

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ
ВО КрасГМУ им.про. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

РЕФЕРАТ

Дифференциальная диагностика приобретенных форм тромбоцитопений

Выполнил: ординатор 2 года обучения кафедры госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО Аникин Р.А

Красноярск, 2021 год

Оглавление:

1. Введение.
2. Тромбоцитопения, определение.
3. Классификация тромбоцитопений.
4. Этиология приобретенных форм тромбоцитопений
5. Патогенез вторичных тромбоцитопений
6. Диагностика и дифференциальная диагностика приобретенных форм тромбоцитопений
7. Список литературы

Введение

Тромбоцитопения является часто встречающимся гематологическим симптомом при различных патологиях, отличающихся как патогенетически, так и клинически, что требует проведения расширенного диагностического поиска. Установление истинных причин тромбоцитопении имеет важное значение, поскольку тактика ведения больных может существенно различаться. Международная рабочая группа на Консенсус-ной конференции в 2008 г. с учетом того, что тромбоцитопения в основном развивается по иммунному механизму, предложила классифицировать иммунную тромбоцитопению (ИТП) как первичную и вторичную. Было также предложено идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, или болезнь Верльгофа, обозначать как первичную ИТП, а термин «тромбоцитопения» употреблять при количестве тромбоцитов менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоцитопении, определение

Первичная иммунная тромбоцитопения - идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников - мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$ и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности .

Вторичная иммунная тромбоцитопения — иммунная тромбоцитопения, являющаяся симптомом других аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), антифосфолипидного синдрома (АФЛС), ревматоидного артрита (РА). По данным литературы, соотношение первичной и вторичных тромбоцитопений составляет 80 к 20 %, однако выявление новых причин снижения количества тромбоцитов может переводить пациентов из группы первичной в группу вторичных тромбоцитопений. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра заболевания, протекающие с

тромбоцитопенией, представлены следующими кодами: D69.3 – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), D69.4 – тромбоцитопении, D69.5 – вторичная тромбоцитопения, D69.6 – тромбоцитопения неуточненная.

Классификация вторичных тромбоцитопений

Ко вторичным неиммунным приобретенным тромбоцитопениям относятся тромбоцитопения потребления при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромботической тромбоцитопенической пурпуре (болезни Мошковица), гемолитикоуремическом синдроме, тромботических микроангиопатиях на фоне заболеваний, сопровождающихся повреждением эндотелия (атеросклероз сосудов, аневризмы, пороки сердца, стентирование сосудов, сахарный диабет). Данные патологии характеризуются образованием внутрисосудистых тромбов, окклюзией сосудов и повышенной деструкцией тромбоцитов.

Два менее распространенных варианта – это секвестрация тромбоцитов и гемодилюция. Секвестрация тромбоцитов встречается при застойной спленомегалии в связи с портальной гипертензией и характеризуется их перераспределением из пула циркулирующих тромбоцитов в пользу селезеночного пула. Гемодилюция наблюдается у пациентов, перенесших массивную кровопотерю и получавших инфузионную терапию коллоидами, кристаллоидами и другими средами, не содержащими тромбоциты.

Вторичные иммунные приобретенные тромбоцитопении могут встречаться при таких заболеваниях, как СКВ, АФС, ревматоидный артрит, при других коллагенозах, аутоиммунном тиреоидите, лимфопролиферативных заболеваниях, лекарственно-индуцированной тромбоцитопении, герпес-вирусных инфекциях, хронических вирусных гепатитах, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), посттрансфузионной пурпуре.

Отдельно выделяют приобретенные тромбоцитопении вследствие нарушения продукции тромбоцитов. Типичными примерами недостаточной продукции тромбоцитов являются апластическая анемия за счет жировой

инфильтрации костного мозга, миелодиспластический синдром вследствие дисмегакариоцитопоза, острый лейкоз, хронические миело- и лимфопролиферативные заболевания, метастатическое поражение костного мозга при злокачественных опухолях (сужение плацдарма мегакариоцитарного ростка пролиферирующими клетками опухолевого субстрата), тромбоцитопения, индуцированная химио- и лучевой терапией, лекарственно-опосредованная реакция, токсическое воздействие (алкоголь и др.).

Патогенез вторичных форм тромбоцитопений

Патогенетические механизмы вторичных тромбоцитопений более сложны, чем таковые первичной ИТП. Эта сложность обусловлена гетерогенностью тесно связанных иммунных нарушений. Они характеризуются образованием нескольких клонов антитромбоцитарных антител, так как аутоагрессия и нарушение иммунной регуляции первоначально происходят вследствие основного заболевания пациента. В результате пациенты со вторичной тромбоцитопенией могут иметь перекрестные патогенетические механизмы.

Механизмы развития вторичных тромбоцитопений разнообразны и могут быть обусловлены как врожденными дефектами (наследственные тромбоцитопатии), так и приобретенной патологией.

В клинической практике нередко встречается и так называемая ложная, **псевдотромбоцитопения**, возникающая за счет формирования тромбоцитарных агрегатов в мазке при контакте с консервантом. Адгезия тромбоцитов под действием зависимых от этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) антитромбоцитарных антител – распространенная причина псевдотромбоцитопении. Она наблюдается приблизительно у 1 взрослого здорового человека из 1000 и не ассоциирована с кровотечениями или тромбозами. При заборе крови в пробирки с цитратом у пациентов наблюдается нормальное количество тромбоцитов. Подобная тактика забора крови помогает

избежать выполнения ненужных дополнительных исследований у данной группы пациентов.

Диагностика и дифференциальная диагностика.

Основные (обязательные) методы обследования:

1. Анамнез заболевания: необходимо устанавливать факторы, предшествующие развитию тромбоцитопении: бактериальная или вирусная инфекция, вакцинация, лекарственные препараты, стресс, алкогольные и хинин-содержащие напитки; наличие и длительность кровотечений после хирургических вмешательств, варикозная болезнь, тромбозы, сердечно-сосудистая патология и ее терапия антикоагулянтами и дезагрегантами, другие соматические заболевания, протекающие с тромбоцитопенией, ДВС-синдромом (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), трансфузионный и трансплантационный анамнез, беременность;
2. Семейный анамнез: кровоточивость, тромбоцитопения, тромбозы и болезни системы кроветворения у кровных родственников;
3. Физикальное обследование: гипертермия, снижение массы тела, симптомы интоксикации, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия, патология молочных желез, сердца, вен нижних конечностей требуют дообследования для исключения заболеваний и синдромов, сопровождающихся тромбоцитопенией другого (вторичного) генеза (ВИЧ, СКВ, лимфопролиферативные заболевания — ЛПЗ, онкопатология и др.).
4. Общий анализ крови с обязательным оптическим подсчетом числа тромбоцитов (по Фонио), определением количества ретикулоцитов, оценкой морфологии тромбоцитов (микроформы и гигантские тромбоциты), эритроцитов, нейтрофилов, СОЭ. Необходимо обращать внимание на наличие агрегатов тромбоцитов, в том числе для исключения тромбоцитопении потребления и «ложной» тромбоцитопении при использовании консерванта этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА).

5. Биохимический анализ крови с определением всех основных параметров для оценки состояния внутренних органов и выявления сопутствующей патологии.
6. Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибриноген). Расширенная коагулограмма – агрегация тромбоцитов с различными индукторами (АДФ, коллаген, ристомидин и адреналин), уровень антитромбина III, D-димер и фибринолитическая активность - назначается для дифференциальной диагностики ИТП с различными формами нарушений плазменного гемостаза, нарушениями реологических свойств крови и вторичными приобретенными тромбоцитопатиями.
7. Количественный иммунохимический анализ крови для диагностики первичных или приобретенных иммунодефицитных заболеваний и состояний, при которых может измениться тактика лечения.
8. Вирусологические исследования необходимы для исключения заболеваний вирусной природы, протекающих с тромбоцитопенией. Это исследования на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), на антитела к вирусам гепатитов В и С, диагностический мониторинг семейства герпесвирусов (IgM и IgG). С целью определения вирусной нагрузки проводится исследование методом ПЦР в режиме реального времени
9. Диагностика *Helicobacter pylori* у больных с отягощенным язвенным анамнезом и/или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки .
10. Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга для исключения острых лейкозов, ЛПЗ, миелодиспластического синдрома (МДС) и апластической анемии (АА), метастазов опухолей в костный мозг и др. Для ИТП характерно повышенное или нормальное количество МКЦ, их нормальные или гигантские формы без морфологических аномалий. Проведение трепанобиопсии показано при рецидивирующих и резистентных (в течение 6 мес) формах ИТП, перед спленэктомией, у пациентов старше 60 лет, при малом числе МКЦ в миелограмме, подозрении на вторичный генез тромбоцитопении.

11. Прямая проба Кумбса у больных с анемией и ретикулоцитозом (исключение аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и синдрома Фишера--Эванса).
12. Маркеры тромбофилии (при отягощенном тромботическом анамнезе, наличии агрегатов тромбоцитов в мазке крови, нормальной агрегации тромбоцитов при глубокой тромбоцитопении).
13. УЗИ или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства позволяют исключить наличие лимфоидной гиперплазии и других объемных образований, исключающих диагноз ИТП.
14. Рентгенография или КТ органов грудной клетки для исключения других заболеваний (ЛПЗ, опухоли и др.) протекающих с тромбоцитопенией.
15. Обследование для исключения онкологических заболеваний.

Дополнительные методы лабораторного обследования:

1. Специфические антитела к гликопротеинам мембраны тромбоцитов. Высокий титр тромбоцитассоциированных антител является дополнительным показателем, указывающим на иммунный генез тромбоцитопении, а повышение гликокалицина – показателем разрушения тромбоцитов. Анализ на антитромбоцитарные антитела не характеризуется высокой чувствительностью, хотя его специфичность достигает 90 %.
2. Волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипинам (IgM и IgG) и антитела к β - 2-гликопротеину 1 (IgM и IgG) (для исключения антифосфолипидного синдрома — АФЛС).
3. Антитела к тиреоидной пероксидазе – ТПО и оценка функции щитовидной железы (для исключения аутоиммунного тиреоидита).
4. Антинуклеарные антитела, антитела к нативной (двуспиральной) ДНК (для исключения СКВ).

Дифференциальная диагностика тромбоцитопений

Таблица №1

Приобретенные тромбоцитопении	
Повышенная деструкция тромбоцитов	Нарушение продукции тромбоцитов
<p>1. Вторичная иммунная тромбоцитопения при следующих заболеваниях:</p> <ul style="list-style-type: none">- аутоиммунный тиреоидит,- СКВ, АФЛС и другие коллагенозы, - ЛПЗ,- лекарственно-опосредованная,- вирусного генеза (герпесвирусы, хронические вирусные гепатиты, ВИЧ),- постинфекционная и др.; <p>2. Посттрансфузионная пурпура;</p> <p>3. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, фаза истощения;</p> <p>4. Сердечно-сосудистые аномалии и заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование);</p> <p>5. Гестационная тромбоцитопения;</p> <p>6. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;</p> <p>7. Гемолитико-уремический синдром;</p> <p>8. Тромботическая микроангиопатия</p>	<p>1. Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения;</p> <p>2. Тромбоцитопения при инфекционных заболеваниях;</p> <p>3. Токсическая тромбоцитопения (алкоголь и др.);</p> <p>4. Метастатическое поражение костного мозга при неоплазмах;</p> <p>5. Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, лимфопролиферативные заболевания и др.).</p>

Наследственные формы	Псевдотромбоцитопения
<ol style="list-style-type: none">1. тромбастения Гланцмана;2. синдром Бернара-Сулье;3. синдром серых тромбоцитов;4. синдром Вискотта—Олдрича5. врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения;6. анемия Фанкони.	

Список литературы:

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении), редакция 2018 г.
2. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений, 2017 год. А.Л. Меликян, Е.И. Пустовая, Е.К. Егорова, М.В. Калинина, Т.И. Колошейнова, И.Н. Суборцева, Е.А. Гилязитдинова, В.Н. Двирнык ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России.
3. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и пациентов с ВИЧ-инфекцией (на примере клинических случаев) И.А. Родионова, С.В. Скрипниченко, Т.С. Скрипниченко Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца.
4. Библиотечная система COLIBRIS.
5. Научная электронная библиотека E-library.