходит за счет стимуляции образования МКЦ и увеличения их плоидности, размера и скорости созревания. Ключевые патогенетические факторы тромбоцитопении обычно связаны с функционированием костного мозга. Если при тромбоцитопении количество МКЦ в костном мозге повышено, причина тромбоцитопении не вызывает сомнений — избыточное разрушение тромбоцитов в периферической крови.

Только в 1994 г. был идентифицирован гуморальный фактор регуляции тромбоцитопоза, получивший название «тромбопоэтин» (ТПО) [39]. ТПО действует как на уровне полипотентных коммитированных клеток, так и на уровне МКЦ. Работы авторов (Kaushansky K., 1998; Wolber E.M., 2002) [40, 41] показали, что, в отличие от большого числа цитокинов, участвующих в регулировании кроветворения, ТПО оказывает влияние на все стадии дифференцировки МКЦ и синтеза тромбоцитов [40, 41]. Рецепторы с-Mpl (рецептор ТПО на мембране клеток-предшественников мегакарицитов) к ТПО есть не только на поверхности гемопоэтических клеток и МКЦ, но и на тромбоцитах [42, 43]. Регуляция уровня ТПО происходит по принципу обратной связи при участии интерлейкинов: ИЛ-6 и ИЛ-11 [44]. В основном ТПО продуцируют паренхимные клетки и синусоидальные эндотелиальные клетки печени, клетки стромы костного мозга, в незначительной



степени — проксимальные клетки извитых канальцев почек, клетки поперечно-полосатых мышц, селезенки [45]. В печени увеличение производства ТПО возникает за счет фактора стимуляции В-клеток.

В нормальной сыворотке концентрация ТПО очень низкая — от 0,5 до 2 пмоль/л. Однако не отмечено стимулирующего действия развития тромбоцитопении на выработку ТПО — этот фактор печень вырабатывает постоянно в одном и том же количестве. ИЛ-3 стимулирует митотическую активность МКЦ, но не стимулирует созревание цитоплазмы. ИЛ-6 и ИЛ-11 стимулируют созревание цитоплазмы тромбоцитов [39].

Ген ТПО (у человека — ТНРО) расположен на длинном (q) на плече хромосомы 3 человека в локусе 3q26.3–27. Мутации этого гена могут приводить к наследственной форме тромбоцитоза и нелимфобластным гемобластозам. ТПО формирует связь с Mpl-рецептором, активируя его. Активированный рецептор стимулирует сигнальный путь (JAK/STAT), передающий сигналы из внешней среды в ядро клетки, что имеет особое значение для управления производством клеток крови. Рецептор ТПО также известен как белок миелопролиферативного лейкоза, или CD 110. У человека кодируется онкогеном MPL (от англ. Myeloproliferative Leukemia virus).

Повышение и понижение концентрации тромбоцитов регулирует уровень ТПО. Низкий уровень тромбоцитов ведет к увеличению воздействия ТПО на недифференцированные клетки костного мозга, к дифференцировке и дальнейшему развитию этих клеток. Высокая концентрация тромбоцитов приводит к ингибированию этого воздействия [18]. ТПО регулирует дифференцировку МКЦ и тромбоцитов, однако исследования с помощью удаления рецепторов ТПО показывают, что этот фактор обладает более разносторонним воздействием на гемопоз [18].