

Частота встречаемости и основные причины тромбоцитоза у пациентов в общесоматическом стационаре

Филиппова О.И.,^{1,2} Колосков А.В.,^{1,2} Батурина О.А.,¹ Иванова Г.Г.,² Бессмельцев С.С.³

¹ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.

Мечникова» Минздрава России, кафедра трансфузиологии

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, т. (812) 415-19-17

avkoloskov@inbox.ru

² ГБУЗ «Городская больница № 26»

196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2, т. (812) 375-30-10

milidoctor@mail.ru

³ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»,

193024, Россия, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16, т. (812) 274-66-40,

bloodscience@mail.ru

Резюме: Выполнено исследование частоты встречаемости и основных причин тромбоцитоза у пациентов многопрофильной больницы скорой медицинской помощи. Для определения частоты встречаемости случаев тромбоцитоза проанализирована сплошная выборка, включившая 1000 медицинских карт пациентов, поступивших в городскую многопрофильную больницу в начале 2012 года. Установлено, что у 98 больных (9,8%) уровень тромбоцитов превышал пороговое значение, принятое за $400 \times 10^9/\text{л}$. Среди пациентов с тромбоцитозом незначительно преобладали мужчины (53,1%). Тромбоцитоз легкой степени (от $400 \times 10^9/\text{л}$ до $700 \times 10^9/\text{л}$) выявлен у 89 пациентов (90,8%), умеренный тромбоцитоз (от $700 \times 10^9/\text{л}$ до $900 \times 10^9/\text{л}$) – у больных 6 (6,1 %), тромбоцитоз тяжелой степени у 1 больного (от $900 \times 10^9/\text{л}$ до $1000 \times 10^9/\text{л}$), экстремальный тромбоцитоз (от $1000 \times 10^9/\text{л}$) – у 2 пациентов (2,04%). В 96,5% проанализированных случаев выявлен реактивный тромбоцитоз. Среди причин развития реактивного тромбоцитоза в 48,9% имело место воспалительное заболевание. В 14,3% - травматические повреждения различной локализации, в 11,2% - железодефицитная анемия, в 7,1% - онкологические заболевания, в 6,1% - острая кровопотеря. Первичный тромбоцитоз отмечен в трех наблюдениях.

Ключевые слова: тромбоциты, первичный тромбоцитоз, вторичный тромбоцитоз

Frequency of occurrence and the main causes of thrombocytosis in patients in somatic hospital

Philippova O.I.,^{1,2} Koloskov A.V.,^{1,2} Baturina O.A.,¹ Ivanova G.G.,² Bessmeltsev S.S.³

¹ *SBIHE «Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» under the Ministry of Public Health and Social Affairs of Russian Federation, St.Petersburg, Russia*

² *City Hospital № 26, St.Petersburg, Russia*

³ *FSBI «Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of FMBA Russia», St.Petersburg, Russia*

Abstract: The research of frequency of occurrence and the main causes of thrombocytosis in patients city hospital. To determine the frequency of cases of thrombocytosis analyzed solid sample, including 1000 medical records of patients admitted to the city hospital in early 2012. Found that in 98 patients (9.8%), platelet count exceeds the threshold adopted for the $400 \times 10^9/L$. Among patients with thrombocytosis slightly males (53.1%). Mild thrombocytosis ($400 \times 10^9/L$ to $700 \times 10^9/L$) was detected in 89 patients (90.8%) , moderate thrombocytosis ($700 \times 10^9/L$ to $900 \times 10^9/L$) - 6 patients (6.1%), thrombocytosis severe in 1 patient ($900 \times 10^9/L$ to $1000 \times 10^9/L$) , extreme thrombocytosis ($1000 \times 10^9/L$) - 2 patients (2.04 %). In 96.5% of cases analyzed revealed reactive thrombocytosis. Among the causes of reactive thrombocytosis in 48.9% occurred inflammatory disease. In 14.3% - traumatic injuries of various localization, 11.2% - iron deficiency anemia in 7.1% - cancer, 6.1% - acute hemorrhage. Primary thrombocytosis observed in three cases.

Keywords: platelets, primary thrombocytosis, secondary thrombocytosis

Хотя тромбоцитоз является часто встречающимся явлением в клинической практике, он нередко остается без должного внимания у практикующих врачей. Однако интерпретация повышенного количества тромбоцитов крайне важна для выбора тактики обследования, лечения и определения прогноза у этих пациентов. Первичный тромбоцитоз обусловлен клональной пролиферацией в костном мозге и является причиной таких грозных осложнений, как тромбозы и кровотечения [1,2] нередко требует специфической циторедуктивной терапии и в большинстве случаев - антиагрегантной

терапии. Вторичный тромбоцитоз развивается вследствие стимуляции мегакариоцитопоэза тромбопоэтином, ИЛ-6 и другими цитокинами [3,4], выработка которых повышена при воспалении, опухолевых процессах (вторичных по отношению к костному мозгу) или стрессе. В ряде случаев механизмы развития вторичного тромбоцитоза остаются неясны. Транзиторное увеличение количества тромбоцитов наблюдается также при травме, оперативных вмешательствах, остром кровотечении. При реактивном тромбоцитозе функция тромбоцитов обычно не нарушена, в связи с чем, отсутствует риск тромбозов или геморрагического диатеза.

Нами выполнено исследование частоты встречаемости и причин тромбоцитоза у пациентов многопрофильной больницы скорой медицинской помощи.

Материалы и методы.

Выполнен ретроспективный анализ случаев тромбоцитоза (количество тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$). Гематологические исследования выполнены на гематологическом анализаторе Sysmex XT 1800i (Япония). Для определения частоты встречаемости случаев тромбоцитоза проанализирована сплошная выборка, включившая 1000 медицинских карт пациентов, поступивших в городскую многопрофильную больницу в начале 2012 года. Для определения степени выраженности тромбоцитоза, в случае если пациент имел несколько эпизодов тромбоцитоза, мы выбирали наиболее высокий уровень.

Результаты и обсуждения.

При анализе 1000 медицинских карт стационарных больных установлено, что у 98 больных (9,8%) уровень тромбоцитов превышал пороговое значение, принятое за $400 \times 10^9/\text{л}$. Среди пациентов с тромбоцитозом незначительно преобладали мужчины (52 мужчины и 46 женщины (53,1% и 46,9%, соответственно)). Средний возраст мужчин составил $52,9 \pm 13,6$ года (минимальный возраст 20 лет, максимальный возраст 92 года), женщин $55,9 \pm 16,3$ лет (минимальный возраст 18 лет, максимальный возраст 93 года).

Тромбоцитоз легкой степени (от $400 \times 10^9/\text{л}$ до $700 \times 10^9/\text{л}$) выявлен у 89 пациентов (90,8%), умеренный тромбоцитоз (от $700 \times 10^9/\text{л}$ до $900 \times 10^9/\text{л}$) – у больных 6 (6,1%), тромбоцитоз тяжелой степени у 1 больного (от $900 \times 10^9/\text{л}$ до $1000 \times 10^9/\text{л}$), экстремальный тромбоцитоз (от $1000 \times 10^9/\text{л}$) – у 2 пациентов (2,04%).

В 96,5% анализируемых случаях выявлен реактивный тромбоцитоз. Среди причин развития реактивного тромбоцитоза в 48 случаях (48,9%) - у пациентов имело место воспалительное заболевание, в 14,28% - травматические повреждения различной

локализации, в 11,23% - железодефицитная анемия, в 7,14% - онкологические заболевания, в 6,12% - острая кровопотеря. Точную причину не удалось определить в 9,18% наблюдениях.

В таблице 1 представлено распределение пациентов по этиологическому фактору и степени выраженности тромбоцитоза.

Таблица 1. распределение пациентов по этиологическому фактору и степени выраженности тромбоцитоза.

Этиологический фактор	Тромбоцитоз легкой степени (n=88)	Умеренный тромбоцитоз (n=7)	Тромбоцитоз тяжелой степени (n=1)	Экстремальный тромбоцитоз (n=2)
Воспалительные заболевания	46 (46,93%)	2 (2,04%)		1 (1,02%)
Травма	14 (14,28%)			
Железодефицитная анемия	9 (9,18%)	2 (2,04%)		
Онкологические заболевания	6 (6,12%)	1 (1,02%)		
Кровотечения	5 (5,10%)	1 (1,02%)		
Эссенциальная тромбоцитемия		1 (1,02%)		1 (1,02%)
Истинная полицитемия			1 (1,02%)	
Причина не установлена	9 (9,18%)			

В группе пациентов с воспалительными заболеваниями наиболее частой причиной являлось воспаление легких - 12 больных (25, %). С одинаковой частотой – 14,6% в качестве заболевания воспалительной природы отмечались панкреатит и пиелонефрит (по 7 пациентов, соответственно). Диагноз острого холецистита был установлен в 4 наблюдениях (8,3%). При этом у двух больных с острым холециститом тромбоцитоз был зафиксирован на этапе обследования в приемном отделении, а в двух наблюдениях повышение уровня тромбоцитов выше нормального значения было зафиксировано уже в процессе лечения, после выполнения хирургического вмешательства. Острый аппендицит был причиной развития вторичного тромбоцитоза у 4 пациентов (8,3%). Всем пациентам в первые сутки от момента госпитализации была выполнена лапаротомическая аппендэктомия. Тромбоцитоз развился в среднем через $7,5 \pm 1,7$ дней от дня госпитализации / хирургического вмешательства.

На долю таких причин как псориатический полиартрит, острый синусит, острый отит, острый эпидидимит, трофическая язва голени, нагноившаяся культя нижней конечности, тромбоз нижних конечностей, абсцесс голени, синдром раздраженной кишки, химический кислотный ожог желудочно-кишечного тракта, диссеминированный туберкулез легких пришлось по одному наблюдению.

Из 18 пациентов с тромбоцитозом, развившемся на фоне травмы, у 4 больных количество тромбоцитов превышало уровень $400 \times 10^9/\text{л}$ уже на момент госпитализации - в день получения травмы. В остальных случаях развитие тромбоцитоза отмечалось в среднем через $11,2 \pm 1,9$ дней. Все пациентам с травмой выполнялись хирургические операции.

По локализации травмы пациенты распределялись следующим образом: черепно-мозговая травма - 6 пациентов, переломы бедренной кости - 5 пациентов, перелом лучевой кости - 3 пациентов. По одному наблюдению пришлось на случай перелома костей голени и переломом лодыжки. Необходимо отметить, что у одного пациента с травмой была диагностирована инфекция мочеполовых путей, у одного пациента ушиб легкого и пневмония, у одного пациента диагностирован кандидоз. Нельзя исключить, что истинной причиной развития тромбоцитоза в этих случаях является инфекция.

Группу пациентов с тромбоцитозом вследствие дефицита железа составили 11 пациентов. Анемия легкой степени (уровень гемоглобина до 90 г/л) была у четырех пациентов, у 5 больных - анемия умеренной степени (гемоглобин 70-90 г/л). Анемия тяжелой степени (уровень гемоглобина ниже 70 г/л) имела место у 2 пациентов. При этом у 1 пациента имело место сочетание хронической железодефицитной анемии и острой постгеморрагической анемии. Среднее количество тромбоцитов в группе больных с анемией легкой степени $466 \pm 41,5 \times 10^9/\text{л}$; со средней степенью анемии $571,8 \pm 142,4 \times 10^9/\text{л}$, у пациентов с тяжелой анемией $637 \pm 219,1 \times 10^9/\text{л}$.

У 6 больных реактивный тромбоцитоз развивался в ответ на острое кровотечение, в среднем, через $9,8 \pm 2,4$ дня от эпизода кровотечения. Из них у четырех пациентов было кровотечение из желудочно-кишечного тракта, у одного - внутрибрюшное вследствие разрыва внутренних органов, у одного - кровопотеря при переломе бедренной кости.

У 12 больных с тромбоцитозом имели место солидные опухоли. При этом тромбоцитоз умеренной степени выявлен у 1 больной с раком яичников в стадии распада. У второго пациента с раком сигмовидной кишки, осложненным местный перитонитом, содержание тромбоцитов было также выше $700 \times 10^9/\text{л}$. В остальных случаях

злокачественной опухоли степень выраженности тромбоцитоза был легкой: четыре случая рака молочной железы, два случая рака легкого, рак желудка, злокачественная опухоль пищевода, сигмовидной кишки, тела матки (по одному наблюдению, соответственно). В 7 случаях из 12 наблюдений пациентов с солидными опухолями, единственной видимой причиной развития тромбоцитоза было онкологическое заболевание. Эти пациенты на момент госпитализации имели высокие цифры содержания тромбоцитов и не имели осложнений. В остальных наблюдениях помимо неопластического процесса имели место события, которые могли выступать самостоятельной причиной тромбоцитоза или играть роль дополнительного фактора - кровотечение, перитонит, железодефицитная анемия на фоне онкологического заболевания.

Первичный тромбоцитоз отмечен в трех наблюдениях. У двух пациентов имела место эссенциальная тромбоцитемия, в одном случае - истинная полицитемия.

Причиной госпитализации пациента с истинной полицитемией явилась ишемическая болезнь сердца. На момент поступления уровень тромбоцитов составлял $930 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов - $18,24 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина - 110 г/л. Пациент получал терапию гидроксимочевинной.

Поводом для лечения в многопрофильной больнице одного из больных с эссенциальной тромбоцитемией также была ишемическая болезнь сердца. Количество тромбоцитов в периферической крови составляло $1157 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина 132 г/л, количество лейкоцитов составило $9,2 \times 10^9/\text{л}$.

Причиной обращения за медицинской помощью в еще одном случае первичного тромбоцитоза явилось постепенное увеличение количества тромбоцитов при диспансерном наблюдении без сопутствующих жалоб. Уровень тромбоцитов на момент госпитализации составил $670 \times 10^9/\text{л}$. Другие показатели гемограммы были в пределах нормы. Цитогенетическое исследование позволило выявить мутацию в гене JAK2 (V617F).

Группу пациентов с тромбоцитозом неуточненной этиологией составили 9 человек. Это пациенты с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной болезнью. У 5 пациентов с цереброваскулярной болезнью, ишемическим инсультом на момент поступления в клиническом анализе крови имела место тромбоцитемия мягкой степени выраженности, у 4 больных с ОИМ в среднем через 9 дней от момента госпитализации развился тромбоцитоз в сочетании с выраженным лейкоцитозом. У пациентов обеих групп не было признаков бактериальной инфекции, железодефицитной анемии, средний уровень гемоглобина у пациентов с ишемическим инсультом составил $135,2 \pm 21,4$ г/л.

Динамика гематологических показателей у пациентов с тромбоцитозом представлена в таблице 2.

Как известно, одним из косвенных показателей, используемых для проведения дифференциального диагноза между случаями вторичного и первичного тромбоцитозов, является средний объем тромбоцита (MPV). Известно, что MPV выше у пациентов с первичным тромбоцитозом. Средний объем тромбоцитов отражает функциональную активность тромбоцитов. Увеличение MPV, взаимосвязано с увеличением активности тромбоцитов, повышение агрегационной способности тромбоцитов, синтеза тромбоксана, выброс β -тромбоглобулина, экспрессией адгезивных молекул [5].

В нашем исследовании средний объем тромбоцитов у всех пациентов был в пределах нормы (между 6,0-11,0 fl). Самое низкое значение было у пациентов с железодефицитной анемией $8,8 \pm 0,4$ fl. В динамике по мере возрастания уровня тромбоцитов, MPV снижался, хотя и незначительно. Как видно из таблицы 3 у пациентов, имеющих на момент госпитализации нормальное количество тромбоцитов, данный показатель был выше, чем на момент развития тромбоцитоза у тех же пациентов.

Как видно из таблицы 2 у всех пациентов с тромбоцитозом был зафиксирован лейкоцитоз различной степени выраженности. При изучении в динамике показателей гематологического анализа выявлено, что уровень лейкоцитов к моменту развития тромбоцитоза был ниже, чем при госпитализации. Исключением составила группа пациентов с травматическим повреждением, у которых к моменту развития тромбоцитоза отмечалось снижение уровня лейкоцитов.

Таблица 2. Динамика гематологических показателей у пациентов с реактивным (вторичным) тромбоцитозом.

Причина тромбоцитоза	Кол-во дней до развития тромбоцитоза	Гемограмма на день госпитализации					Гемограмма на день развития тромбоцитоза					
		Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	MPV фл	Гемоглобин г/л	MCV фл	Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	MPV фл	гемоглобин г/л	MCV фл	Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	
Железодефицитная анемия	0	505 $\pm$ 68,7	8.8 $\pm$ 0.4	87,7 $\pm$ 8,68	68,5 $\pm$ 5,3	10,8 $\pm$ 2,6						
Новообразованная	0	473 $\pm$ 26,9	9,8 $\pm$ 0,9	112,9 $\pm$ 15,6	87,3 $\pm$ 3,6	12,7 $\pm$ 3,5						
травма	11,2 $\pm$ 1,8	262,8 $\pm$ 73,0	10,0 $\pm$ 0,3	123,6 $\pm$ 17,1	91,5 $\pm$ 6,3	9,0 $\pm$ 0,9	484,6 $\pm$ 52,6	9,1 $\pm$ 0,8	120, $\pm$ 15,5	91,2 $\pm$ 7,5	9,4 $\pm$ 3,2	
Острая кровопотеря	9.8 $\pm$ 2,4	199.2 $\pm$ 49.6	9.6 $\pm$ 0.5	92,6 $\pm$ 17.1	91,3 $\pm$ 1,1	14,2 $\pm$ 3,3	441 $\pm$ 24	9.1 $\pm$ 0.4	89,3 $\pm$ 10,8	93,8 $\pm$ 1,9	9,0 $\pm$ 1,4	
Воспаление	пневмония	8,3 $\pm$ 5,9	262,8 $\pm$ 87.1	9,9 $\pm$ 0,4	125,2 $\pm$ 15,1	87,4 $\pm$ 4.7	13 $\pm$ 8,8	476,5 $\pm$ 64,8	9,2 $\pm$ 0,5	124,6 $\pm$ 16,4	86,9 $\pm$ 4,2	11,5 $\pm$ 4,2
	Острый аппендицит	7.5 $\pm$ 1,7	264,3 $\pm$ 54.3	9.5 $\pm$ 0.6	147,5 $\pm$ 17.3	89,3 $\pm$ 6,1	11,6 $\pm$ 1,7	411,3 $\pm$ 3,3	9.5 $\pm$ 0.8	143,3 $\pm$ 8,8	87,3 $\pm$ 3,9	10,4 $\pm$ 2,7
	пиелонефрит	5 $\pm$ 2,4	279 $\pm$ 34.5	9.5 $\pm$ 0.3	119.3 $\pm$ 17.0	87.5 $\pm$ 2.6	14.4 $\pm$ 2.6	476,9 $\pm$ 50,3	9.1 $\pm$ 0.9	120 $\pm$ 16,7	89,3 $\pm$ 5,9	11,4 $\pm$ 3,5
	Острый холецистит	12,5 $\pm$ 0,7	263.5 $\pm$ 123.7	9.8 $\pm$ 1.4	149 $\pm$ 0	87 $\pm$ 4.2	16.2 $\pm$ 8.3	456,5 $\pm$ 63,3	8.7 $\pm$ 0.9	112 $\pm$ 23,7	88 $\pm$ 5,2	10,3 $\pm$ 6,4
	Острый панкреатит	8,8 $\pm$ 2,8	218 $\pm$ 97.8	9.8 $\pm$ 1.1	152.8 $\pm$ 14.7	94 $\pm$ 5.9	18.7 $\pm$ 5.3	490 $\pm$ 56,2	9.3 $\pm$ 0.5	134,6 $\pm$ 22,9	90,5 $\pm$ 7,7	12,2 $\pm$ 4,5
	прочие	7,3 $\pm$ 5,3	282,7 $\pm$ 101	9,7 $\pm$ 1,2	133.3 $\pm$ 15.8	90,8 $\pm$ 7,8	11,8 $\pm$ 5,7	510,0 $\pm$ 22,1	9,1 $\pm$ 0,7	127,2 $\pm$ 18,9	89,3 $\pm$ 7,6	10,2 $\pm$ 3,4
Кардиальная патология	9,3 $\pm$ 2,5	296 $\pm$ 40,0	9,6 $\pm$ 0,7	101,5 $\pm$ 21,2	89,5 $\pm$ 4,2	15,6 $\pm$ 4,7	450,5 $\pm$ 41,3	9.5 $\pm$ 4.2	133 $\pm$ 18,1	88,2 $\pm$ 4,2	10,5 $\pm$ 3,8	
Церебральная патология	0	446 $\pm$ 47,1	9.3 $\pm$ 0.7	135,2 $\pm$ 21,4	90 $\pm$ 5,5	16,7 $\pm$ 7,4	446 $\pm$ 47,1	9.3 $\pm$ 0.7	135,2 $\pm$ 21,4	90 $\pm$ 5,5	16,7 $\pm$ 7,4	

Таким образом, как свидетельствуют полученные результаты, тромбоцитоз нередко встречается в клинической практике. В основном, это вторичный реактивный тромбоцитоз (96,9% от общего количества наблюдений). У большинства пациентов (89,8% от общего количества наблюдений) имеет место легкое повышение уровня тромбоцитов (от $400 \times 10^9/\text{л}$ до $700 \times 10^9/\text{л}$). Первичный тромбоцитоз выявлен лишь у трех пациентов (4,06%). Отчасти на этот показатель может влиять недостаточно углубленное обследование пациентов с применением специальных гематологических методов (цитологическое и гистологическое исследование костного мозга, цитогенетическое исследование, молекулярно-генетическое исследование), что не позволяет своевременно диагностировать первичные гематологические расстройства.

Литература.

1. Chistolini A., Gabriella Muzzucconi M., Ferrari A. et al. Essential thrombocythemia: a retrospective study on the clinical course of 100 patients // Haematologica. – 1990. – V.75. – P. 537–540.
2. Elliott M.A., Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia // Br. J. Haemat. – 2005. – V. 128. – P. 275–290.

3. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production // Blood. – 1995. – V. 86. – P. 419–431.
4. Alexandrakis M.G., Passam F.H., Moschandrea I.A. et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis // Am. J. Clin. Oncol. – 2003. – V. 26. – P. 135–140.
5. Bath P.M., Butterworth R.J. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease // Blood Coagul. Fibrinol. – 1996. – V. 7. – P. 157–161.