

# Синдром тромбоцитопенії у практиці сімейного лікаря

В.І. Ткаченко<sup>1</sup>, О.І. Алексейченко<sup>1</sup>, І.І. Горішній<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Медичний центр «Universum Clinic», м. Київ

У статті представлений літературний огляд щодо синдрому тромбоцитопенії, його частоти, причин, особливостей перебігу, що вимагає від сімейного лікаря ретельного і вчасного виявлення, проведення чіткої патогенетичної диференційної діагностики та визначення адекватної тактики лікування для покращання прогнозу і забезпечення співпраці з іншими спеціалістами у рамках мультидисциплінарного підходу.

**Ключові слова:** тромбоцитопенія, етіологія, диференційна діагностика.

Тромбоцитопенія (ТП) – гематологічний розлад, який зустрічається на всіх рівнях надання медичної допомоги – від асимптомних пацієнтів сімейного лікаря до важких хворих відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Широкий спектр етіологічних чинників і різноманітність клінічних проявів часто створюють труднощі для встановлення вірного діагнозу, що унеможливає відповідне лікування [1, 17]. Нормальна кількість тромбоцитів становить  $150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$ . Однак оскільки норма зазвичай визначається як два середньоквадратичні відхилення в обидва боки від середнього значення, то певна частка здорових осіб може мати кількість тромбоцитів  $<150 \times 10^9/\text{л}$ . До того ж існують річні та сезонні варіації числа кров'яних пластинок [2].

Отже, кількість тромбоцитів у межах  $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$  може мати клінічно незначуще відхиленням. Виявлення ТП під час госпіталізації є надзвичайно поширеним феноменом [3]. Захворюваність на ТП у світі становить 1,6–3,9 випадків на 100 тис. населення у рік, поширеність коливається від 4,5 до 20 випадків на 100 тис. населення. Тромбоцитопенія не має географічних особливостей. Чоловіки хворіють у 5–6 разів рідше за жінок. Частіше ТП виявляється в осіб віком від 20 до 40 років – 54% хворих, від 40 до 60 років – 30% і зовсім рідко молодше 20 і старіше за 70 років (5% і 11% відповідно) [4–6]. Пусковими факторами ТП можуть бути інфекції (частіше вірусні) – 59%, вагітність – 19%, стрес – 15%, хірургічні маніпуляції – у 4%, фізичне навантаження – у 2%, вакцини – у 1% хворих [7–10].

**Етіологія тромбоцитопенії.** Тромбоцитопенія може виникнути через зниження синтезу тромбоцитів, їхнього посиленого руйнування внаслідок імунних та неімунних механізмів, перерозподілу [17–22]. У табл. 1 наведені основні причини розвитку тромбоцитопенії залежно від механізму. Для оцінювання ТП необхідно використовувати системний підхід, оскільки вона рідко спостерігається ізольовано (малюнок).

**Псевдотромбоцитопенія.** Така тромбоцитопенія завжди безсимптомна та не має клінічного значення. Псевдотромбоцитопенія виникає внаслідок *in vitro* аглютинації тромбоцитів, частіше індукованою антикоагулянтном етилендіамінотетраоцтовою кислотою (EDTA). За даними D. Veneri та співавторів [23], вона зустрічається з частотою 1:1000 осіб у загальній популяції, діагноз можна підтвердити за допомогою мазка периферійної крові. У такому випадку слід повторити підрахунок тромбоцитів у пробірці з іншим антикоагулянтном, наприклад, з гепарином чи цитратом натрія.

**Механічна тромбоцитопенія.** ТП виникає внаслідок наявності штучного клапану, використання апарату штучного кровообігу чи екстракорпоральних методів лікування.

**Медикаментозна тромбоцитопенія.** Найчастіший вид тромбоцитопенії в амбулаторних пацієнтів. За даними епідеміологічного дослідження у Європі та США, щорічна захворюваність на ТП становить 10 випадків на 1 млн населення, проте цифри збільшуються в осіб похилого віку та у госпіталізованих пацієнтів [24]. Медикаментозну тромбоцитопенію слід запідозрити у всіх пацієнтів зі швидким зниженням кількості тромбоцитів. У більшості виникає тромбоцитопенія середнього або тяжкого ступеня, яка може досягти  $20 \times 10^9/\text{л}$  [25]. За даними літератури, відомі препарати, з якими найбільш часто пов'язують розвиток ТП: гепарин, ібупрофен, хінін/хінідин, пеніцилін, римфазин, карбамазепін, цефтріаксон (табл. 2) [26, 27].

Медикаментозно зумовлене зниження тромбоцитів може мати, як імунний, так і неімунний патогенез [28]. Описано п'ять механізмів розвитку медикаментозно імунної відповіді: гаптенініндукова (пеніцилін), медикаментозно залежна (хінін), медикаментозно-індукована (препарати золота), утворення антитіл до глікопротеїнів ІІb/ІІІa (абіксимаб), утворення імунних комплексів (гепарин) [18, 19, 29]. В основі неімунної відповіді лежить зниження продукції тромбоцитів кістковим мозком, спричинене токсичною дією препарату. Тромбоцитопенія зазвичай виникає протягом 5–7 днів після вживання першої дози препарату і зникає протягом 7–14 днів після відміни препарату [18]. Розуміння механізму розвитку допомагає у виборі тактики ведення пацієнта, заміни терапії на інший препарат з іншим механізмом дії.

**Тромбоцитопенія при  $V_{12}$ -дефіцитній анемії.** Менш виражена тромбоцитопенія може бути пов'язана з  $V_{12}$ -дефіцитною анемією. Дана анемія часто супроводжується помірним зниженням кількості тромбоцитів та гранулоцитів [30].

**Тромбоцитопенія та інфекції.** Тромбоцитопенія при інфекції виникає шляхом прямого пригнічення функції кісткового мозку чи підвищення периферійного споживання тромбоцитів. Приблизно у 30% пацієнтів із сепсисом визначають тромбоцитопенію внаслідок пригнічення мегакаріоцитного росту при інфекціях, що спричинені грампозитивними та грамнегативними бактеріями чи грибами [17]. ТП часто зустрічається за наявності вірусів гепатиту В та С, вітряної віспи, краснухи, епідемічного паротиту, вірусу Епштейн-Барр, ВІЛ, цитомегаловірусу, парвовірусу  $V_{19}$  [31]. У пацієнтів з грипом А ( $H_1N_1$ ) виявлено тромбоцитопенію у 14% випадків [32]. Виявити причину ТП, що зумовлена інфекційним процесом, можна за наступними даними: наявність лейкоцитоза чи лейкопенії зі змінами у лейкоцитарній формулі крові, білків гострої фази запалення (С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів), маркерів запалення (прокальцитоніновий тест, рівень запальних цитокінів) тощо.

**Тромботична тромбоцитопенічна пурпура.** Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) – достатньо рідке захворювання. За даними літератури, захворюваність на ТТП становить 4,5 на 1 млн осіб в рік, з них 2/3 хворих – жінки, а пік захворюваності припадає на вік від 30 до 40 років [34]. В основі

## Етіологія тромбоцитопенії (D. Venegі та співавтори, 2009; C.L. Balduini та співавтори, 2003)

| Зниження синтезу тромбоцитів     |   |
|----------------------------------|---|
| П                                | Зниження функції кісткового мозку (апластична анемія, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, синдром Швахмана-Даймонда тощо)                            |
| П                                | Супресія кісткового мозку (внаслідок дії медикаментів, хіміотерапії або опромінення тощо)   |
| П                                | Хронічне зловживання алкоголем*   |
| П                                | Вроджені макротромбоцитопенії (синдром Альпорта, хвороба Бернара-Сулье, анемія Фанконі, псевдохвороба фон Віллебранда, синдром Віскотта-Олдрича тощо) |
| П                                | Інфекції† (цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, гепатиту С, ВІЛ, епідемічного паротиту, вітряної віспи, парвовірус В19, рикетсії, краснуха тощо)     |
| П                                | Мієлодиспластичний синдром  |
| П                                | Інфільтрація кісткового мозку злоякісними клітинами   |
| П                                | Дефіцит вітаміну В12 і фолієвої кислоти   |
| Підвищене споживання тромбоцитів |   |
| П                                | Автоімунна деструкція (після гемотрансфузії, трансплантації, у неонатальний період тощо)  |
| П                                | Автоімунні синдроми (антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак, саркоїдоз тощо)  |
| П                                | ДВЗ-синдром*/тяжкий сепсис*   |
| П                                | Тромбоцитопенія, спричинена медикаментами   |
| П                                | Тромбоцитопенія, зумовлена гепарином  |
| П                                | Імунна тромбоцитопенічна пурпура*   |
| П                                | Інфекція† (цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, гепатиту С, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи, ВІЛ, парвовірус В19, рикетсії тощо)     |
| П                                | Механічна деструкція (аортальний клапан, механічний серцевий клапан, екстракорпоральний кровообіг тощо)   |
| П                                | Прееклампсія/синдром HELLP  |
| П                                | Тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітично-уремічний синдром   |
| Депонування / інші причини       |   |
| П                                | Алкоголізм*   |
| П                                | Дилуційна тромбоцитопенія (кровотеча, надмірна інфузія кристаліодів тощо)   |
| П                                | Гестаційна тромбоцитопенія  |
| П                                | Гіперспленізм (тромбоцитопенія розподілу крові тощо)  |
| П                                | Патологія печінки (цироз, фіброз, портальна гіпертензія тощо)   |
| П                                | Псевдотромбоцитопенія   |
| П                                | ТЕЛА  |
| П                                | Легенева гіпертензія  |

Примітки: HELLP – гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів, тромбоцитопенія; \* – більш як один механізм дії.

† – у разі інфекції тромбоцитопенія зазвичай викликана супресією кісткового мозку. У деяких випадках тромбоцитопенія зумовлена імунними реакціями.

розвитку ТТП лежить дефіцит протеази ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) [33]. Під час дослідження мазка крові можуть спостерігатися фрагментовані еритроцити, акантоцити, шизоцити та нормобласти. У загальному аналізі крові виявляють підвищення кількості ретикулоцитів, але автоантитіл на еритроцитах не виділяють (прямий антиглобуліновий тест негативний). Основним видом терапії є плазмаферез [33].

*Тромбоцитопенія при патології печінки.* Хронічні захворювання печінки, такі, як цироз печінки різноманітної етіології, у тому числі вірусної, хронічне зловживання алкоголем, медикаментозні захворювання печінки часто супроводжуються персистою тромбоцитопенією. Механізм розвитку ТП – пригнічення функції кісткового мозку та депонування тромбоцитів у селезінці. Хронічне зловживання алкоголем часто поєднується з дефіцитом фолієвої кислоти (внаслідок недостатнього харчування). За відсутності хронічних захворювань печінки та утриманні від вживання алкоголю, повноцінному харчуванні кількість тромбоцитів нормалізується через 3–4 тиж [20].

*Тромбоцитопенія при патології системи гемостазу.* Дуже

часто ТП є ознакою порушень в системі гемостазу. Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) та тромбози виключають, якщо у пацієнта не має причинного фактора для ДВЗ (наприклад, сепсис чи травма), ознак тромбозу: зниження фібриногену, фібринолітичних факторів, підвищення D-димеру та продуктів розпаду фібрину [35]. Для гемofilії характерний сімейний анамнез, геморагічний синдром в анамнезі та ізольоване підвищення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) у коагулограмі.

Антифосфоліпідний синдром може бути як самостійною патологією, так і розвиватися на фоні автоімунного процесу. Для встановлення діагнозу виявляють вовчаків антикоагулянт чи/та антитіла до кардіоліпіну. Тип Ів хвороби Віллебранда як рідкісну причину тромбоцитопенії можна запідозрити при збільшенні агрегації тромбоцитів, індукованої низькими концентраціями ристоцетина [17]. Виключивши наведені вище причини, необхідно запідозрити захворювання системи крові [30].

*Тромбоцитопенія та хвороби системи крові.* У разі підозри на онкогематологічне захворювання чи апластичну анемію слід провести пункцію кісткового мозку для уточнення діагнозу.

Ліки, застосування яких може асоціюватися з ТП (Т. Кам, М. Alexander., 2014)

| Тільки за клінічними критеріями   | За трьома методами доказів<br>(клінічні критерії, наявність антитіл,<br>повідомлення про побічні ефекти)  | За комбінацією клінічних<br>і лабораторних критеріїв   |
|---|---|--|
| Алпренолол<br>Аміноглютетимід<br>Аміносаліцилова кислота<br>Аміодарон<br>Амринон<br>Амфотерицин В<br>Ванкоміцин<br>Даназол<br>Дефероксамін<br>Дифторометилорнітин<br>Диетилстилбестрол<br>Диклофенак<br>Діазепам<br>Діазоксид<br>Дигоксин<br>Етамбутол<br>Інтерферон $\alpha$<br>Ізоніазид<br>Иопаноева кислота<br>Левамізол<br>Меглумін діатризоат<br>Меклофенамат<br>Метилдопа<br>Метицилін<br>Міноксидил<br>Налідиксова кислота<br>Нафазолін<br>Нітрогліцерин<br>Новобіоцин<br>Окспренолол<br>Препарати літію<br>Сульфасалазин<br>Сульфізоксазол<br>Тамоксифен<br>Тіотіксен<br>Толметин<br>Хлоротіазид<br>Хлорпромазин<br>Цефалотин<br>Циметидин | Абциксимаб<br>Аміодарон<br>Ампіцилін<br>Ацетаминофен<br>Вальпроєва кислота<br>Ванкоміцин<br>Галоперидол<br>Ептіфібатид<br>Етамбутол<br>Ібупрофен<br>Іринотекан<br>Карбамазепін<br>Напроксен<br>Оксаліплатин<br>Піперацілін<br>Ранітидин<br>Рифампіцин<br>Симвастатин<br>Триметоприм/сульфаметоксазол<br>Тирофібан<br>Фенітоїн<br>Хінідин<br>Хінін | <i>Точне лабораторне підтвердження:</i><br>Абциксимаб<br>Ванкоміцин<br>Ептіфібатид<br>Ібупрофен<br>Гепарин<br>Карбамазепін<br>Оксаліплатин<br>Міртазепін<br>Пеніцилін<br>Рифампіцин<br>Сурамін<br>Тирофібан<br>Триметоприм/сульфаметоксазол<br>Хінідин<br>Хінін<br>Цефтріаксон<br><br><i>Імовірне лабораторне підтвердження:</i><br>Аміодарон<br>Амлодипін<br>Ампіцилін<br>Ацетаминофен<br>Галоперидол<br>Діазепам<br>Етамбутол<br>Лоразепам<br>Напроксен<br>Препарати золота<br>Ранітидин<br>Розіглітазон<br>Роксифібан<br>Сульфізоксазол<br>Траніласт<br>Фенітоїн<br>Фуросемід<br>Цефамандол<br>Ципрофлоксацин |

*Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (первинна імунна тромбоцитопенічна пурпура).* Імунна (ідіопатична) тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) – набуте імунне захворювання, що характеризується ізольованою тромбоцитопенією та відсутністю інших умов чи етіологічних факторів, які можуть викликати тромбоцитопенію [28, 36]. ІТП – діагноз виключення у пацієнтів з набутою тромбоцитопенією. Захворюваність становить 100 випадків на 1 млн осіб щорічно, з них приблизно 50% – діти [36]. У дітей ІТП часто спонтанно зникає, у дорослих є тенденція до безсимптомного та хронічного перебігу. Ризик розвитку кровотечі залежить від тяжкості тромбоцитопенії. Пацієнти можуть бути безсимптомними, з мінімальною або серйозною кровотечею (із слизових оболонок, травного тракту та сечостатевої системи, з внутрішньочерепним крововиливом).

*Вторинна імунна тромбоцитопенія.* Вторинна імунна ТП пов'язана із такими захворюваннями, як автоімунні (системний червоний вовчак, саркоїдоз, антифосфоліпідний синдром), лімфопроліферативні захворювання, дифузний токсичний зоб та інфекції (ВІЛ, вірус Епштейна-Барр, вітряної віспи, гепатиту С, *Helicobacter pylori*). У 40% пацієнтів із вторинною імунною ТП позитивний тест на антинуклеарні або антифосфоліпідні антитіла за відсутності первинного автоімунного синдрому [27]. При тромбоцитопенії більш як

$50 \times 10^9$ /л, за винятком наявності гострої кровотечі, лікування не призначається. Кортикостероїди є препаратом першого вибору, зазвичай протягом першого тижня лікування кількість тромбоцитів починає збільшуватися [12].

Крім того, для початкового лікування також застосовують імуноглобулін та ритуксимаб (Ритуксан). До лікування другого вибору належать агоністи рецептора тромбопоетину та спленектомія [9]. У кожного пацієнта старше 60 років з ізольованою тромбоцитопенією слід виключити мієлодиспластичний синдром та лімфопроліферативні розлади [12, 28].

**Клінічні прояви синдрому тромбоцитопенії** залежать від її ступеня та етіології. Частіше це спонтанний чи пострауматичний шкірний геморагічний синдром (одиничний чи генералізований петехіальний висип та екхімози), петехії та екхімози на слизових оболонках, носові та ясні кровотечі, мено- та метрорагії, рідше – шлунково-кишкові кровотечі та гематурія. Частота життєвонебезпечних субарахноїдальних крововиливів не перевищує 0,5% [8, 9]. Тяжкий геморагічний синдром, який розвивається за кількості тромбоцитів вище за  $30,0 \times 10^9$ /л, потребує пошуку додаткових причин кровоточивості (коагулопатії, патологія судин).

Безсимптомну тромбоцитопенію виявляють у 25–55% випадків [30, 35].

Під час лікування ТП слід застосовувати індивідуальний підхід, який зумовлений не тільки кількістю тромбоцитів, але і вираженістю геморагічного синдрому, коморбідністю, способом життя пацієнта, ускладненнями від попереднього лікування, запланованими хірургічними втручаннями тощо [8, 11].

Основна мета терапії ТП – купірування геморагічного синдрому шляхом нормалізації чи підвищення тромбоцитів до безпечної рівня [7–9, 11–15]. Безпечною вважається кількість тромбоцитів від  $50 \times 10^9/\text{л}$  і вище, що забезпечує нормальне існування хворого без спонтанної кровоточивості та не знижує рівень якості життя пацієнта.

Синдром тромбоцитопенії реєструють у 10% вагітних, близько 30% з яких потребують призначення додаткової терапії. Вагітність пацієнткам з ТП не протипоказана, проте її планування є одним із найважливіших умов сприятливого перебігу. Початок вагітності повинен проходити у стані клінічної компенсації, тобто за відсутності геморагічного синдрому та кількості тромбоцитів вище  $50 \times 10^9/\text{л}$  [7, 8, 13, 15, 16].

**Довготермінові наслідки випадково виявленої тромбоцитопенії.** Виявлення ізольованої тромбоцитопенії в амбулаторних умовах має прогностичне значення. Прогноз віддалених наслідків і подальшого перебігу тромбоцитопенії сприятливий, у 64% хворих кількість тромбоцитів протягом 10 років нормалізувалася або залишалася стабільною, ймовірність розвитку імунної тромбоцитопенічної пурпури або автоімунного захворювання становить відповідно 7 і 12% [35]. Діагностовано 4 (2%) випадки мієлодиспластичного синдрому, які зафіксовані у пацієнтів старшого віку.

### ВИСНОВКИ

Таким чином, тромбоцитопенічний синдром є актуальною проблемою сучасної медицини і представляє значні труднощі у плані проведення диференційної діагностики та лікування у практиці сімейного лікаря. Це вимагає більш ретельного підходу, формування чітких алгоритмів дій та рекомендацій з визначення адекватної тактики лікування для покращення прогнозу і забезпечення співпраці з іншими спеціалістами в рамках мультидисциплінарної команди.

### Синдром тромбоцитопенії в практиці сімейного лікаря

**В.И. Ткаченко, А.И. Алексейченко, И.И. Горишний**

В статье представлен литературный обзор относительно синдрома тромбоцитопении, его частоты, причин, особенностей течения, что требует от семейного врача пристального и своевременного ее выявления, проведения четкой патогенетической дифференциальной диагностики и определение адекватной тактики лечения для улучшения прогноза и обеспечения сотрудничества с другими специалистами в рамках мультидисциплинарного подхода.

**Ключевые слова:** тромбоцитопения, этиология, дифференциальная диагностика.

### Сведения об авторах

**Ткаченко Виктория Ивановна** – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: [wtk@ukr.net](mailto:wtk@ukr.net)

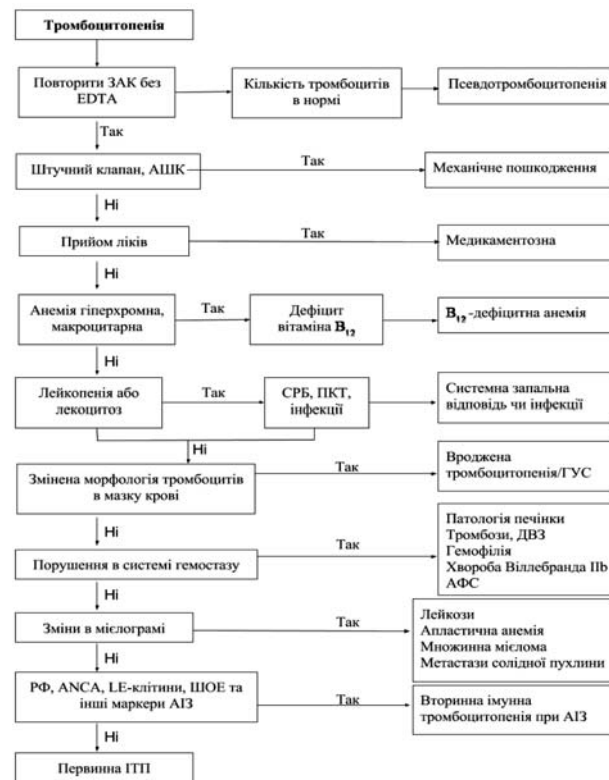
**Алексейченко Александра Игоревна** – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Горишний Игорь Иванович** – Медицинский центр «Universum Clinic», 04053, г. Киев, ул. Владимира Винниченко, 4; тел.: (044) 599-54-05

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Видиборець С.В. Основи клінічної гемостазіології // С.В. Видиборець, Г.І. Мороз, С.М. Гайдюкова, О.В. Сергієнко, Ю.Ю. Попович. – 2012. – С. 192.
2. Buckley M.F. A novel approach to

the assessment of variations in the human platelet count / M.F. Buckley, J.W. James, D.E. Brown et al. // *Thromb Haemost.* – 2000. – № 83 (3). – С. 480–484.



### Алгоритм пошуку причин тромбоцитопенії

**Примітки:** ЗАК – загальний аналіз крові; EDTA – етилендіамінтетраакусна кислота; АШК – апарат штучного кровообігу; СРБ – С – реактивний білок; ПКТ – прокальцитоніновий тест; ГУС – гемолітико-ремичний синдром; ДВЗ – диссеміноване внутрішньосудинне зсідання; АФС – антифосфоліпідний синдром; РФ – ревматоїдний фактор; ANCA – антинуклеарні антитела; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; АІЗ – автоімунні захворювання; ІТП – ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура.

### Thrombocytopenia syndrome in practice of general practitioner

**V.I. Tkachenko, O.I. Alexeychenko, I.I. Gorishny**

The article presents a literature review of the thrombocytopenia syndrome, its frequency, causes, clinical characteristics, which requires more directed and detail approach in detection in family practice, providing a clear pathogenetic differential diagnosis and determination of adequate treatment to improve the prognosis and ensure cooperation with other specialists in the multidisciplinary team.

**Key words:** thrombocytopenia, etiology, differential diagnosis.



- demiology and clinical presentation // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 22–23.
6. Ковалева Л.Г. Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры / Л.Г. Ковалева, Т.И. Сафонова, Е.И. Пустовая, Е.Н. Колосова, А.А. Рядненко // *Терапевтический архив.* – 2011. – № 4. – С. 60–65.
7. Neuner C. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia / C. Neuner, W. Lim, M. Crowther, A. Cohen, L.Jr. Solberg, M. Crowther // *Blood.* – 2011. – Vol. 16. – P. 117.
8. Ковалева Л.Г. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа / Л.Г. Ковалева, Е.И. Пустовая, Т.И. Сафонова // *Нью Мун.* – 2014. – С. 112–113.
9. 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, Т.В. Чагорова, И.Л. Давыдкин, Т.М. Сычева и др. // *Онкогематология.* – 2013. – № 2. – С. 61–69.
10. Меликян А.Л. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (Идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых / А.Л. Меликян, Е.И. Пустовая, Н.В. Цветаева // *Гематология и трансфузиология.* – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 44–56.
11. Масчан А.А. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией / А.А. Масчан, А.Г. Румянцев, Л.Г. Ковалева, Б.В. Афанасьев, Т.И. Поспелова, А.Ю. Зарицкий и др. // *Онкогематология.* – 2010. – № 3. – С. 36–45.
12. Provan D. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia / D. Provan, R. Stasi, A.S. Newland, V.S. Blanchette, P. Bolton-Maggs, J.B. Bussel et al. // *Blood.* – 2010. – Vol. 115, № 2. – P. 168–186.
13. Clines D.B. How I treat ITP / D.B. Clines, J.B. Bussel // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, № 7. – P. 2244–51.
14. Lakshman S. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults / S. Lakshman, A. Cuker // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10, № 10. – P. 1988–98.
15. George J.N. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology / J.N. George, S.H. Woolf, G.E. Raskob, J.S. Wasser, L.M. Aledort, P.J. Ballem et al. // *Blood.* – 1996. – Vol. 88, № 1. – P. 3–40.
16. Weibert K.E. A retrospective, 11-year analysis of obstetrical patients with idiopathic thrombocytopenic purpura / K.E. Weibert, R. Mittal, C. Sigouin, N.M. Heddle, J.G. Kelton // *Blood.* – 2003. – Vol. 102, № 13. – P. 6–11.
17. Gauer R.L. Thrombocytopenia / R.L. Gauer, M.M. Braun // *Am Fam Physician.* – 2012. – Vol. 85, № 6. – P. 612–622.
18. Aster R.H. Drug-induced immune thrombocytopenia / R.H. Aster, D.W. Bougie // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357, № 6. – P. 580–587.
19. Kenney B. Drug-induced thrombocytopenia / B. Kenney, G. Stack // *Arch Pathol Lab Med.* – 2009. – Vol. 133, № 2. – P. 309–314.
20. Girard D.E. Hematologic effects of acute and chronic alcohol abuse / D.E. Girard, K.L. Kumar, J.H. McAfee // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 1987. – Vol. 1, № 2. – P. 321–334.
21. Baroletti S. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): clinical and economic outcomes / S. Baroletti, C. Piovella, J. Fanikos, M. Labreche, J. Lin, S. Goldhaber // *Thromb Haemost.* – 2008. – Vol. 100, № 6. – P. 1130–1135.
22. Greinacher A. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients / A. Greinacher, B. Farner, H. Kroll, T. Kohlmann, T.E. Warkentin, P. Eichler // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 94, № 1. – P. 132–135.
23. Veneri D. Thrombocytopenia: a clinical point of view / D. Veneri, M. Franchini, F. Randon, I. Nichele, G. Pizzolo, A. Ambrosetti // *Blood transfus.* – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 75–85.
24. Van den Bemt P.M. Drug-induced immune thrombocytopenia // P.M. Van den Bemt, R.H. Meyboom, A.C. Egberts // *Drug. saf.* – 2004. – Vol. 27, № 15. – P. 1243–1252.
25. Kenney B. Drug-induced thrombocytopenia / B. Kenney, G. Stack // *Arch Pathol Lab Med.* – 2009. – Vol. 133, № 2. – P. 314.
26. Puyo C.A. Thrombocytopenia // *Inter. anesthesiol. clin.* – 2001. – Vol. 39, № 1. – P. 17–34.
27. Diz-Kuzukkaya R. et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study // *Blood.* – 2001. – Vol. 98, № 6. – P. 1760–1764.
28. Cortelazzo S., Finazzi G., Buelli M., Molteni A., Viero P., Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenia-purpura // *Blood.* – 1991. – Vol. 77, № 1. – P. 31–33.
29. Aster R.H., Curtis B.R., McFarland J.G., Bougie D.W. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management // *J. thromb. haemost.* – 2009. – Vol. 7, № 6. – P. 911–918.
30. Пашкова И.А. Алгоритм патогенетической диагностики тромбоцитопении / И.А. Пашкова, И.В. Гилевич, Н.В. Минеева // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2014. – № 3 (145). – С. 93–99.
31. Beck O.N. Thrombocytopenia. Chapter 11 // *Diagnostic hematology.* – London. – 2009. – P. 518.
32. Jain S. Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States / S. Jain, L. Kamimoto, A.M. Bramley et al. // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361, № 20. – P. 1935–1944.
33. Филатов Л.Б. Тромботические микроангиопатии // *Клиническая онкогематология.* – 2008. – № 4. – С. 366–376.
34. Terrell D.R., Williams L.A., Vesely S.K., Lammle B., Hovinga J.A., George J.N. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency // *J. thromb. haemost.* – 2005. – Vol. 3, № 7. – P. 1432–1436.
35. Stasi R. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia / R. Stasi, S. Amadori, J. Osborn, A. Newland, D. Provan // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 24.
36. Cines D.B. Immune thrombocytopenic purpura/D.B. Cines, V.S. Blanchette // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346, № 13. – P. 995–1008.

Статья поступила в редакцию 23.11.17