

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕАКТИВНОГО ТРОМБОЦИТОЗА У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Представлен клинический случай реактивного тромбоцитоза у пациента с острым пиелонефритом, в клиническом анализе крови которого было более одного миллиона тромбоцитов. А также в статье предложены стандарты обследования, которые необходимы для дифференциальной диагностики первичного и вторичного (реактивного) тромбоцитоза.

Ключевые слова: реактивный тромбоцитоз, острый пиелонефрит, тромбоциты, дети

Тромбоциты продуцируются мегакариоцитами костного мозга, продолжительность их жизни составляет 7 – 10 дней, нормальное количество этих клеток в крови во всех возрастных группах составляет – $150 - 400 \times 10^9/\text{л}$ [1].

В тромбоцитах имеются “плотные” гранулы, содержащие факторы свертывания, которые осуществляют гемостатическую функцию. На мембране тромбоцитов локализуются гликопротеиновые рецепторы, поэтому тромбоциты способны прилипнуть к чужеродной поверхности (адгезия), а также склеиваться между собой (агрегация), таким образом, выполняя свои качественные функции. Кроме этого, тромбоциты способны фагоцитозу инородных тел, вирусов, иммунных комплексов, тем самым, выполняя защитную функцию в антимикробной защите организма, индукции воспаления и восстановлению тканей. Тромбоциты могут захватывать и нейтрализовать патогены, продуцировать бактерицидные вещества, способные уничтожить некоторые виды бактерий и грибов. Интегрируя межклеточные взаимодействия с эндотелиальными клетками и лейкоцитами, тромбоциты помогают лейкоцитам осуществлять миграцию к очагу воспаления [1,2,3].

Самой частой причиной увеличения уровня тромбоцитов в периферической крови является реактивный или вторичный тромбоцитоз. На долю первичного тромбоцитоза, обусловленного клональной пролиферацией в костном мозге, приходится около 10 % случаев [4,5].

Реактивный тромбоцитоз является неспецифическим ответом организма на инфекционные, аутоиммунные, неопластические и другие процессы – дефицит железа, спленэктомия, кровотечения, амилоидоз, целиакия, болезнь Кавасаки, гемолитическая анемия (талассемии, мембранопатии), как ответ на введение некоторых препаратов (витамин В12, андрогены, эпинефрин, эритропоэтин, глюкокортикостероиды, в том числе и ингаляционные, некоторые цитостатики и др.) [6,7,8,9].

Из инфекционных агентов, чаще всего причиной служат бактериальные инфекции, но также этиологическими факторами могут быть вирусные, паразитарные и грибковые инфекции. Этот механизм связан с увеличением уровня ИЛ-6 провоспалительного интерлейкина, вызывающего увеличение образования тромбопоэтина, который является главным регулятором созревания, деления тромбоцитов [10,11].

В последние годы отмечается рост частоты тромбоцитозов (повышения количества тромбоцитов в периферической крови более $400 \times 10^9/\text{л}$), в большинстве случаев это реактивные (вторичные, симптоматические), которые стали занимать существенное место среди первичных гематологических синдромов у пациентов, направляемых врачами на консультацию к гематологу.

Клиническое наблюдение.

В клиничко-диагностической лаборатории ДГКБ №2 г. Алматы подсчет тромбоцитов осуществляется двумя методами: определение количества тромбоцитов в крови или плазме с помощью фазово-контрастного микроскопирования, подсчет тромбоцитов в гематологическом анализаторе. Гематологический анализатор нашей клиники представляет величину среднего объема тромбоцита от 6,5—12 фл.

Девочка С, 6 месяцев, поступила в соматическое отделение ДГКБ №2, г. Алматы в июне 2016, с жалобами мамы на повышение температуры и изменения в анализах мочи у ребенка. Из анамнеза, ребенок от третьей беременности, третьих родов в срок с массой тела 3900 грамм, рост 52 см. Беременность протекала на фоне токсикоза, анемии. Находится на естественном вскармливании. С рождения перенесла однократно ОРВИ, бронхит. Профилактические прививки получила согласно календарного плана. Болеет в течение последних 10 дней, острое начало с повышения температуры, участковым врачом расценено как ОРВИ, проводилось симптоматическое лечение – вифирон, жаропонижающие препараты, но эффект временный, катаральных явлений не было, продолжала лихорадить. При обследовании амбулаторно в общем анализе крови: Нв-110 г/л, тромбоцитов- $403 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов- $12,1 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ-45 мм/ч, в ОАМ – белок-0,033г/л, лейкоциты-6-7 в п/з, эритроциты 1-2 в п/з, дрожжевые грибы++.

Направлена в соматическое отделение ДГКБ №2, с диагнозом острый пиелонефрит, госпитализирована в экстренном порядке. Были выполнены все стандарты обследования такой категории пациентов, исключены врожденные пороки развития мочевой и мочевыводящей системы, на УЗИ брюшной полости эхоструктурных изменений органов не выявлено, размеры почек и селезенки нормальные, из биохимических показателей был увеличен только СРБ до 115 мг/л (N – до 5), в общем анализе мочи выявлена пиурия, лейкоциты до 12 -14 в поле зрения, бактериурия, количество мочи уменьшено, мутного цвета.

В клиническом анализе крови при поступлении выявлен лейкоцитоз до $22,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез до 66% ($15,05 \times 10^9/\text{л}$), гипохромная, нормоцитарная анемия I степени, Нв - 100 г/л, Нt— 31,6%, MCV— 80,9 фл, MCH — 25,6 pg, MCHC 316 g/l, RDW— 13,5%, тромбоцитоз $1005 \times 10^9/\text{л}$, (тромбоцитарные индексы в норме), ускоренное СОЭ – 65 мм/ч, что и послужило причиной к приглашению гематолога на консультацию (рисунок 1).

| Имя | № п/б | Тест ар: | 31-05-2016 08:33 | Код: | 397 |
|---------------|---------|---------------------|------------------|-----------------|-----|
| Время отбора: | Рез. | Единица | Ном.диапаз | Время доставки: | |
| Тест элемента | | | | | |
| WBC | 9.55 | 10 ⁹ /L | 4.00 - 10.00 | | |
| Neu# | --- | 10 ⁹ /L | 2.00 - 7.00 | | |
| Lym# | H 5.65 | 10 ⁹ /L | 0.80 - 4.00 | | |
| Mon# | --- | 10 ⁹ /L | 0.12 - 1.20 | | |
| Eos# | --- | 10 ⁹ /L | 0.02 - 0.50 | | |
| Bas# | 0.02 | 10 ⁹ /L | 0.00 - 0.10 | | |
| Neu% | --- | % | 50.0 - 70.0 | | |
| Lym% | H 59.2 | % | 20.0 - 40.0 | | |
| Mon% | --- | % | 3.0 - 12.0 | | |
| Eos% | --- | % | 0.5 - 5.0 | | |
| Bas% | 0.2 | % | 0.0 - 1.0 | | |
| RBC | 3.91 | 10 ¹² /L | 3.50 - 5.50 | | |
| HGB | L 100 | g/L | 120 - 160 | | |
| HCT | L 31.6 | % | 37.0 - 54.0 | | |
| MCV | L 80.9 | fL | 80.0 - 100.0 | | |
| MCH | L 25.6 | pg | 27.0 - 34.0 | | |
| MCHC | L 31.6 | g/L | 320 - 360 | | |
| RDW-CV | L 13.5 | % | 11.0 - 16.0 | | |
| RDW-SD | L 40.9 | fL | 35.0 - 56.0 | | |
| PLT | H 1005 | 10 ⁹ /L | 180 - 320 | | |
| MPV | 7.4 | fL | 6.5 - 12.0 | | |
| PDW | 15.2 | % | 9.0 - 17.0 | | |
| PCT | H 0.744 | % | 0.108 - 0.282 | | |
| P-LCC | H 151 | 10 ⁹ /L | 30 - 90 | | |
| P-LCR | L 15.0 | % | 11.0 - 45.0 | | |

Рисунок 1 - Показатели общего анализа крови пациента

Гематологом рекомендовано ИФА на инфекции (внутриутробные, паразиты, грибы), исследование сывороточного железа и ферритина, качественных функций тромбоцитов (адгезия и агрегация тромбоцитов), повторить СРБ и общий анализ крови.

Ребенок обследован на инфекции: ЦМВ Ig M-отр, Ig G-полож, ВПГ Ig M-отр, Ig G-полож, Токсоплазмоз Ig M-отр, Ig G-отр, Chlamydomphila pneumonia - Ig G-отр. Сывороточное железо в сыворотке умеренно снижено, при нормальном уровне ферритина.

В динамике уровень тромбоцитов растет до 1119x10⁹/л, лейкоциты со склонностью к снижению-15x10⁹/л, нейтрофилы 50%, Нв-90 г/л, СОЭ-40 мм/ч. (рисунок 2). По клиническому состоянию отмечена положительная динамика, нормализовалась температура, продолжена антибактериальная терапия по чувствительности. На шестой день терапии основного воспалительного процесса тромбоциты уменьшились до 892x10⁹/л, нормализовались количество лейкоцитов и формула крови, при выписке на 13 день терапии, нормализовались уровень тромбоцитов и СОЭ.

| Тест ар: | 03-06-2016 09:26 | Код: | 145 | Режим |
|---------------|------------------|---------------------|---------------|-------|
| Время отбора: | | Время доставки: | | |
| Тест элемента | Рез. | Единица | Ном.диапаз | |
| WBC | H 15.36 | 10 ⁹ /L | 4.00 - 10.00 | |
| Neu# | R H 8.14 | 10 ⁹ /L | 2.00 - 7.00 | |
| Lym# | H 6.28 | 10 ⁹ /L | 0.80 - 4.00 | |
| Mon# | R 0.75 | 10 ⁹ /L | 0.12 - 1.20 | |
| Eos# | 0.17 | 10 ⁹ /L | 0.02 - 0.50 | |
| Bas# | 0.02 | 10 ⁹ /L | 0.00 - 0.10 | |
| Neu% | R 53.0 | % | 50.0 - 70.0 | |
| Lym% | H 40.9 | % | 20.0 - 40.0 | |
| Mon% | R 4.9 | % | 3.0 - 12.0 | |
| Eos% | 1.1 | % | 0.5 - 5.0 | |
| Bas% | 0.1 | % | 0.0 - 1.0 | |
| RBC | 3.75 | 10 ¹² /L | 3.50 - 5.50 | |
| HGB | L 90 | g/L | 120 - 160 | |
| HCT | L 27.7 | % | 37.0 - 54.0 | |
| MCV | L 73.8 | fL | 80.0 - 100.0 | |
| MCH | L 24.0 | pg | 27.0 - 34.0 | |
| MCHC | 325 | g/L | 320 - 360 | |
| RDW-CV | 13.3 | % | 11.0 - 16.0 | |
| RDW-SD | 36.2 | fL | 35.0 - 56.0 | |
| PLT | H 1119 | 10 ⁹ /L | 180 - 320 | |
| MPV | 6.6 | fL | 6.5 - 12.0 | |
| PDW | 14.9 | % | 9.0 - 17.0 | |
| PCT | H 0.739 | % | 0.108 - 0.282 | |
| P-LCC | H 112 | 10 ⁹ /L | 30 - 90 | |
| P-LCR | L 10.0 | % | 11.0 - 45.0 | |

Рисунок 2 - Показатели общего анализа крови

Традиционно считается, что увеличение количества тромбоцитов более миллиона (1000 x 10⁹/л) характерно для миелолипролиферативных процессов. В данном конкретном случае выявлена отчетливая прямая зависимость между содержанием тромбоцитов и активностью болезни. Несмотря на устоявшееся мнение, что реактивный тромбоцитоз обычно не превышает уровня 1000 x 10⁹/л, наше наблюдение показывает, что число тромбоцитов может варьировать в широких пределах и достигать очень высоких значений, особенно у детей младшего возраста. Реактивный гипертромбоцитоз может способствовать ошибочному суждению о наличии у пациента миелолипролиферативного заболевания, однако, как следует из представленного клинического наблюдения, при наличии инфекционного процесса в виде пиелонефрита в сочетании с железодефицитом степень повышения числа тромбоцитов не имеет решающего значения при постановке диагноза, на фоне адекватной терапии воспалительного процесса уровень тромбоцитов нормализовался.

Таким образом, пациенты с тромбоцитозами требуют активных диагностических вмешательств, неотложной верификации причины тромбоцитоза, дифференцировки первичного и вторичного тромбоцитозов, принятия решения относительно необходимости проведения специфического гематологического исследования и назначения соответствующего лечения. Поэтому при наличии тромбоцитоза более 400x10⁹/л, для дифференциальной диагностики первичного или реактивного тромбоцитоза необходимо проводить следующие обследования:

1. Осмотр врача-гематолога со сбором жалоб, анамнеза (симптомы опухолевой интоксикации), исследованием объективного статуса больного с обязательным определением размеров печени и селезенки, обратить внимание на наличие эпизодов тромбозов или нарушений микроциркуляции в прошлом и у ближайших родственников. Термометрия в течение 7 дней.
2. Развернутый анализ крови трехкратно, с интервалом 3-7 дней, с визуальным исследованием мазка для морфологической характеристики миелоидного ростка (нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом

формулы влево, патология размеров, формы и количества тромбоцитов, эритроцитов, наличие внутриклеточных включений, нормобластов, обратить внимание на гематокрит, СОЭ).

3. Биохимическое исследование: СРБ (количественно), тимоловая проба, прокальцитонин, ЛДГ, сывороточное железо, ферритин.
4. Коагулограмма развернутая с дополнительным определением антитромбина III, протеина С, протеина S, D-димера, адгезии и особенно агрегации тромбоцитов с АДФ, ристомидином, гомоцистеином.
5. Вирусная и паразитарная серология, исследования на грибы, посевы на инфекционные агенты.
6. Общий анализ мочи.
7. При подозрении на ревматические заболевания – ревматоидный фактор, LE-клетки и др.
8. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости с обязательной оценкой размеров и плотности селезенки, печени, диаметр воротной вены.
9. Рентгенографическое исследование органов грудной клетки с целью выявления воспалительных изменений, опухолевого поражения и др.
10. Исследование пищеварительного тракта (фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия) для исключения опухолевого поражения, целиакии, портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода и желудка (по показаниям).
11. Развернутый анализ крови (с определением тромбоцитов) ближайших родственников.
12. Морфологическое исследование миелограммы (определение соотношения миелоидного и эритроидного ростков, количественной и качественной характеристики мегакариоцитов).
13. Стандартное цитогенетическое исследование крови/костного мозга (маркеры миелодиспластического синдрома и хронического миелолейкоза).
14. Молекулярно-генетическое исследование крови, костного мозга на наличие bcr-abl, JAK2 V617F и транслокаций характерных для МДС.

Полное клинико-лабораторное обследование, динамическое наблюдение пациента, позволяет констатировать генез тромбоцитоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Волкова М.А. Клиническая онкогематология. — М.: Медицина, 2001. – 218 с.
- 2 Костко Н.А., Костин Г.М., Семенихин А.В., Смирнова Л.А. Клин. лабор. диагностика. - 2004. - N 9. - 272 с.
- 3 А.И.Воробьева Руководство по гематологии. – М.: Ньюдиамед, 2002. — Т. 2. – 184 с.
- 4 Мисюрин А.В. Молекулярный патогенез миелопролиферативных заболеваний // Клиническая онкогематология. - М.: 2009. - №3(2). – С. 211-220.
- 5 Wiwanitkit V. Extreme thrombocytosis: what are the etiologies? // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2006. – Vol. 12. – P. 85 – 87.
- 6 Schafer A.I. Thrombocytosis // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1211-1219.
- 7 Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 3339 – 3347.
- 8 Bilic E., Bilic E Amino acid sequence homology of thrombopoietin and erythropoietin may explain thrombocytosis in children with iron deficiency anemia // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2003. – Vol. 25. – P. 919 – 920.
- 9 Kazuo D. Thrombocytosis in iron deficiency anemia // Intern. Med. – 2005. – Vol.44. – P. 1025 – 1026.
- 10 Schafer A.I. Thrombocytosis // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1211-1219.
- 11 Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 3339 – 3347.

А.А. БАЗАРБАЕВА, Д.Н. АЛИПБАЕВ, Б.С. ТУРИМБЕТОВА, Г.К. РЗАБЕКОВА

*Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті,
Балалар онкология және гематология курсымен педиатрия кафедрасы*

РЕАКТИВТІ ТРОМБОЦИТОЗЫ БАР ЖЕДЕЛ ПИЕЛОНЕФРИТПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Түйін: Жедел пиелонефриті бар науқастың клиникалық қан анализінде миллионнан астам тромбоциттері бар клиникалық жағдай ұсынылды. Сонымен қатар, мақалада біріншілік және екіншілік (реактивті) тромбоцитозды ажырату мақсатында, стандартты зерттеулер сипатталған.

Түйінді сөздер: реактивті тромбоцитоз, жедел пиелонефрит, тромбоциттер, балалар.

A.A. BAZARBAYEVA, D.N. ALIPBAYEV, B.S. TURIMBETOVA, G.K. RZABEKOVA

*Kazakh Medical University of Continuous Education,
Almaty, Kazakhstan*

CLINICAL CASE OF REACTIVE THROMBOCYTOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE PYELONEPHRITIS

Resume: A clinical case is presented concerning reactive thrombocytosis in a patient with acute pyelonephritis, in clinical analysis of blood of which there are more than one million platelets. Standards of examination that are required for differential diagnostics of primary and secondary (reactive) thrombocytosis are also proposed in the article.

Keywords: reactive thrombocytosis, acute pyelonephritis, platelets, children.