УДК 616.411-003.971:618.3

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯХ БЕРЕМЕННЫХ

Барановская Ирина Борисовна – к.б.н.
ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

Зенцова Ольга Андреевна – к.б.н.
ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

Тен Флора Паксуновна – к.м.н.
ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

В статье проанализирована диагностическая значимость тромбоцитарных показателей при тромбоцитопениях беременных. Установлено, что возрастание количества незрелых тромбоцитов (IPF) свидетельствует об активации тромбоцитопоэза и может служить дополнительным критерием принятия клинического решения. Выявлены особенности варьирования тромбоцитарных и ретикулоцитарных показателей у беременных с активированным и не активированным тромбоцитопоэзом.

Ключевые слова: БЕРЕМЕННЫЕ, ТРОМБОЦИТОПОЭЗ, ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, НЕЗРЕЛЫЕ ФОРМЫ ТРОМБОЦИТОВ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

UDC 616.411-003.971:618.3

THROMBOCYTIC PARAMETERS IN PREGNANT WITH THROMBOCYTOPENIA

Baranovskaya Irina Borisovna – Ph.D. (Biol.)
SBIHC Krai clinic hospital Nr 2, Krasnodar, Russia

Zentsova Olga Andreevna – Ph.D. (Biol.)
SBIHC Krai clinic hospital Nr 2, Krasnodar, Russia

Ten Flora Paksunovna – Ph.D. (Med.)
SBIHC Krai clinic hospital Nr 2, Krasnodar, Russia

The article presented the diagnostic significance of platelet indices in pregnant with thrombocytopenia. It was established that the growth of immature platelet forms (IPF) quantity testified about the thrombocytopoiesis activation and can serve as the additional criterion in making a clinical decision. The particularities of variation in platelet and reticulocyte indices in pregnant with activated and not activated thrombocytopoiesis were revealed.

Key words: PREGNANCY, THROMBOCYTOPOESIS, THROMBOCYTOPENIYA, THROMBOCYTIC INDICES, IMMATURE PLATELET FORMS, THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE

Для адекватного ведения беременности перед акушерами-гинекологами стоит задача выявления истинных причин тромбоцитопении. Это обусловлено тем, что в норме даже физиологическая беременность может сопровождаться снижением количества тромбоцитов [1, 2, 3]. Небольшая тромбоцитопения при нормально протекающей беременности связана со снижением продолжительности жизни тромбоцитарных пластинок и повышенным потреблением тромбоцитов в периферическом кровяном русле, что обусловлено увеличенным объемом жидкой части крови.

Тромбоцитопении у беременных развиваются в 5–10 % случаев, причем до 75 % тромбоцитопений патогенетически связано с самой беременностью [4]. Наиболее часто диагностируется идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, на долю которой приходится 90 % всех тромбоцитопений [5]. Тромбоцитопения, сопровождающаяся аутоиммунным компонентом, является грозным осложнением беременности. Так, 33 % беременностей на фоне аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры заканчиваются самопроизвольным выкидышем. Нескорректированные тромбоцитопении беременных во много раз повышают риски кровотечений у матери в родах и кровоизлияний у новорожденного.

Патогенез развития тромбоцитопений у беременных не всегда очевиден, особенно когда снижение тромбоцитов не достигает больших величин. При дифференциально-диагностическом поиске важно различить физиологическое снижение количества тромбоцитов и тромбоцитопению, ассоциированную с гестозом. Считается, что низкие значения числа циркулирующих тромбоцитов совпадают с началом гестоза, коррелируют со степенью тяжести заболевания [6, 7].

К настоящему времени известен ряд традиционных гематологических параметров, предоставляющих ценную информацию о

состоянии тромбоцитопоэза. Согласно литературным данным, диагностика и лечение пациента могут быть оптимизированы с помощью новых показателей тромбоцитарного ряда, получаемых методом проточной цитофлуориметрии [8]. В частности, используя новый параметр – количество незрелых тромбоцитов, определяют долю «свежеобразованных» тромбоцитов, содержащих РНК. Юные тромбоциты служат маркерами активности костно-мозгового тромбоцитопоэза. При этом оптическая детекция позволяет корректно подсчитывать тромбоциты даже в случаях крайне выраженной тромбоцитопении и, таким образом, способствует принятию клинического решения.

К настоящему времени известен ряд результатов научных исследований о диагностической значимости традиционных и новых тромбоцитарных параметров при некоторых нозологиях [7, 8]. Что касается тромбоцитопении беременных, то данные, отражающие показатели тромбоцитарного клеточного ряда, весьма противоречивы и требуют дальнейшего изучения, это и обусловило цель настоящей работы.

Материал и организация исследований

Были сформированы две группы беременных женщин с тромбоциопенией (количество тромбоцитов <140 × 10^9/л). Содержание незрелых тромбоцитов (IPF) 5,5 % избрано дискриминантным критерием, разделяющим физиологическое снижение количества тромбоцитов на фоне беременности и тромбоцитопению с активацией тромбоциопоэза.

В 1-ю группу (IPF > 5,5 %) вошли 19 женщин 27,0 ± 4,5 лет со сроком беременности 33 ± 2 недели; 2-я группа (IPF < 5,5 %) была представлена 17-ю женщинами 27,6 ± 4,1 лет со сроком беременности 29 ± 3 недели.

Гематологические показатели исследовали с помощью анализатора Sysmex XE 2100 (Japan). Проанализированы следующие параметры общего анализа крови:

1) лейкоцитарные: относительное и абсолютное количество незрелых гранулоцитов (IG % и IG #);

2) тромбоцитарные: количество тромбоцитов в импедансном режиме (PLT, 10^9/л), количество тромбоцитов в оптическом режиме (PLT-O, 10^9/л), относительное количество незрелых тромбоцитов (IPF, %); относительная ширина распределения по объему (PDW, %); доля клеток с объемом, превышающим 12 фл (P-LCR, %); средний объем тромбоцита (MPV, фл);

3) ретикулоцитарные и эритроцитарные: относительное количество ретикулоцитов (RET, %), абсолютное количество ретикулоцитов (RET #, 10^{12}/л), количество незрелых ретикулоцитов (IRF, %), содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-He, пг), дельта-гемоглобин (D-He), относительное количество фрагментированных эритроцитов (Frg, %).

Статистическую обработку данных производили при помощи пакета программ Statistica 7, Excell 2003. Исследовали следующие статистические характеристики анализируемых параметров: среднее значение (*M*), среднее квадратичное отклонение (*SD*), коэффициент корреляции (*r*) по Пирсону. Для анализа особенностей варьирования анализируемых параметров рассчитывали кривые, отображающие плотность вероятности $p(x)$ (отношение вероятности к длине интервала) и представляющие собой теоретический аналог гистограммы. В связи с немногочисленностью выборки достоверность межгрупповых различий устанавливалась на основе использования непараметрического критерия Мани – Уитни при уровне значимости $p \leq 0{,}05$.

Результаты собственных исследований

В периферической крови количество незрелых тромбоцитов, как и содержание юных клеток всех типов, варьирует в довольно узких пределах, отражая стабильность системы кроветворения. Ранее нами были установлены референтные значения показателя IPF у здоровых женщин репродуктивного возраста, составляющие 1,91 ± 1,37 % [9]. Тем не менее, в литературе приводится наиболее обширный диапазон данных, поэтому за дискриминантный порог, условно разделяющий беременных с физиологическим снижением тромбоцитов и активированным тромбоцитопоэзом, мы использовали значение IPF, равное 5,5 %.

В таблице 1 представлены результаты сравнительного анализа значений тромбоцитарных показателей у беременных с нормальным (IPF < 5,5 %) и активированным (IPF > 5,5 %) тромбоцитопоэзом.

Таблица 1 – Тромбоцитарные показатели при тромбоцитопениях беременных

Тромбоцитарные показатели	IPF > 5,5	IPF < 5,5
	M ± *Sd*	
IPF, %	**11,84 ± 5,23***	**3,78 ± 1,22***
PLT, 10^9/л	**83,47 ± 29,32***	**115,76 ± 24,32***
PLT-O, 10^9/л	**111,75 ± 26,05***	**131,18 ± 25,94***
PDW, %	**19,14 ± 3,44***	**16,21 ± 2,23***
P-LCR, %	46,89 ± 7,44	41,74 ± 6,28
MPV, фл	12,93 ± 1,22	12,11 ± 0,84
PCT, %	0,12 ± 0,05	0,14 ± 0,03

Примечание: *– различия статистически достоверны.

Согласно полученным данным, относительное количество незрелых тромбоцитов у женщин с активированным тромбоцитопоэзом варьировало от 6,6 до 26,5 %, составляя в среднем 11,84 ± 5,23 %. При физиологической беременности значение IPF изменялось от 1,5 до 5,4 %, составляя в среднем 3,78 ± 1,22 %. Сравнительный анализ полученных данных показал, что выявленные межгрупповые различия, касающиеся параметра IPF, статистически значимы. При этом не выявлено достоверных

математических взаимосвязей количества незрелых тромбоцитов и возраста, а также срока беременности.

Установлено, что у беременных с активированным тромбоцитопоэзом достоверно снижены PLT до 83,47 ± 29,32 10^9/л и PLT-O до 111,75 ± 26,05 10^9/л, что, соответственно, на 27,9 % и 14,8 % ниже аналогичных показателей беременных 2-й группы. Как следует из представленных в таблице 1 данных, содержание тромбоцитов, измеренное при помощи проточной цитофлуорометрии (PLT-O), достоверно выше аналогичного показателя, полученного импедансным методом (PLT). Данный факт обусловлен точной идентификацией гигантских тромбоцитов от микроцитов в оптическом канале анализатора. Поэтому в ряде случаев, например, при выраженной тромбоцитопении или наличии бимодальной гистограммы распределения эритроцитов по объему, представляется оптимальным использование в клинической практике результатов оптической детекции тромбоцитов.

На рисунке 1 показаны две процентные гистограммы распределения количества тромбоцитов у беременных с активированным (100 %) и не активированным тромбоцитопоэзом (100 %) в зависимости от содержания тромбоцитов. Согласно данным, представленным на рисунке 1, область низких значений тромбоцитов (PLT ≤ 54,6 × 10^9/л) соответствует только беременным с активированными тромбоцитами (IPF > 5,5).

В других выделенных числовых диапазонах имеют место следующие процентные соотношения:

– PLT > 54,6 и ≤ 77,2 × 10^9/л – 21 % женщин с активированным и 12 % – не активированным тромбоцитопоэзом;

– PLT > 77,2 и ≤ 99,8 × 10^9/л – 16 % женщин с активированным и 12 % – не активированным тромбоцитопоэзом;

– PLT > 99,8 и ≤ 122,4 × 10^9/л – 37 % женщин с активированным и 24 % – не активированным тромбоцитопоэзом;

– PLT > 122,4 и ≤ 145 × 10^9/л – 5 % женщин с активированным и 53 – % не активированным тромбоцитопоэзом.

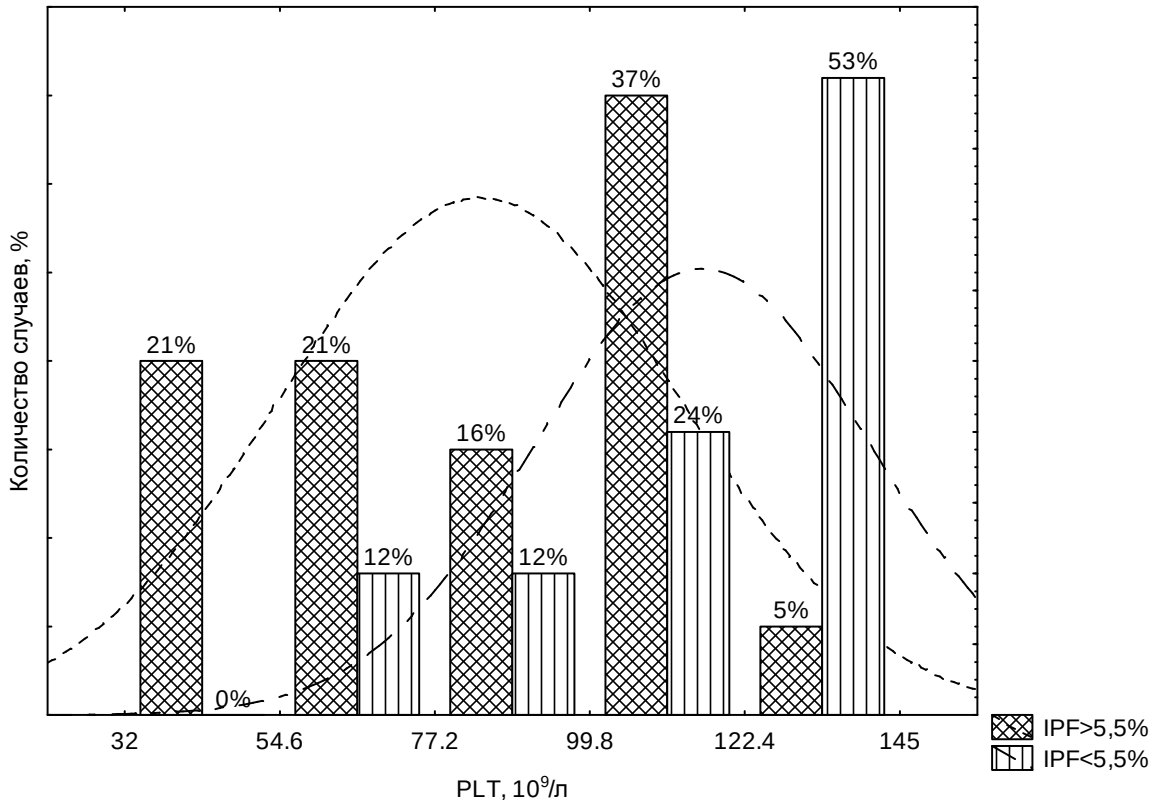

Рисунок 1. Гистограммы распределения количества тромбоцитов у беременных с тромбоцитопениями

Согласно результатам корреляционного анализа, между количеством тромбоцитов и их незрелых форм отсутствуют достоверные математические взаимосвязи. Таким образом, при тромбоцитопениях беременных на фоне даже значительного снижения содержания тромбоцитов показатель IPF может принимать любые значения, что повышает его диагностическую значимость в системе дифференциальной диагностики.

Интересен тот факт, что, вопреки ожиданиям, процентная доля больших тромбоцитов (параметр P-LCR) не претерпевала достоверных изменений у женщин с активированным и не активированным тромбоцитопоэзом. Таким образом, согласно полученным результатам,

параметр P-LCR обладает сомнительной диагностической значимостью в системе дифференциации тромбоцитопений беременных. Данный факт может быть обусловлен быстрым (в течение 30 минут) изменением объема тромбоцитов *in vitro* под действием солей этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), что дает известную погрешность при кондуктометрическом подсчете [10]. По мнению [11], параметр P-LCR имеет диагностическую значимость только в случае иммунной тромбоцитопении. Однако в научной литературе имеются сведения, не совпадающие с результатами наших исследований. Так, отечественные авторы [3] указывают на информативность параметра P-LCR в системе дифференциальной диагностики тромбоцитопений беременных.

Из других расчетных показателей тромбоцитарного ряда только показатель PDW оказался диагностически значимым в плане определения этиологии тромбоцитопении. У беременных с активированным тромбоцитопоэзом среднее значение коэффициента вариации тромбоцитов по объему составляло 19,14 ± 3,44 %, в то время как у женщин с физиологической беременностью – 16,21 ± 2,23 % ($p < 0,05$). При этом установлено, что в общей выборке с возрастанием значения PDW увеличивается содержание тромбоцитов незрелых фракций.

На рисунке 2 продемонстрирована выявленная математическая зависимость.

Достаточно высокий коэффициент корреляции ($r = 0,72$) позволил рассчитать регрессионное уравнение взаимосвязи параметров IPF и PDW. Оно имело вид экспоненциальной зависимости:

$$\mathrm{IPF} = 0{,}4246 \cdot \exp(0{,}1425 \cdot \mathrm{PDW}).$$

На основе вышеприведенной функциональной взаимосвязи возможно с высокой долей вероятности прогнозировать значение IPF по PDW, что актуально для лабораторий, не оснащенных высокотехнологическими анализаторами.

Результаты наших исследований не выявили какой-либо взаимосвязи содержания незрелых гранулоцитов и незрелых тромбоцитов.

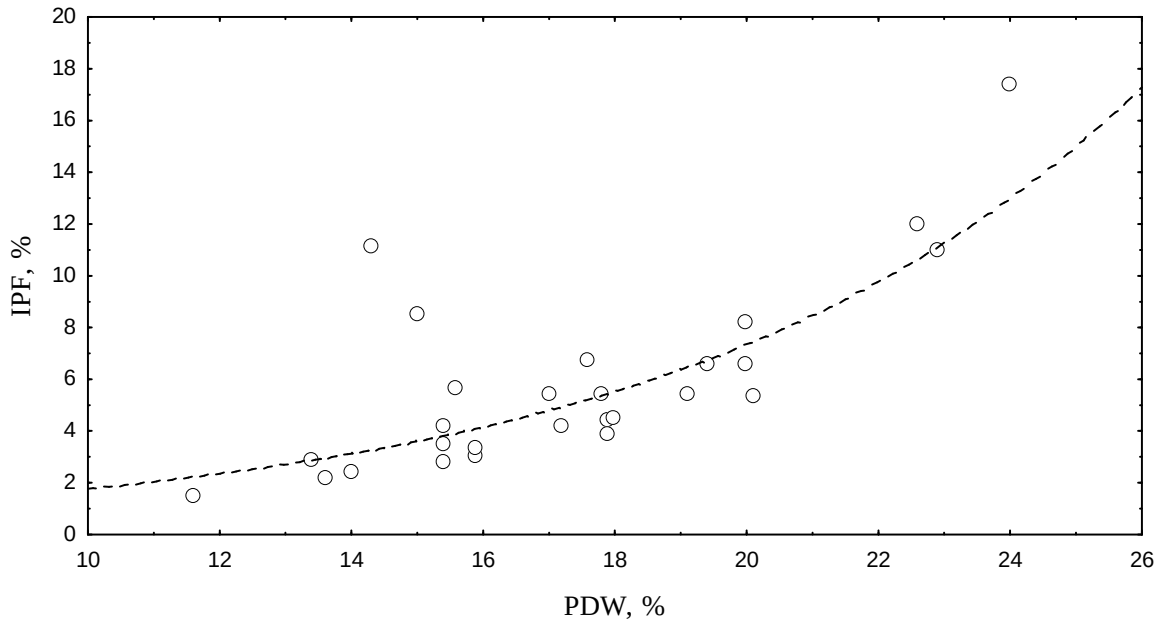

Рисунок 2. Взаимосвязь количества незрелых тромбоцитов и коэффициента вариации тромбоцитов по объему при тромбоцитопениях беременных

Среди параметров эритроцитарного ряда выявлено достоверное, но вписывающееся в интервалы нормальных значений снижение содержания фрагментированных эритроцитов у женщин с активированным тромбоцитопоэзом. При этом показатель дельта-гемоглобин, представляющий собой разность между гемоглобином ретикулоцитов и эритроцитов, измеренную в оптическом канале анализатора, у беременных обеих групп варьировал в диапазоне нормальных значений (от 1,9 до 2,5 пг).

В таблице 2 представлены ретикулоцитарные параметры двух групп беременных. Согласно данным, приведенным в таблице 2, у беременных с активированным тромбоцитопоэзом, по сравнению с женщинами 2-й группы, статистически значимо увеличено содержание незрелых

ретикулоцитов (IRF) – до 10,87 ± 6,11 % за счет возрастания количества ретикулоцитов со средней и, особенно, высокой флуоресценцией.

Таблица 2 – Ретикулоцитарные показатели при тромбоцитопениях беременных

Параметры	Беременные с IPF > 5,5 %	Беременные с IPF < 5,5 %
RET %	1,55 ± 0,51	1,83 ± 0,75
RET #	0,061 ± 0,02	0,07 ± 0,03
IRF, %	**10,87 ± 6,11***	**6,92 ± 4,78***
LFR, %	**89,11 ± 6,13***	**93,08 ± 4,78***
MFR, %	**9,28 ± 4,40***	**6,46 ± 0,57***
HFR, %	**1,61 ± 2,20***	**0,5 ± 0,57***
RET-He, пг	**31,04 ± 4,24***	**30,26 ± 2,45***
D-He, пг	2,52 ± 1,85	1,92 ± 2,04

Примечание: *– различия статистически достоверны.

На рисунке 3 представлены гистограммы распределения показателя IRF в зависимости от значения содержания незрелых тромбоцитов (IPF).

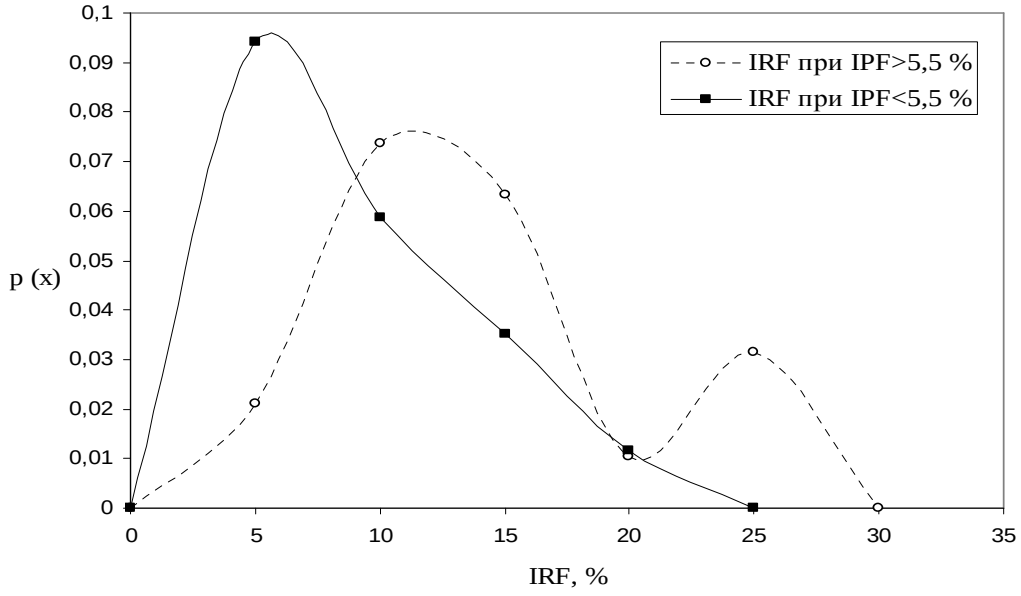

Рисунок 3. Гистограммы распределения содержания незрелых ретикулоцитов у беременных с тромбоцитопениями

Как следует из данных, представленных на рисунке 3, кривая распределения незрелых ретикулоцитов у беременных с IPF > 5,5 % имеет

бимодальный характер, с локальными максимумами 12 и 25 %. В условиях физиологической беременности наиболее вероятное значение содержания незрелых ретикулоцитов составляет 5 %. Таким образом, при активации тромбоцитопоэза имеет место возрастание процентного вклада незрелых ретикулоцитов в общий ретикулоцитарный пул.

Выводы

1. Существенную помощь в определении причины тромбоцитопении беременных может оказать новый гематологический показатель – количество незрелых тромбоцитов. Возрастание параметра IPF свидетельствует об активации тромбоцитопоэза и может служить дополнительным критерием принятия клинического решения.

2. Оптическая детекция тромбоцитов в ретикулоцитарном канале адекватно отражает истинное содержание клеток. В клинически трудных случаях целесообразно производить измерение тромбоцитов в оптическом режиме.

3. Увеличение образования незрелых тромбоцитов (IPF) сопровождается возрастанием количества незрелых ретикулоцитов (IRF). При этом отсутствует активация гранулоцитопоэза.

4. Среди проанализированных традиционных тромбоцитарных параметров (PDW, P-LCR, MPV, PCT) только увеличение коэффициента вариации тромбоцитов по объему (PDW) статистически значимо связано с количеством незрелых тромбоцитов (IPF) (r = 0,72), отражая активацию тромбоцитопоэза.

Список литературы

1. *Козинец Г.И.* Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. – М.: Триада-Х, 1997. – 480 с.
2. *George J.N.* Idiopathic thrombocytopenic purpura: lessons from a guideline / J.N. George, F. Davidoff // Ann. Int. Med. 1997; 126: 4: 317–318.
3. *Погорелов В.М.* Тромбоцитарные параметры при нормально протекающей беременности и гестозе / В.М. Погорелов, Г.И. Козинец, И.О. Макаров и др. // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 28–33.
4. *Nelson-Piercy C.* Manual CTO de Medicina Obstétrica. Complicationes en el embarazo / C. Nelson-Piercy. – Madrid: Tercera Edición, 2009. – 340.
5. *Петрухин В.А.* Тромбоцитопении беременных / В.А. Петрухин, М.Ю. Мареева, Л.Г. Ковалева и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 2. – С. 20–26.
6. *Maconi M.* Reference range of platelet count in normal pregnancy using Sysmex SE-9500 / M. Maconi, B. Casolari, M. Collell et al. // Sysmex J. Int. – 2002; 12 (1): 30–33.
7. *Onisai M.* A study of the hematological picture and of platelet function in preeclampsia – report of a series of cases / M. Onisai, A.M. Vladareanu, H. Bumbea et al. // Maedica J. Clin. Medicine. – 2009; 4 (4): 326–337.
8. *Weiman A.* Hämatologische Veränderungen in der intensivmedizin – Das erweiterte Blutbild / A. Weiman, K. Weiman, A. Lun // Anasthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. – 2009. – Vol. 44, № 36. – P. 164–70.
9. *Барановская И.Б.* Новые гематологические параметры в клинической практике / И.Б. Барановская, О.А. Зенцова, О.Ф. Самохина и др. // Вестник муниципального здравоохранения / http://vestnik.kmldo.ru/
10. *Buttarello M.* Automated Blood Cell Counts State of the Art / M. Buttarello, M. Plebani // Am. J. Clin. Pathol. – 2008; 130 (1): 104–116.
11. *Kaito K.* Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia / K. Kaito, H. Otsubo, N. Usui et al. // British. Journal of Haematology. – 2005; 128 (1): 698–702.