

Дифференциальная диагностика тромбоцитопений

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; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Анаит Леоновна Меликян anoblood@mail.ru

В статье представлен систематизированный диагностический подход при тромбоцитопении, а также результаты внедрения в гематологическую практику протокола дифференциальной диагностики тромбоцитопений у взрослых пациентов.

Среди 183 пациентов, впервые обратившихся в ФГБУ ГНЦ по поводу тромбоцитопении неуточненного генеза, диагноз первичной иммунной тромбоцитопении (ИТП) был установлен только у 48 % пациентов, у 52 % тромбоцитопения была симптомом другой патологии (соотношение составило 1 : 1). В результате повторного обследования 118 пациентов с многолетним анамнезом ИТП при рецидиве заболевания диагноз был подтвержден в 85 % случаев, в 15 % диагноз ИТП был изменен на другую нозологию.

Полученные результаты показывают, что для установления истинных причин тромбоцитопении необходимо проведение расширенного диагностического поиска согласно протоколу, представленному в настоящей работе.

Дифференциальную диагностику для разграничения первичной иммунной и вторичных тромбоцитопений следует проводить не только в дебюте заболевания, но и при рецидиве уже установленной ранее ИТП.

Ключевые слова: тромбоцитопения, первичная иммунная тромбоцитопения, вторичная иммунная тромбоцитопения, протокол дифференциальной диагностики тромбоцитопений

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87

Differential diagnosis of thrombocytopenes

A.L. Melikyan, E.I. Pustovaya, E.K. Egorova, M.V. Kalinina, T.I. Kolosheynova, I.N. Subortseva, E.A. Gilyazitdinova, V.N. Dvirnyk
Hematological Research Center; 4A Noviy Zykovsky Proezd, Moscow 125167, Russia

The article presents a systematic diagnostic approach for thrombocytopenia, as well as the results of practical implementation of thrombocytopenia diagnostic protocol in adult patients. Among 183 patients first admitted to HRC with unspecified origin thrombocytopenia, primary immune thrombocytopenia (ITP) was established only in 48 % of patients, while in 52 % of cases it was a symptom of another pathology (the ratio was 1 : 1). As a result of re-examination of 118 relapse patients with long-term history of ITP diagnosis was confirmed in 85 % of cases, in 15 % the diagnosis has been changed to a different nosology.

The results show that to establish the true causes of thrombocytopenia is necessary to conduct an extensive diagnostic search according to presented protocol.

Differential diagnosis between primary immune and secondary thrombocytopenia should be carried out not only in the onset of the disease, but also in the relapse of an earlier established ITP.

Key words: thrombocytopenia, primary immune thrombocytopenia, secondary immune thrombocytopenia, protocol of thrombocytopenia differential diagnosis

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 Консенсусной 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 $100,0 \times 10^9/\text{л}$ [1, 2].

Первичная ИТП является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся изолированной тромбоцитопенией (количеством тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$), при отсутствии других причин или нарушений, которые могут быть связаны с тромбоцитопенией.

Вторичная ИТП является симптомом других аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), антифосфолипидного синдрома (АФС), ревматоидного артрита и др. 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 [3].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра заболевания, протекающие с тромбоцитопенией, представлены следующими кодами: D69.3 — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), D69.4 — тромбоцитопения, D69.5 — вторичная тромбоцитопения, D69.6 — тромбоцитопения неуточненная.

Патогенез иммунной тромбоцитопении

Иммунная реакция, лежащая в основе развития тромбоцитопений, является сложным многоступенчатым циклическим процессом, в котором принимают участие В-лимфоциты, Т-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, цитокины. Антитромбоцитарные антитела ускоряют клиренс тромбоцитов из циркуляции. Связывание антител с тромбоцитами приводит к опосредованному рецептором Fcγ (FcγR) разрушению тромбоцитов фагоцитами [4].

У пациентов с ИТП вырабатываются главным образом IgG₁-аутоантитела против гликопротеинов GPIIb/IIIa или GPIb/IX поверхности тромбоцитов [5–7]. Возможна выработка антител других подклассов IgG, комплементфиксирующих IgM и реже IgA к иным гликопротеинам или их комплексам, таким как Ib-IX–V, Ia/IIa, IV или VI. Поскольку мегакариоциты экспрессируют гликопротеин IIb/IIIa, Ib и другие антигены тромбоцитов, они также являются мишенью для аутоантител. Разрушение патологического комплекса антиген — антитело происходит не только путем его деструкции (опсонизации) в основном в селезенке, реже в печени, но также и путем цитотоксического и комплементзависимого лизиса. В формировании иммунного ответа при ИТП существенную роль играют Т-лимфоциты. Отмечается увеличение соотношения субпопуляций Th1/Th2 (CD4⁺-хелперы) и Tc1/Tc2 (цитотоксические CD8⁺ клетки), наблюдается уменьшение числа регуляторных CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, что демонстрирует дисбаланс Т-клеточного звена иммунного ответа [8, 9]. Последние исследования показали, что при ИТП увеличивается число других подтипов Т-клеток (Th17), секретирующих интерлейкины 17. Интересно, что многие характеристики иммунной дисрегуляции, описанные при ИТП, такие как изменение баланса Th1/Th2, повышение Th17 и изменение профилей Т-клеток, отмечаются и при других аутоиммунных заболеваниях [10–13].

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.

Патогенез неиммунной тромбоцитопении

Неиммунные тромбоцитопении могут быть обусловлены 2 механизмами: повышенным потреблением тромбоцитов в результате спонтанной агрегации в терминальных артериолах и капиллярах, при заболеваниях, сопровождающихся повреждением эндотелия либо угнетением пролиферации клеток костного мозга вследствие медикаментозного, токсического или радиационного воздействия.

Неиммунные тромбоцитопении могут стимулировать и запускать иммунные механизмы в результате образования антитромбоцитарных или антимедикаментозных антител. В таких случаях патогенез тромбоцитопении носит сочетанный характер.

Вторичные тромбоцитопении

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. Аггезия 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.

Наследственные тромбоцитопении характеризуются не только снижением числа тромбоцитов, но и их врожденной дисфункцией. С современных позиций данные патологии относятся к тромбоцитопатиям, которые сопровождаются тромбоцитопенией. К таким заболеваниям относятся тромбастения Гланцмана, синдром Бернара—Сулье, синдром «серых» тромбоцитов, синдром Вискотта—Олдрича, аномалия Мая—Хегглина. Отдельно выделена врожденная амегакариоцитемия и анемия Фанкони.

Приобретенные тромбоцитопении могут быть обусловлены разными механизмами.

Ко *вторичным неиммунным приобретенным тромбоцитопениям* относится тромбоцитопения потребления при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромботической тромбоцитопенической пурпуре (болезни Мошковица),

гемолитико-уремическом 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 дисмегакариопоэза, 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.).

Диагностический подход к больным с тромбоцитопениями

Тромбоцитопения как симптом регистрируется при широком спектре заболеваний гематологической и негематологической природы, требующих проведения систематизированного диагностического поиска и структурированного подхода, который подразумевает сопоставление анамнестических и клинических показателей с результатами лабораторных исследований. Анализ данных литературы и наш многолетний опыт ведения пациентов с тромбоцитопениями позволили разработать протокол дифференциальной диагностики пациентов с тромбоцитопениями [14–19].

Протокол дифференциальной диагностики тромбоцитопении: анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные исследования и их клиническое значение

Анамнез. При тщательном изучении анамнеза пациента с тромбоцитопенией можно получить ценную информацию, которая в значительной степени облегчит постановку диагноза. Особое внимание следует обращать:

- на наличие семейного анамнеза тромбоцитопении (наследственная тромбоцитопения у взрослых диагностируется нередко);
- вариант течения тромбоцитопении или кровопотери (впервые выявленная, хроническая или рецидивирующая);
- сопутствующие заболевания, особенно аутоиммунные, инфекционные или опухолевые;
- недавнюю вакцинацию или применение лекарственных препаратов, недавние путешествия (опасны развитием таких заболеваний, как малярия, риккетсиоз, лихорадка Денге), недавние трансфузии, пересадку органов в анамнезе;
- употребление алкогольных и хининсодержащих напитков, особенности питания;
- факторы риска ретровирусных инфекций или вирусных гепатитов;
- наличие беременности для женщин в пременопаузе.

В случае, если в анамнезе отмечались рецидивирующие, клинически выраженные тромбоцитопении, при которых уровень тромбоцитов возвращался к норме в течение нескольких дней даже без специфического лечения, необходимо обследовать пациента на предмет лекарственно-индуцированной тромбоцитопении.

Объективный осмотр. Важными для диагностики тромбоцитопении безусловно являются проведение объективного осмотра кожных покровов и видимых слизистых оболочек, оценка геморрагического синдрома (тип, выраженность) по отношению к уровню тромбоцитов. У пациентов с тромбоцитопенией обычно наблюдается геморрагический синдром в виде петехий и экхимозов на коже и слизистых оболочках. Наличие внутрисуставных кровоизлияний или обширных кровоизлияний в мягкие ткани предполагает нарушение в коагуляционном звене гемостаза.

Объективное физикальное обследование, направленное на выявление патологии со стороны других органов и систем (спленомегалия, гепатомегалия, лимфаденопатия, патология молочных желез, сердца, легких, щитовидной железы), необходимо для определения тактики поиска причин тромбоцитопении.

Лабораторная диагностика. **Общий анализ крови** с обязательным оптическим подсчетом числа тромбоцитов (по Фонию), определением количества ретикулоцитов, оценкой морфологии тромбоцитов (микроформы и гигантские тромбоциты), эритроцитов, нейтрофилов, скорости оседания эритроцитов. Необ-

ходимо обращать внимание на наличие агрегатов тромбоцитов, в том числе для исключения ложной тромбоцитопении при заборе крови с использованием в качестве консерванта ЭДТА.

Цитологическое исследование мазка периферической крови. Исследование мазка периферической крови до сих пор остается наиболее важным диагностическим мероприятием при тромбоцитопении, так как правильная и тщательная оценка морфологии клеток всех 3 ростков кроветворения дает нужное направление дифференциально-диагностическому поиску, подробно описанному и представленному в виде алгоритма в статье R. Stasi [14] (рис. 1).

Важное диагностическое значение имеют размер тромбоцитов, характеристика их гранул. При тромбоцитопении, обусловленной повышенным разрушением клеток, наряду с тромбоцитами нормального размера часто наблюдаются микро- и макроформы.

Выявление одноклассной фракции тромбоцитов большого размера предполагает наличие наследственной макротромбоцитопении. Большие тромбоциты серого цвета при окраске по Райту–Гимзе свидетельствуют о синдроме «серых» тромбоцитов, встречающихся при аутосомно-доминантной наследственной макротромбоцитопении со склонностью к кровоточивости по причине отсутствия или значительного снижения в тромбоцитах количества α-гранул.

При тромбоцитопении, обусловленной недостаточной продукцией, например, после химиотерапии, тромбоциты имеют нормальный размер. При миелодиспластическом синдроме тромбоциты различного размера (встречаются гигантские формы) и часто содержат мало гранул. При синдроме Вискотта–Олдрича и X-сцепленной тромбоцитопении, которые обусловлены мутациями гена WAS, регистрируются микроформы.

Тромбоцитопения нередко сопровождается онкогематологическими заболеваниями (лейкозы и лимфомы),

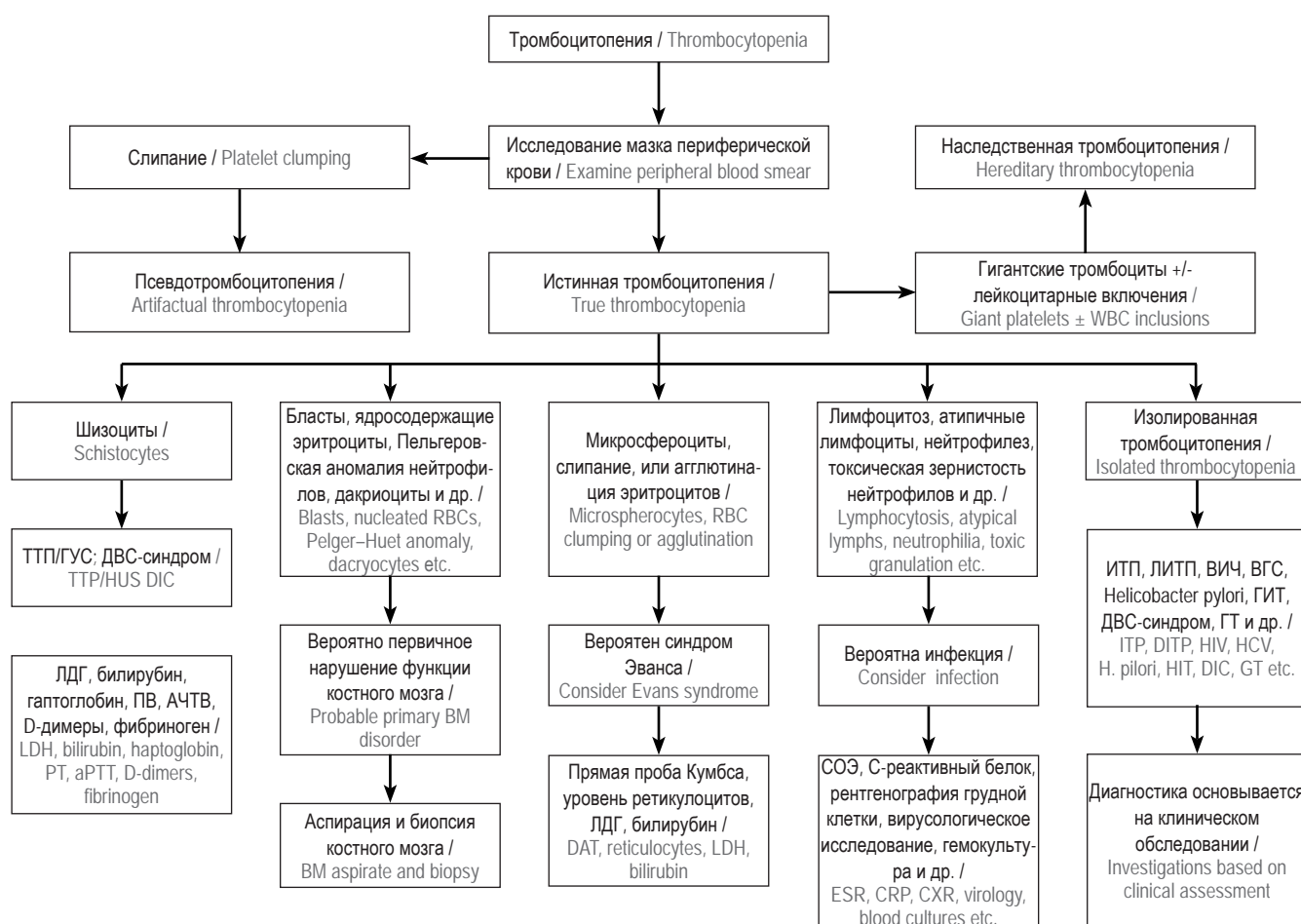


Рис. 1. Алгоритм диагностики пациентов на основании мазка периферической крови.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ВГС — вирус гепатита С; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ГИТ — гепарининдуцированная тромбоцитопения; ГУС — гемолитико-уремический синдром; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ИТП — иммунная тромбоцитопения; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЛИТП — лекарственная иммунная тромбоцитопения; ПВ — протромбиновое время; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Fig. 1. Algorithm of diagnostics based on peripheral blood smear.

Abbreviations: aPTT — activated partial thromboplastin time, HCV — hepatitis C virus, HIV — human immunodeficiency virus, HIT — heparin-induced thrombocytopenia, HUS — hemolytic-uremic syndrome, DIC — disseminated intravascular coagulation, ITP — immune thrombocytopenia, LDH — lactate dehydrogenase, DITP — drug-induced immune thrombocytopenia, PT — prothrombin time, ESR — erythrocyte sedimentation rate, TTP — thrombotic thrombocytopenic purpura

но при этом никогда не бывает единственной находкой. Необходимо обратить внимание на неспецифические отклонения от нормы в лейкоформуле (например, нейтрофилия, лимфоцитоз, лейкопения и др.), которые ассоциируются с тромбоцитопенией и встречаются при многих состояниях. Наличие гипосегментированных нейтрофилов (Пельгеровская аномалия) дает основание заподозрить миелодиспластический синдром, наличие темных грубых гранул (токсическая зернистость) в нейтрофилах — сепсис, атипичных лимфоцитов — вирусную инфекцию. Наличие лейкоцитарных включений (тельца Деле) и большого количества крупных тромбоцитов должно послужить основанием для тщательного исследования, чтобы исключить МУН9-зависимую врожденную макротромбоцитопению [20].

Фрагменты эритроцитов в мазках периферической крови (шизоциты) указывают на тромботическую микроангиопатию (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура / гемолитико-уремический синдром) или синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (коагулопатия потребления). Сочетание тромбоцитопении с микросфероцитозом предполагает синдром Эванса, может наблюдаться и при тромботических микроангиопатиях. Макроцитоз и гиперсегментированность нейтрофилов предполагает недостаточность витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, наличие дакриоцитов — миелофиброз. Ядродержащие эритроциты косвенно указывают на гемолитическую анемию и миелофиброз, а обнаружение внутриклеточных паразитов (например, при малярии) свидетельствует об инфекции.

В зависимости от клинической картины и изменений в мазке периферической крови при тромбоцитопении дифференциально-диагностическое значение имеют следующие рутинные методы исследования [14–19].

Биохимический анализ крови с определением всех основных параметров для оценки состояния внутренних органов и выявления сопутствующей патологии крови (общий белок, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин общий и его фракции, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, лактатдегидрогеназа, глюкоза).

Коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, фибриноген, антифibrин, фибринолитическая активность, растворимые фибрин-мономерные комплексы, Д-димер, активность протеина С), агрегация тромбоцитов с аденосиндифосфатом, коллагеном, ристомидином и адреналином для оценки функционального состояния свертывающей системы и тромбоцитов.

Количественный иммунохимический анализ крови для диагностики первичных или приобретенных иммунодефицитных заболеваний и состояний, при которых может измениться тактика лечения.

Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга обязательно для исключения острых лейкозов, лимфопролиферативных заболеваний, ми-

елодиспластического синдрома (МДС) и апластической анемии, метастазов опухолей в костный мозг и др. Для ИТП характерно повышенное или нормальное количество мегакариоцитов, их нормальные или гигантские формы без морфологических аномалий. Проведение трепанобиопсии показано при рецидивирующих и резистентных формах ИТП, у пациентов старше 60 лет, при малом числе мегакариоцитов в миелограмме, подозрении на вторичный генез тромбоцитопении.

Вирусологические исследования необходимы для исключения заболеваний вирусной природы, протекающих с тромбоцитопенией. Это исследования на ВИЧ, антитела к вирусам гепатита В и С, диагностический мониторинг семейства герпес-вирусов (IgM и IgG). С целью определения вирусной нагрузки проводится исследование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Диагностика *Helicobacter pylori* у больных с гастритами и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Прямая проба Кумбса проводится у больных с анемией и ретикулоцитозом для исключения аутоиммунной гемолитической анемии и синдрома Фишера–Эванса).

Маркеры тромбофилии определяют при отягощенном тромботическом анамнезе, наличии агрегатов тромбоцитов в мазке крови, нормальной агрегации тромбоцитов при глубокой тромбоцитопении.

Специфические тромбоцитассоциированные антитела

- Высокий титр тромбоцитассоциированных антител к гликопротеинам мембраны тромбоцитов 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 % [21, 22].
- Волчаночный антикоагулянт, антиядерные антитела, антитела к нативной (двуспиральной) ДНК, антитела к кардиолипину (IgM и IgG) и антитела к β -2-гликопротеину 1 (IgM и IgG) позволяют заподозрить или отвергнуть СКВ и АФС.
- Антитела к тиреоидной пероксидазе служат тестом для исключения аутоиммунного тиреоидита.

Ультразвуковое исследование или компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости и брюшинного пространства, рентгенографию или КТ органов грудной клетки назначают для исключения других заболеваний (лимфопролиферативных, опухолей и др.), протекающих с тромбоцитопенией. Другие обследования (эзофагогастродуоденоскопия, маммография, колоноскопия и др.) проводят для исключения онкологических заболеваний.

Цель исследования — оценка результатов применения протокола дифференциальной диагностики тромбоцитопений в клинической практике.

Материалы и методы

В настоящее исследование включен 301 пациент, впервые обратившийся в научно-клиническое отделение стандартизации методов терапии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России за период с января 2014 по сентябрь 2016 г. (32 мес) с тромбоцитопенией неуточненного генеза ($n = 183$) и с многолетним анамнезом ИТП ($n = 118$).

Для дифференциальной диагностики применяли расширенный протокол обследования пациентов с симптомом тромбоцитопении, представленный в настоящей статье и основанный на Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ИТП взрослых от 2014 г. [23]. Диагноз ИТП устанавливали на основании следующих критериев:

- изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$ как минимум в 2 анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;
- повышенное или нормальное количество мегакариоцитов в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;
- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;

- наличие антитромбоцитарных антител в высоком титре (нормальный титр не исключал ИТП).

Характеристика пациентов. Больные ($n = 301$) были подразделены на 2 группы: 183 пациента с тромбоцитопенией неуточненного генеза (1-я группа) и 118 пациентов с рецидивом ИТП с целью определения тактики дальнейшей терапии (2-я группа).

Медиана возраста пациентов в обеих группах составила 36 лет (18–83 года).

В 1-й группе соотношение мужчины/женщины составило 1 : 2. По анамнестическим данным снижение количества тромбоцитов в периферической крови наблюдалось в период от 1 до 96 мес, в среднем 36 мес.

Во 2-й группе соотношение мужчины/женщины составило 1 : 4. Средняя длительность заболевания 108 (3–552) мес. Все пациенты 2-й группы до обращения в ГНЦ по поводу ИТП получали терапию 1–3-й линий. У 17 (14 %) пациентов заболевание дебютировало в детском и подростковом возрасте (<18 лет), остальным ($n = 101$, или 86 %) диагноз был установлен в возрасте >18 лет.

Число тромбоцитов в гемограмме при первичном обращении в ГНЦ у пациентов обеих групп представлено в табл. 1. В 1-й группе преобладали пациенты с уровнем тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ – 87 % случаев. Во 2-й группе среди пациентов с ИТП в подавляющем большинстве случаев (94 %) наблюдалось снижение уровня тромбоцитов ниже безопасного ($<50 \times 10^9/\text{л}$) с геморрагическим синдромом разной степени выраженности. Среди пациентов 1-й группы

Таблица 1. Распределение пациентов в исследуемых группах по количеству тромбоцитов

Table 1. Distribution of patients in the studied groups by number of platelets

Группа Group	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)			
	$<50 \times 10^9/\text{л}$ $<50 \times 10^9/\text{l}$	$(50-100) \times 10^9/\text{л}$ $(50-100) \times 10^9/\text{l}$	$>100 \times 10^9/\text{л}$ $>100 \times 10^9/\text{l}$	Суммарно Total
1-я 1st	23 (13)	123 (67)	37 (20)	183 (100)
2-я 2nd	111 (94)	7 (6 %)	0 (0)	118 (100)

Таблица 2. Распределение пациентов в исследуемых группах по степени развития геморрагического синдрома

Table 2. Distribution of patients in the studied groups by hemorrhagic syndrome severity grade

Группа Group	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)				
	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III–IV степени Grade III–IV	Суммарно Total
1-я 1st	92 (50)	61 (33)	30 (17)	0 (0)	183 (100)
2-я 2nd	14 (12)	79 (67)	23 (19)	2 (2)	118 (100)

геморрагический синдром у половины пациентов (50 %) отсутствовал даже при уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Поводом для обращения их к гематологу была случайно выявленная тромбоцитопения, тогда как во 2-й группе в подавляющем большинстве (88 %) — геморрагический синдром: геморрагии на коже и слизистых, в 2 % случаев — жизнеугрожающие кровотечения (маточное и желудочно-кишечное).

Распределение пациентов по степени выраженности геморрагического синдрома в обеих группах представлено в табл. 2.

Результаты

Все пациенты обеих групп проходили обследование согласно расширенному протоколу, представленному в Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ИТП у взрослых, разработанному в 2014 г.

На основании результатов обследования в 1-й группе у 88 (48 %) пациентов был установлен диагноз ИТП, а в 95 (52 %) случаях имела место вторичная тромбоцитопения различного генеза.

Наиболее частой причиной вторичной тромбоцитопении являлся синдром повышенного потребления

с тромбогенными осложнениями — у 16 (9 %) пациентов. Среди них у 14 (8 %) — на фоне кардиоваскулярной патологии и диабетической ангиопатии — 2 (1 %) пациента. Аутоиммунные заболевания, протекающие с изолированной тромбоцитопенией, диагностированы у 13 (7 %) пациентов, из них СКВ — у 4 (2 %), АФС — у 7 (4 %), аутоиммунный тиреоидит — у 1 (0,5 %), склеродермия — у 1 (0,5 %). Вирусассоциированная тромбоцитопения выявлена в 12 (7 %) случаях, лекарственно-индуцированная тромбоцитопения — у 8 (4 %) пациентов с кардиологическими заболеваниями, находящихся на длительном лечении антикоагулянтами, кардиотропными и гипотензивными лекарственными препаратами, в 7 (4 %) случаях выявлен вирусный гепатит С, в 4 (2 %) случаях — цирроз печени невирусной этиологии, в 4 (2 %) — обнаружена ВИЧ-инфекция. В 4 (2 %) случаях лимфопролиферативное заболевание, в 2 (1 %) острый лейкоз и в 3 (2 %) случаях МДС дебютировали с тромбоцитопенией. У 14 (8 %) женщин, у которых тромбоцитопения была выявлена во время II–III триместра беременности, был установлен диагноз гестационной тромбоцитопении. Восстановление уровня тромбоцитов после родов окончательно подтвердило диагноз

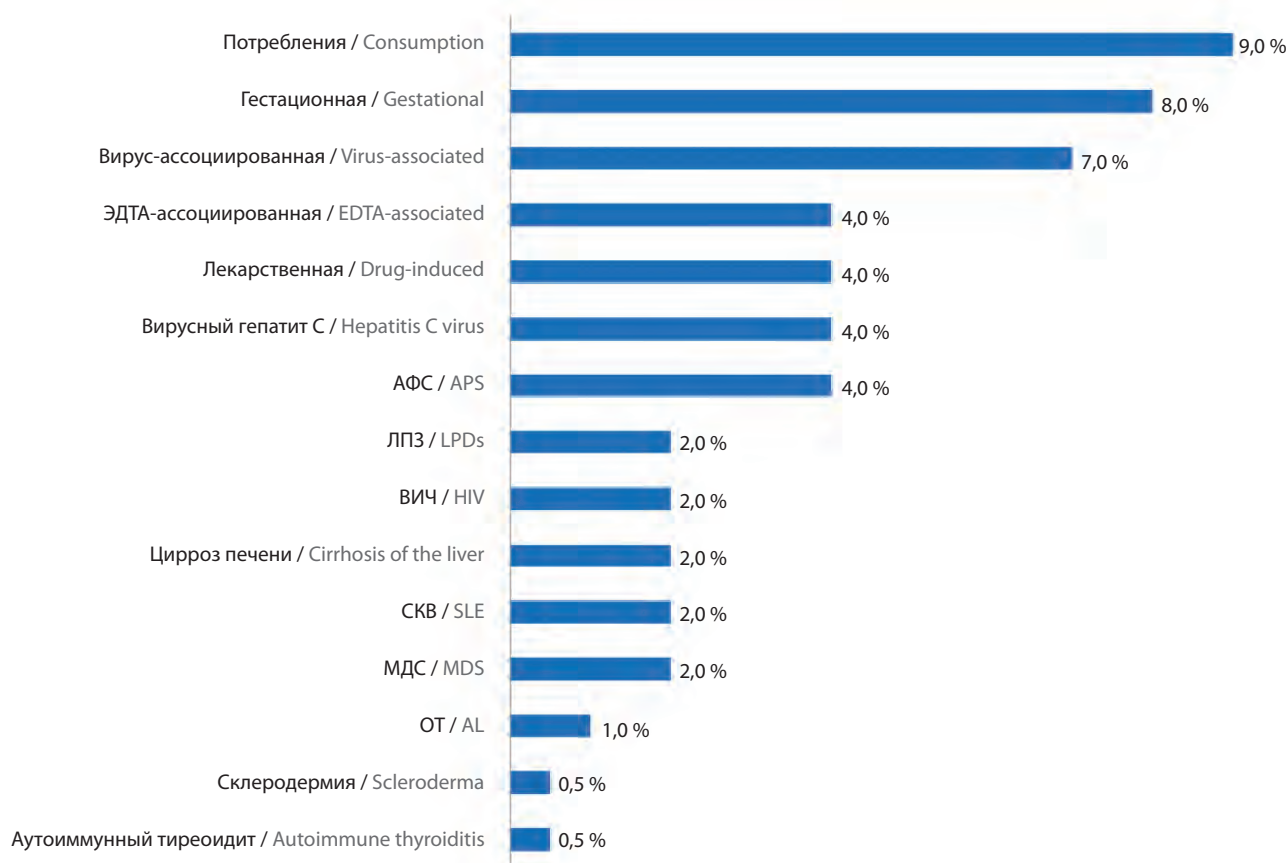


Рис. 2. Распределение по нозологиям среди пациентов со вторичной тромбоцитопенией.

Сокращения: АФС — антифосфолипидный синдром, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание, МДС — миелодиспластический синдром, ОЛ — острый лейкоз, СКВ — системная красная волчанка, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота

Fig. 2. Distribution of patients with secondary thrombocytopenia by nosologies.

Abbreviations: AL — acute leukemia, APS — antiphospholipid syndrome, EDTA — ethylenediaminetetraacetic acid, HIV — human immunodeficiency virus, LPDs — lymphoproliferative disorders, MDS — myelodysplastic syndrome, SLE — systemic lupus erythematosus

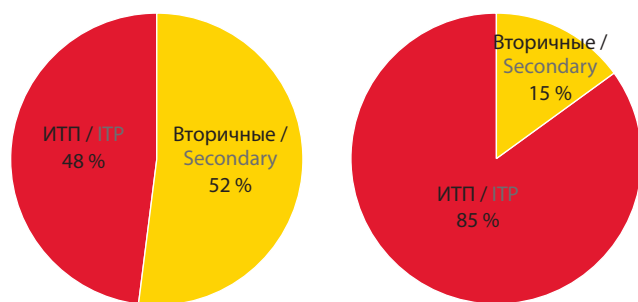


Рис. 3. Процентное соотношение пациентов по вторичным и первичной иммунной (ИТП) тромбоцитопениям в исследуемых группах
Fig. 3. Percentage of patients with immune (ITP) and secondary thrombocytopenias in the studied groups

во всех случаях. ЭДТА-ассоциированная ложная тромбоцитопения выявлена у 8 (4 %) пациентов, у которых при подсчете уровня тромбоцитов по методу Фонио в гемограмме наблюдалось нормальное количество тромбоцитов ($>150 \times 10^9/\text{л}$), что само по себе опровергало диагноз тромбоцитопении.

Распределение пациентов по нозологиям среди пациентов со вторичной тромбоцитопенией представлено на рис. 2.

Вторую группу составили 118 пациентов, имеющие длительный анамнез ИТП и получавшие специфическую терапию по поводу тромбоцитопении до обращения в ГНЦ. Среди них ранее установленный диагноз ИТП был подтвержден в 100 (85 %) случаях, а у 18 (15 %) пациентов диагноз ИТП был изменен на другую нозологию в результате проведенного обследования по расширенному протоколу.

Показаниями к пересмотру диагноза ИТП с целью поиска иной причины тромбоцитопении явились ранний рецидив, резистентность к глюкокортикостероидам (ГКС), наличие геморрагического синдрома при безопасном уровне тромбоцитов, тромбозы в анамнезе, отсутствие эффекта от спленэктомии. При повторном обследовании у 4 пациентов выявлен АФС, у 4 — МДС, у 2 — СКВ. В дебюте заболевания у них имела место изолированная тромбоцитопения с геморрагическим синдромом, в связи с чем все пациенты получали терапию преднизолоном, а 3 пациента в возрасте 20, 22 и 25 лет с диагнозом рецидивирующей ИТП лечились ГКС неоднократно и длительно. По анамнестическим данным у этих больных с детского возраста отмечались хронические часто рецидивирующие инфекционные заболевания (пневмония, бронхит, гайморит, отит). При иммунохимическом анализе сыворотки крови у 2 пациентов выявлен первичный иммунодефицит (селективный дефицит IgA), у 1 пациента гипер-IgM-синдром. В этих случаях ИТП развилась вследствие врожденной дисрегуляции иммунной системы. У 2 пациентов в возрасте 40 и 44 лет, наблюдавшихся с диагнозом ИТП, выявлена наследственная патология — аномалия Мая–Хегглина (базофильные включения в нейтрофилах, обнаружение

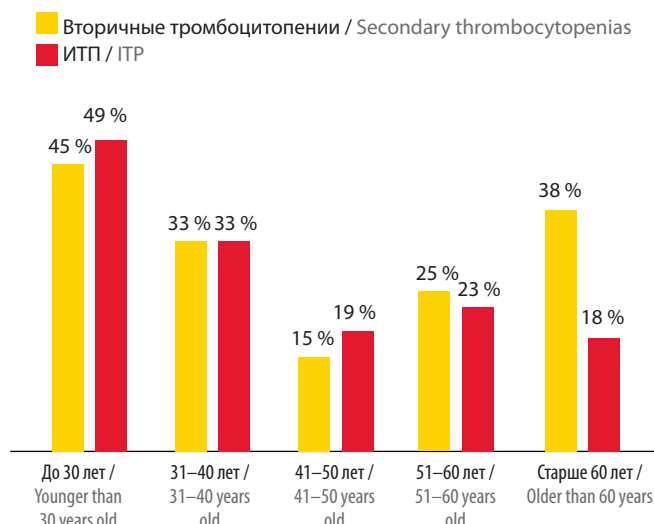


Рис. 4. Распределение пациентов по возрастным группам при вторичных и иммунной первичной (ИТП) тромбоцитопениях
Fig. 4. Distribution of patients with secondary and immune (ITP) thrombocytopenias by age

дополнительных хорд в сердце, характерных для данной патологии) и тромбастения Гланцмана.

Таким образом, в 1-й группе среди пациентов, впервые обратившихся к гематологу по поводу тромбоцитопении неуточненного генеза, диагноз ИТП установлен только у 88 (48 %) пациентов, а у 95 (52 %) тромбоцитопения была симптомом другой патологии. Соотношение числа пациентов с ИТП к числу больных тромбоцитопенией вторичного генеза составило 1 : 1.

Процентное соотношение пациентов по ИТП и вторичным тромбоцитопениям в каждой группе представлено на рис. 3.

Сопоставление числа пациентов с диагнозом ИТП и со вторичными тромбоцитопениями по возрастным группам (рис. 4) показало, что вторичная тромбоцитопения, в особенности на фоне онкогематологических заболеваний, в 2 раза чаще встречается у пациентов старше 60 лет (38 % против 19 %).

Заключение

Разнообразие гематологических и негематологических заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией в гемограмме, представленное в настоящем исследовании, включившем 301 пациента, указывает на то, что симптом изолированной тромбоцитопении не всегда равнозначен диагнозу первичной ИТП.

Низкий уровень тромбоцитов может являться результатом целого ряда состояний и быть обусловлен множеством различных патогенетических механизмов. Раннее установление причины тромбоцитопении зачастую является решающим в выборе тактики и достижения успеха лечения пациента. Примерами могут быть острый лейкоз, МДС, АФС или тромботическая микроангиопатия, когда соответствующую терапию необходимо назначить незамедлительно.

Первоначальный подход к диагностике причин тромбоцитопении основывается на анамнезе пациента (его фоновых заболеваниях и предшествующей медикаментозной терапии), объективном физикальном осмотре, тщательном изучении мазка периферической крови, дополнительных лабораторных и инструментальных исследованиях. Проведение диагностических тестов на фоне приема ГКС снижает информативность результатов. Поэтому при необходимости немедленного назначения терапии при тромбоцитопении и геморрагическом синдроме рекомендуется до назначения ГКС взятие анализа крови на дополнительные иммунологические исследования (тесты на СКВ, АФС и др.). Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга необходимо для пациентов с тромбоцитопенией неясного генеза. В клинических рекомендациях при изолированной тромбоцитопении мы предлагаем проведение цитологического исследования костного мозга на момент постановки диагноза у пациентов всех возрастов, гистологическое исследование у пациентов старше 60 лет, ввиду того что изолированная тромбоцитопения может выступать в качестве первого проявления МДС.

Обследование пациентов при тромбоцитопении не является однократной процедурой. Представленные данные подтверждают, что для дифференциальной диагностики первичной и вторичной тромбоцитопении повторное обследование следует проводить не только в дебюте, но и при рецидиве ИТП. Его следует повторять при «потере» ответа на лечение, при наличии резистентности к терапии, при сомнениях в диагнозе или при появлении признаков, не характерных для первичной ИТП (например, анемии нежелезодефицитного характера, лейкопении, увеличении СОЭ, наличии тромбозов и др.). Пациенты часто не проходят тщательное обследование на предмет вторичной тромбоцитопении, и патогенетическая причина может быть скрыта в клинической картине и особенностях течения болезни.

Для установления истинных причин тромбоцитопении необходимо проведение расширенного диагностического поиска согласно протоколу, представленному в настоящей работе и основанному на материалах Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ИТП у взрослых.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.
- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. *Blood* 2009;113:2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
- Cines D.B., Bussell J.B., Liebman H.A., Luning Prak E.T. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113(26):6511–21. DOI: 10.1182/blood-2009-01-129155.
- Semple J.W., Milev Y., Cosgrave D. et al. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T cell reactivity. *Blood* 1996;87:4245–54. PMID: 8639783.
- Kuhne T. Immune Thrombocytopenia (ITP). 2nd edition. Bremen: UNI-MED, 2012.
- Kuwana K., Kaburaki J., Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of antiplatelet autoantibody. *J Clin Invest* 1998;102(7):1393–402. DOI: 10.1172/JCI4238.
- McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:239–48. PMID: 10942218.
- Mouzaki A., Theodoropoulou M., Gianakopoulos I. et al. Expression patterns of Th1 and Th2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIg) treatment: their role in prognosis. *Blood* 2002;100:1774–9. PMID: 12176899.
- Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:306–12. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.306.
- Sakakura M., Wada H., Tawara I. et al. Reduced Cd4+ Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2007;120(2):187–93. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.09.008.
- Hu Y., Ma D.X., Shan N.N. et al. Increased number of Tc17 and correlation with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. *PLoS One* 2011;6(10):e26522. DOI: 10.1371/journal.pone.0026522.
- Hu Y., Li H., Zhang L. et al. Elevated profiles of Th22 cells and correlations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. *Hum Immunol* 2012;73(6):629–35. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.04.015.
- Zhu X., Ma D., Zhang J. et al. Elevated interleukin-21 correlated to Th17 and Th1 cells in patients with immune thrombocytopenia. *J Clin Immunol* 2010;30(2):253–9. DOI: 10.1007/s10875-009-9353-1.
- Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:191–7. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.191.
- Liebman H.A., Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14(5):557–73. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282ab9904.
- Aledort L.M., Hayward C.P., Chen M.G. et al. Study Group. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004;76(3):205–13. DOI: 10.1002/ajh.20104.
- Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol* 2007;44(4 Suppl 5):24–34. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2007.11.004.
- Cines D.B., Liebman H., Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009;46(1 Suppl 2):2–14. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.12.005.
- Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Калинина М.В. и др. Диагностический подход при тромбоцитопении. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1, Приложение 1): 23. [Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Kalinina M.V. et al. Diagnostic approach for thrombocytopenia. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusion* 2016; 61(1 Suppl 1):23 (In Russ.).]

20. Kamath V., Gnanasekaran K.K., Mammen J. MYH9-related disorder, a probable May-Hegglin anomaly case series: A tertiary care experience. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2016;9(4):137–40. DOI: 10.1016/j.hemonc.2016.08.002.
21. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Мазуров А.В., Маркова М.Л. Тромбоцитопении. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2014;(2):112–25. [Vasiliev S.A., Vinogradov V.L., Mazurov A.V., Markova M.L. Thrombocytopenias. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya* = Obstetrics, gynecology and reproduction 2014;(2):112–25 (In Russ.)].
22. Мазуров А.В. Лабораторная диагностика иммунных тромбоцитопений. В кн.: А.В. Мазуров. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011. С. 220–222. [Mazurov A.V. Laboratory diagnostic of immune thrombocytopenias. In: A.V. Mazurov. Physiology and pathology of platelets. M.: Litterra, 2011. Pp. 220–222 (in Russ.)].
23. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. *Гематология и трансфузиология* 2015;(1):44–56. [Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura) in adults. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology 2015;(1):44–56 (In Russ.)].