

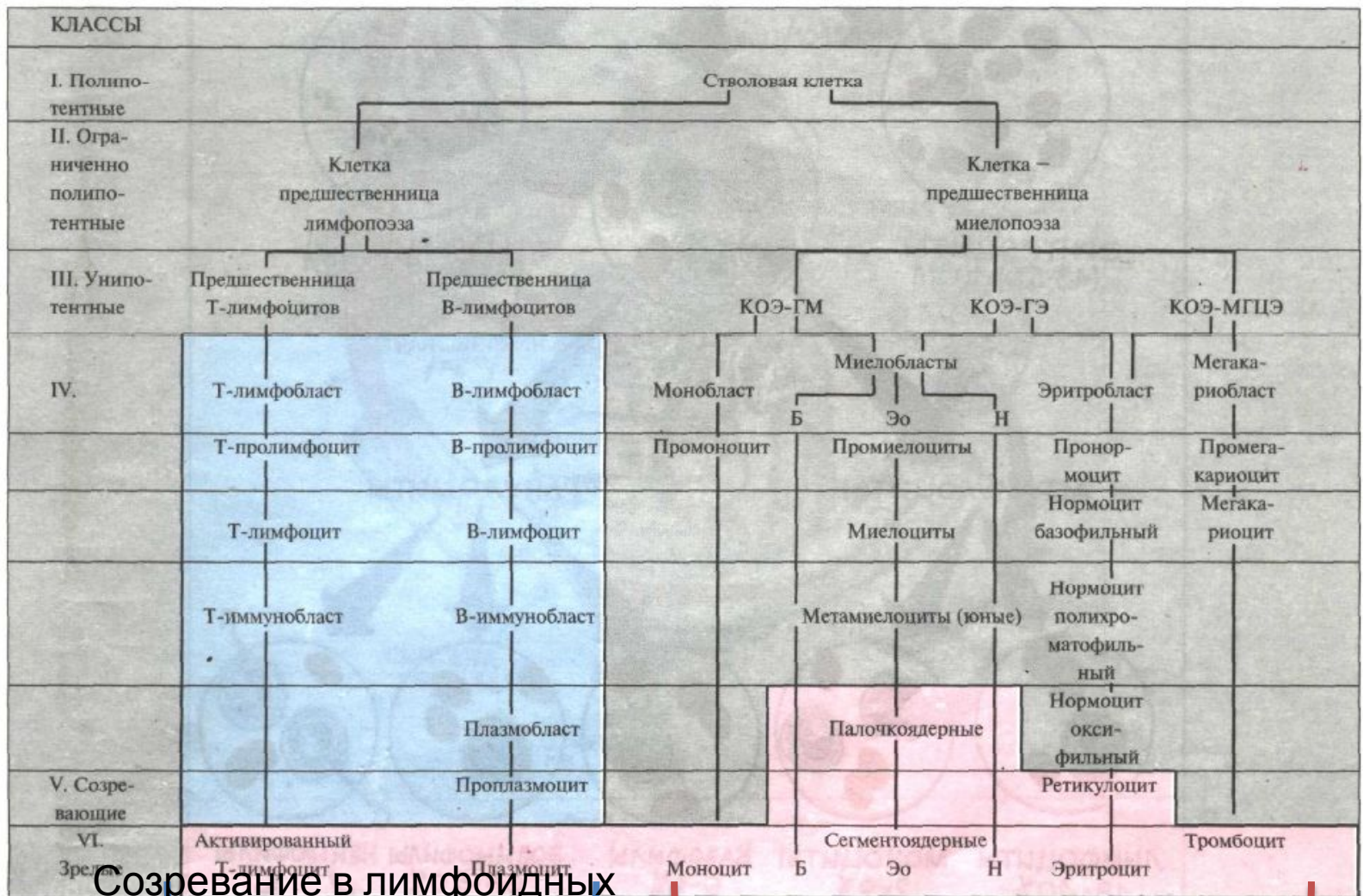
Дифференциальный диагноз цитопенического синдрома

Цитопенический синдром (цитопения)

— снижение содержания определенных форменных элементов в периферической крови за счет угнетения развития клеток в костном мозге (эритроцитарного, мегакариоцитарного или лейкопоэтического ростка кроветворения изолированно и в разных комбинациях) либо повышенного распада клеток крови при достаточной их продукции.

- Характеризуется развитием анемического и тромбоцитопенического синдромов.
- Может проявляться лейкопенией, агранулоцитозом.
- Тотальное снижение содержания всех форменных элементов в периферической крови рассматривают как панцитопению.

Схема гемопоэза (по А.И. Воробьеву и И.Л. Черткову)



Созревание в лимфоидных тканях

Созревание в ККМ

Примечание: Розовым цветом обозначены клетки, присутствующие в периферической крови, синим – в лимфоидных органах.

Б – базофилы,
Эо – эозинофилы,
Н – нейтрофилы.

- **Лейкопения** следует считать уровень лейкоцитов, который при повторных анализах крови (не менее трех) составляет в среднем 4.0×10^9 /л.
- **Апластическая анемия** — заболевание системы крови, характеризующееся глубокой панцитопенией, развивающейся в результате угнетения костномозгового кроветворения.
- **Тромбоцитопении** - группа патологических состояний, при которых количество тромбоцитов в крови снижается за пределы нижней границы нормы, т.е. ниже 150×10^9 /л.

Лейкопении

Экзогенные:

1. хим. вещества (бензол, сульфаниламиды, токсины)
2. физические (ионизирующее излучение)
3. биологические (микроорганизмы)

Эндогенные:

1. генетический дефект,
2. ослабление функции коры надпочечников,
3. гипотиреоз,
4. уменьшение лейкотриенов,
5. дефицит пластических и энергетических резервов,
6. антилейкоцитарные антитела.

Агранулоцитоз

- Клинико-иммунологический синдром, характеризующийся резким снижением (менее 0.75×10^9 /л) или полным исчезновением гранулоцитов в периферической крови и общим количеством лейкоцитов менее 1.0×10^9 /л.

Причины агранулоцитоза.

- Ионизирующая радиация и лучевая терапия, химические вещества (бензол), инсектициды
- Лекарственные средства могут вызвать агранулоцитоз в результате прямого угнетения кроветворения (цитостатики, вальпроевая кислота, карбамазепин, бета-лактамы антибиотики), либо действуя как гаптены (препараты золота, антитиреоидные препараты, противотуберкулезные и пр.)
- Аутоиммунные заболевания (например, красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит)
- Вирусные инфекции (вызванные вирусом Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирусные гепатиты) обычно сопровождаются умеренной нейтропенией, однако в некоторых случаях может развиваться агранулоцитоз
- Тяжёлые генерализованные инфекции (как бактериальные, так и вирусные)

Проявления агранулоцитоза

- Некротическая ангина
- Язвенно-некротический стоматит
- Пневмония (нередко абсцедирующая)
- Некротическая энтеропатия
- Сепсис

Тромбоцитопении

1. Амегакариоцитарные формы:

- врожденные, чаще сочетаются с другими врожденными аномалиями кроветворной системы, костей и соединительной ткани.
- приобретенные (апластические анемии, метаплазия костного мозга при острых лейкозах, миеломной болезни, нарушение образования тромбоцитопоэтина, при лучевых и токсических воздействиях на кроветворный аппарат, включая действие цитостатических средств)

2. Иммунные формы (гетеро-, изо-, алло- и аутоиммунные формы)

3. Формы потребления и депонирования (происходит интенсивная убыль тромбоцитов во множество микротромбов (при ДВС-синдроме) , интенсивная их фиксация в гигантских губчатых гемангиомах (синдром Казабаха-Мерритта), либо депонирование в значительно увеличенной селезенке и печени (при гепатолиенальных синдромах, портальном циррозе печени и т.д.)

4. Тромбоцитопения, сочетающая снижение продукции и депонирование в увеличенной селезенке (миело- и

Патогенетическая классификация тромбоцитопении

1. *Нарушение продукции тромбоцитов:*

- изолированная депрессия мегакариоцитарного ростка (воздействие лекарственных, химических веществ, вирусов);
- частичная или полная аплазия костного мозга (апластическая анемия, воздействие цитостатиков, лучевой терапии);
- заболевания системы крови (острые и хронические лейкозы, миелоди-спластические синдромы, множественная миелома, неходжкинские лим-фомы в стадии лейкемизации, мегалобластные анемии, пароксизмальная ночная гемоглобинурия);
- вирус-индуцированная инфекция человека (ВИЧ-инфекция).

2. *Повышенное разрушение или потребление тромбоцитов:*

- иммунные тромбоцитопении: аутоиммунные, гетероиммунные, аллоим-мунные, неонатальная изоиммунная пурпура;
- неиммунные тромбоцитопении:
 - при терапевтических (СКВ, ХЛЛ, злокачественные лимфомы) и инфекционных заболеваниях (ВИЧ-инфекция, инфекционный моно-нуклеоз, малярия и др.);
 - посттрансфузионная пурпура;
 - ДВС-синдром.

3. *Потеря тромбоцитов из системной циркуляции:*

- СМ (ПГ, синдром Фелти, талассемия, злокачественные лимфомы);
- массивные или обменные трансфузии.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

- Гепарин натрия (Гепарином
- соли золота
- Рифампицин
- Сульфаниламиды
- H₂-блокаторы
- Цитостатики
- Хинидин, Хинин
- Тиазид, эстрогены
- Новобиоцин, ПАСК,
- Седативные и противосудорожные средства
- Наркотические анальгетики
- Дигитоксин, Метилдопа

Клинические проявления тромбоцитопении

Кожные кровоизлияния:

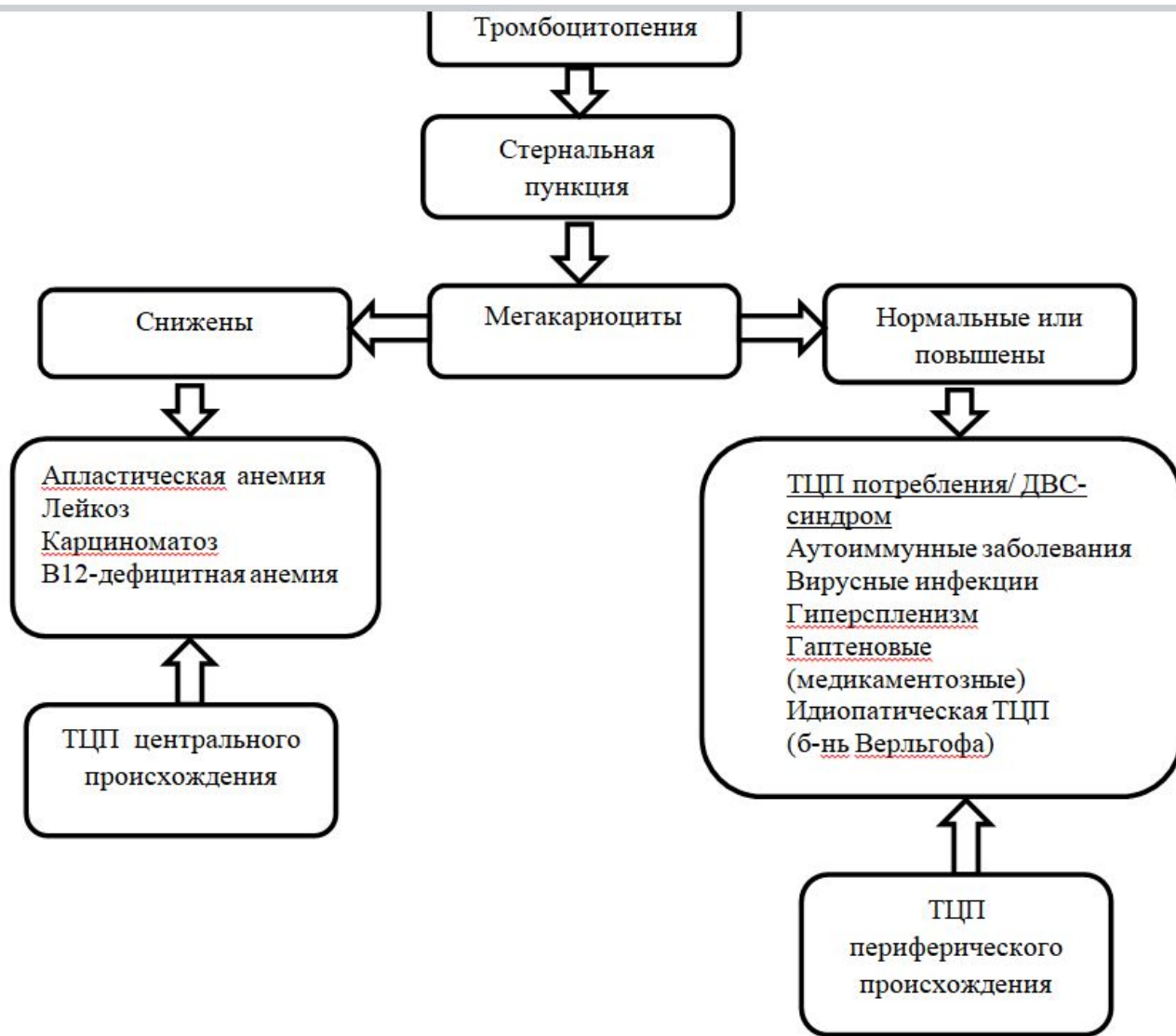
- ✓ Возникают спонтанно или при незначительных травмах, инъекциях лекарственных препаратов.
- ✓ Имеют различные размеры – от точечных кровоизлияний до обширных кровоизлияний.
- ✓ Цвет зависит от времени существования кровоподтека. Одновременно могут наблюдаться элементы различной окраски (багрово-синюшной, желто-зеленой, бледно-желтой), что связано с последовательными стадиями его рассасывания .
- ✓ Не имеют характерной локализации, располагаются асимметрично на любых участках кожи, без воспалительных изменений
- ✓ Не возвышаются над поверхностью кожи.
- ✓ Безболезненные.

Кровоизлияния в слизистые оболочки. Чаще всего отмечаются на твердом и мягком небе, миндалинах.

Кровотечения.

Часто: кровотечение из носа, десневые кровотечения.

Реже: кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта и почек.



Первичная иммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура – ИТП или болезнь Верльгофа)

- это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников мегакариоцитов (МКЦ), что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз.
- Это изолированная тромбоцитопения ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$, сопровождающаяся или нет геморрагическим синдромом различной степени выраженности.
- Диагноз ИТП является *диагнозом исключения*, для установления которого требуется проведение комплексного обследования, исключающего заболевания и состояния иммунной и неиммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией.
- В 2008 г. Международным консенсусом по диагностике и лечению ИТП идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру предложено называть **первичной иммунной тромбоцитопенией**, а термин тромбоцитопения употреблять при количестве тромбоцитов **ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$** . Безопасным считается количество тромбоцитов **от $50,0 \times 10^9/\text{л}$** и выше, что обеспечивает нормальное существование больного без спонтанной кровоточивости и не снижает качества жизни пациента.

Доказано, что количество мегакариоцитов при тромбоцитопенической пурпуре увеличено, но нарушена:

- «отшнуровка» тромбоцитов мегакариоцитом;
- Имеется повышенное разрушение тромбоцитов в селезенке;
- Во всех случаях тромбоцитопенической пурпуры имеется резкое укорочение их жизни – до нескольких часов вместо 4-10 дней.

- Иммунная тромбоцитопеническая пурпура обусловлена уменьшением продолжительности жизни тромбоцитов и их повышенным разрушением в связи с воздействием антитромбоцитарных аутоантител. Самая распространенная тромбоцитопения встречается с частотой 5:100 000 населения в год, преимущественно у женщин 20-40 лет.
- Практическое значение имеет снижение тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Кровотечения после макротравм обычно возникают при тромбоцитопении ниже $40 \times 10^9/\text{л}$, спонтанные - ниже $20 \times 10^9/\text{л}$, частые и тяжелые - ниже $10 \times 10^9/\text{л}$.

Клиническая картина

- Практическое значение имеет снижение тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.
- Кровотечения после макротравм обычно возникают при тромбоцитопении ниже $40 \times 10^9/\text{л}$, спонтанные - ниже $20 \times 10^9/\text{л}$, частые и тяжелые - ниже $10 \times 10^9/\text{л}$.

Характеризуется **тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом**:

- а) кожные кровоизлияния: экхимозы чаще наблюдаются на конечностях и на туловище, главным образом на передней поверхности;
- б) на месте инъекций чаще кровоизлияния;
- в) характерны петехиальные высыпания на ногах, а также на лице, в слизистых оболочках, может быть кровоизлияние в головной мозг;
- г) кровотечения из слизистых оболочек: носовые, десневые, желудочно-кишечные, почечные, кровохарканье, удлинение менструации, кровотечение при удалении зуба до нескольких часов, но после остановки не возобновляется;
- д) положительные симптомы «жгута», «щипка».

Лабораторные показатели

- **Снижение тромбоцитов** в периферической крови ниже критического уровня, особенно на высоте кровотечения. Характерен **полиморфизм тромбоцитов**, преобладают гигантские и молодые формы.
- Лейкоцитарная формула не изменена, при значительной кровопотере возможен сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
- СОЭ в пределах нормы.
- **Удлинение времени кровотечения** и нарушение ретракции кровяного сгустка вплоть до полной несвертываемости крови.
- Время свертываемости и другие показатели гемостаза не нарушены.
- В миелограмме при нормальной клеточности увеличивается количество клеток мегакариоцитарного ряда. При длительном течении и отсутствии адекватного лечения возможно уменьшение числа мегакариоцитов (воздействие на мегакариоциты аутоантител). Преобладают базофильные формы тромбоцитов. Отсутствует видимая отшнуровка тромбоцитов (из-за резко повышенного их разрушения).

Лечение

Критическим для развития опасных для жизни геморрагических проявлений является содержание тромбоцитов ниже $10,0 \times 10^9/\text{л}$. Пациенты с такой тромбоцитопенией нуждаются в безотлагательной терапии, независимо от степени клинических проявлений геморрагий. При количестве тромбоцитов в интервале от $30 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$ лечение следует проводить только при наличии геморрагических проявлений

- ❖ **Глюкокортикостероиды:** стандартная терапия - преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела внутрь
- ❖ внутривенное введение высоких доз **человеческого нормального иммуноглобулина G** обеспечивает быстрое повышение количества тромбоцитов по сравнению с ГКС. Препарат рассматривается, как средство «скорой помощи».
- ❖ **Спленэктомия**
- ❖ **Миметики тромбопоэтина** (агонисты рецепторов тромбопоэтина): Ромиплостим (Энплейт) и Элтромбопаг (Револейд). Они активируют рецептор к тромбопоэтину и действуют аналогично ему, стимулируя выработку тромбоцитов

Тромбоцитопения, индуцированная вирусной инфекцией

Наиболее часто развивается у детей 2-6 лет, обычно через 2-3 нед после перенесенной вирусной инфекции или вакцинации. Пик заболеваемости отмечается весной. Наиболее часто наблюдаются кожная сыпь и носовые кровотечения. Физикальные данные в пределах нормы.

Гемолитико-уремический синдром

Чаще встречается у детей в возрасте от 2 до 3 лет.

Этиология:

- инфекции (кишечная палочка, шигелла, вирус, сальмонелла, стрептококки и др.);
- иммунные нарушения, СКВ, ССД, прием иммуносупрессивных лекарств;
- злокачественная артериальная гипертония;
- ионизирующее облучение.

Клинические проявления заболевания

Инфекционный синдром характеризуется интоксикацией, лихорадкой, поносом, часто с кровью.

Острая приобретенная гемолитическая анемия проявляется выраженным гемолизом с анемизацией, ретикулоцитозом.

Геморрагический диатез с тромбоцитопенией и коагулопатией потребления обусловлен утилизацией тромбоцитов в микротромбы, развитием тромбоцитопении и повреждением тромбоцитов эндотоксином, формированием тромбоцитопатии со снижением агрегационной способности. Возникают кровотечения из слизистых оболочек, кожные гематомы, петехии. Может развиваться ДВС-синдром на фоне гемолиза и коагулопатии потребления,

Острая почечная недостаточность.

Неврологическая симптоматика проявляется нарушением мозговой микроциркуляции с развитием мозговых знаков, стробизма, формированием сопорозного состояния.

Аллоиммунные тромбоцитопении

Могут развиваться при трансфузии тромбоцитов пациенту, имеющему анти-тромбоцитарные антитела, и при непереносимости между матерью и ребенком по тромбоцитарным антигенам.

Тромбоцитопатии

Тромбоцитопатиями называются геморрагические заболевания и синдромы, обусловленные **качественной неполноценностью или дисфункцией тромбоцитов.**

Общие признаки тромбоцитопатий:

- ✓ петехиально-пятнистый тип кровоточивости,
- ✓ нормальный или незначительно сниженный уровень тромбоцитов.

Выделяют наследственные и приобретенные тромбоцитопатии. Каждая третья тромбоцитопатия носит наследственный характер.

Основные виды тромбоцитопатий

Обусловленные нарушением адгезии:

- наследственные (болезнь Виллебранда, тромбодистрофия Бернара-Сулье);
- приобретенные (уремия, приобретенная болезнь Виллебранда).

Обусловленные нарушением агрегации:

- наследственные (тромбостения Гланцмана, аномалия Мея-Хегглина, афибриногенемия);
- приобретенные (избыток продуктов деградации фибрина и/или фибриногена, моноклональные гаммапатии, медикаментозные).

Обусловленные нарушением реакции высвобождения:

- наследственные (синдром Чедиака-Хигаси, дефицит плотных гранул, синдром серых тромбоцитов - комбинированный дефицит плотных и α -гранул);
- приобретенные (использование аппаратов искусственного кровообращения, онкогематологические заболевания, медикаментозные).

Наследственные тромбоцитопатии Болезнь Виллебранда

Нарушение свертываемости крови из-за недостаточной активности фактора Виллебранда, который участвует в адгезии тромбоцитов на кколлагене

При дефиците Фактора Виллебранда VIII фактор подвергается протеолизу, и его содержание в плазме снижается.

Кроме того, при болезни Виллебранда снижается содержание серотонина и развивается патологическая дилатация сосудов и повышение их проницаемости.

При болезни Виллебранда наблюдаются самые длинные кровотечения, т.к. у больных нарушены все три звена гемостаза

(макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара- Сулье)

Редкое заболевание, наследующееся по аутосомно-рецессивному типу. В основе лежит патология связывания ФВ и других факторов свертывания крови с рецептором Ib тромбоцитов, а также нарушение каналов и микротрубочек тромбоцитов. Это своеобразная аномалия мегакариоцитов и тромбоцитов.

ТРОМБОФИЛИИ

- Тромбофилия - повышенная свертываемость крови, проявляется тромбозами.
- Венозным и артериальным тромбозам способствуют наследственные и приобретенные факторы.
- Чаще поражает вены голеней и подвздошные вены, может осложняться тромбоэмболией легочной артерии.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

Дефицит протеина С

Протеин С - это витамин-К-зависимый белок плазмы, синтезируемый в печени. В активной форме подавляет активированные факторы V и VIII, ускоряет лизис тромбов, ингибируя антиактиватор плазминогена-1 (белок, разрушающий тканевой активатор плазминогена). Протеин С активируется при связывании тромбина с тромбомодулином на поверхности эндотелиальных клеток.

Дефицит протеина S

Антикоагулянтная активность протеина С требует кофактора - протеина S, который также относится к витамин-К-зависимым белкам и присутствует в плазме в свободной и связанной формах. Наследуется как доминантный признак. Характеризуется рецидивирующими венозными тромбозами.

Дефицит антитромбина III

Антитромбин III - мощный ингибитор активированных факторов XI, X, IX и тромбина, представляющих собой протеазы. Антитромбин III образует с этими белками высокомолекулярные неактивные комплексы.

Дефицит способствует развитию рецидивирующих венозных тромбозов. Тромбозы, как правило, тяжелые и возникают в раннем возрасте. Действие антитромбина III усиливается гепарином.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

Антифосфолипидный синдром

Впервые антитела к фосфолипидам были обнаружены у больных СКВ (волчаночный антикоагулянт). Затем верифицировали антикардиолипиновые антитела.

Антифосфолипидные антитела могут выявляться при различных аутоиммунных и инфекционных заболеваниях; опухолях системы крови; патологии почек, печени, нервов и др. У 10-15% больных наличие антифосфолипидных антител сопровождается развитием симптомокомплекса, который носит название «антифосфолипидный синдром».

Диагностические критерии:

- венозные и/или артериальные тромбозы;
- привычный самопроизвольный аборт;
- иммунная, постоянная или рецидивирующая тромбоцитопения;
- высокий титр антифосфолипидных антител;
- возможное развитие полиорганной недостаточности.