

## ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Габрильчак А.И., Гусякова О.А., Халиулин А.В., Кузнецова О.Ю.

**ОСОБЕННОСТИ МЕГАКАРИОЦИТОГРАММЫ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

Приведены показатели миелограммы и мегакариоцитогаммы 236 человек с диагнозом первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) в возрастных группах от 0 до 90 лет. Диагноз ИТП остается сложным в виду отсутствия «золотого стандарта» диагностики, при этом исследование костного мозга проводится с целью исключения других гематологических заболеваний. При ИТП выявлено увеличение количества и задержка созревания мегакариоцитов в костном мозге, но у детей эти изменения носят более выраженный характер. У взрослых чаще встречаются инволютивные, пластинкообразующие и «голядерные» формы мегакариоцитов, а также явление эмпериполеза, что свидетельствует о лучшей активности и эффективности тромбоцитогенеза, но и признаки дисмегакариоцитопоза имеют более распространенный и выраженный характер. У детей с первичной ИТП 88% случаев изменений мегакариоцитогаммы характеризуются преобладанием незрелых и созревающих мегакариоцитов («детский» тип), у взрослых в половине случаев наблюдается увеличение «голядерных» и полихроматофильных форм с малым количеством или полным отсутствием пластинкообразующих мегакариоцитов («взрослый» тип) и в 20% - без изменений. Детские группы значимо различаются по показателям миелограммы и мегакариоцитарной формулы, а юношеский период детской группы показывает сходные значения со взрослыми.

**Ключевые слова:** первичная иммунная тромбоцитопения; миелограмма; мегакариоцит; возраст.

**Для цитирования:** Габрильчак А.И., Гусякова О.А., Халиулин А.В., Кузнецова О.Ю. Особенности мегакариоцитогаммы костного мозга при первичной иммунной тромбоцитопении в зависимости от возраста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (6):341-348. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-6-341-348>.

**Для корреспонденции:** Габрильчак Анастасия Ивановна, ассистент каф. фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой; e-mail: [kaf\\_biohim@samsmu.ru](mailto:kaf_biohim@samsmu.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 25.03.2023

Принята к печати 10.04.2023

Опубликовано 05.06.2023

Gabrilchak A.I., Gusyakova O.A., Khaliulin A.V., Kuznetsova O.Yu.

FEATURES OF BONE MARROW MEGAKARYOCYTOCYTOGRAM IN PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA DEPENDING ON AGE

Samara State Medical University, 443099, Samara, Russia

The parameters of myelogram and megakaryocytogram of 236 people diagnosed with immune thrombocytopenia in the age groups from 0 to 90 years were studied. The diagnostics of ITP remains difficult due to the lack of a "gold standard" for diagnosis; meanwhile bone marrow testing is performed to rule out other hematological disorders. In ITP, an increased number and delayed maturation of megakaryocytes in the bone marrow was revealed, but in children these changes are more pronounced. In adults, involutive, plate-forming, "holonuclear" forms of megakaryocytes and emperipoiesis are more common, which indicates better activity and efficiency of thrombocytogenesis, but signs of dysmegakaryocytopenia are more common and pronounced. In children with ITP, 88% of cases of megakaryocytogram changes are characterized by a predominance of immature and maturing megakaryocytes ("children's" type). In adults, in half of the cases there is an increase in "holonuclear" and polychromatophilic forms with a small number or complete absence of plate-forming megakaryocytes ("adult" type) and in 20% of cases - no changes. Children's groups differ significantly in terms of myelogram and megakaryocytic formula, and the adolescent period of the children's group shows similar values to adult ones.

**Key words:** primary immune thrombocytopenia; myelogram; megakaryocyte; age.

**For citation:** Gabrilchak A.I., Gusyakova O.A., Khaliulin A.V., Kuznetsova O.Yu. Features of bone marrow megakaryocytogram in primary immune thrombocytopenia depending on age. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (6): 341-348 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-6-341-348>.

**For correspondence:** Gabrilchak A.I., assistant of the chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics; e-mail: [kaf\\_biohim@samsmu.ru](mailto:kaf_biohim@samsmu.ru)

**Information about authors:**

Gabrilchak A.I., <https://orcid.org/0000-0003-2474-3127>;

Gusyakova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-5619-4583>;  
Khaliulin A.V., <https://orcid.org/0000-0003-4689-8904>;  
Kuznetsova O.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-0842-859X>.

**Conflict of interest.** *The author declare no conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 25.03.2023

Accepted 10.04.2023

Published 05.06.2023

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) относится к группе редких аутоиммунных заболеваний, обусловлена аномальным Т-клеточным ответом, который поддерживается фолликулярными CD4+Т-клетками селезенки, стимулирующими пролиферацию и дифференцировку аутореактивных В-лимфоцитов [1]. Происходит выработка антител к гликопротеинам мембраны тромбоцитов и/или мегакариоцитов, в результате тромбоциты становятся чувствительны к опсонизации и фагоцитозу макрофагами селезенки [2]. CD8+Т-клетки также участвуют в тромбоцитопении, усиливая апоптоз тромбоцитов [3].

Кроме периферического разрушения тромбоцитов, усугубить тромбоцитопению может неадекватное созревание клеток мегакариоцитарного ростка и неэффективное тромбоцитообразование в костном мозге из-за иммунного ответа против мегакариоцитов [4].

В настоящее время, диагностика ИТП сводится к тому, что описываемая нозология является «диагнозом исключения», при котором необходимо исключить тромбоцитопению, ассоциированную с лекарственными препаратами, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, дефицитом витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>, врожденную тромбоцитопению, тромбоцитопению при портальной гипертензии и миелодиспластическом синдроме. Вторичный характер тромбоцитопения носит при инфекционных заболеваниях (вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус Эпштейна-Барр и др.), а также при системной красной волчанке, синдроме Эванса, синдроме Шегрена, антифосфолипидном синдроме, ряде опухолей кроветворной системы (неходжкинская лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз), патогенез которых основан на аутоиммунной агрессии против разнообразных антигенов, в том числе тромбоцитарных [5, 6]. Соответственно, для того, чтобы отвергнуть такой широкий пласт заболеваний при постановке диагноза ИТП, необходимы развернутые лабораторные и инструментальные исследования, в перечень которых входит, в том числе, исследование миелограммы. Морфологические изменения костного мозга при ИТП в основном ограничиваются мегакариоцитарным ростком. Как правило, наблюдается увеличение количества мегакариоцитов за счет созревающих форм, снижение пластинкообразующих и появление «голядерных» мегакариоцитов, хотя нередко картина костного мозга остается без изменений [7].

Иммунная тромбоцитопения встречается как в детском, так и во взрослом возрасте, с пиком заболеваемости в раннем детстве (1-3 года) и в пожилом периоде, причем в педиатрической группе встречается больше пациентов мужского пола, в то время как женщины

составляют большинство во взрослой группе [8]. Патогенетические механизмы развития ИТП у детей и у взрослых могут принципиально отличаться, о чем свидетельствует частота хронизации иммунной тромбоцитопении. Так, у большинства детей болезнь протекает в острой форме и самокупируется, у взрослых ИТП чаще является хроническим заболеванием [9].

Литературные данные, отражающие изменения основных показателей костного мозга при ИТП в зависимости от возраста ограничены, хотя многие исследования показывают, что с возрастом процесс кроветворения претерпевает значимые изменения, и гематологические заболевания у детей и взрослых развиваются по-разному [8, 9]. У взрослых выявлено, что количество Ki-67-позитивных клеток в среднем возрасте больше, чем в старшем (старше 80 лет), что отражает низкую пролиферативную активность костного мозга, которая сопровождается снижением клеточности костного мозга в старшей возрастной группе [10]. Количество макрофагов в костном мозге высокое в детском и подростковом возрасте, снижается у взрослых и пожилых людей, что приводит к уменьшению выработки факторов роста и цитокинов [11, 12]. Поэтому изучение и характеристика особенностей изменения мегакариоцитарного ростка при ИТП в зависимости от возраста может дать дополнительную информацию для более точной оценки течения патологического процесса, прогноза заболевания и своевременного выбора терапевтической тактики.

**Цель настоящего исследования** – изучение особенностей изменения показателей костного мозга у пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией в зависимости от возраста.

**Материал и методы.** Исследование является ретроспективным, проводилось на базе кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Материалом исследования служил костный мозг 236 человек в возрасте от 0 до 90 лет с клиническим диагнозом первичная иммунная тромбоцитопения (код МКБ-10 D69.3). В группу сравнения вошли 37 пациентов с диагнозом железодефицитная анемия с рефрактерным течением (код МКБ-10 D50.0), которым по диагностическим показаниям была произведена пункция костного мозга. Характеристика обследуемых групп приведена в табл.1. Все пациенты дали письменное информированное согласие на проведение исследования, которое было одобрено этическим комитетом (выписка из протокола № 202 заседания Комитета по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете

от 09.10.2019 г.). Критериями включения были наличие изолированной тромбоцитопении ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ , отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов. Критериями исключения стали вторичный характер тромбоцитопении, ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения, сочетание признаков

тромбоцитопении и анемии.

Аспирация костного мозга осуществлялась путем стерильной пункции у взрослых и трепанобиопсии подвздошной кости у детей. Мазки костного мозга были исследованы двумя морфологами. Осуществляли дифференцированный подсчет 500 клеток при увели

Таблица 1

Показатели миелограмм пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией у взрослых и детей ( $M \pm m$ )

Показатель	Дети ИТП (n=126)	Дети группа сравнения (n=17)	Взрослые ИТП (n=110)	Взрослые группа сравнения (n=20)
Возраст, годы	6±0,47	9±1,68	54±1,34	53±3,91
Соотношение мужчины/женщины	60/66	8/9	46/100	10/10
Бласты, %	1,01±0,07**	1,88±0,33	1,06±0,07	1,21±0,21
Промиелоциты, %	2,37±0,13	1,81±0,38	2,56±0,15	2,06±0,26
Миелоциты нейтрофильные, %	8,54±0,38*	11,36±1,89	16,16±0,64	14,54±1,28
Метамиелоциты нейтрофильные, %	8,19±0,32**	5,38±0,59	9,69±0,44	8,81±1,03
Палочкоядерные нейтрофилы, %	8,62±0,32***	3,6±0,39	7,91±0,31	9,0±0,95
Сегментоядерные нейтрофилы, %	18,97±0,57***	30,52±2,67	21,15±0,81	19,10±1,67
Сумма нейтрофильных элементов, %	46,70±0,95*	52,68±3,0	57,49±0,99	53,52±2,98
Миелоциты эозинофильные, %	0,88±0,08*	0,44±0,09	1,24±0,08	0,86±0,15
Метамиелоциты эозинофильные, %	0,42±0,04	0,54±0,13	0,44±0,04	0,58±0,13
Эозинофилы зрелые, %	1,90±0,15	2,20±0,42	1,44±0,09	1,49±0,20
Сумма эозинофильных элементов, %	3,21±0,18	3,19±0,59	3,13±0,15	2,94±0,38
Базофилы, %	0,09±0,02	0,02±0,02	0,21±0,03	0,21±0,07
Лимфоциты, %	23,65±0,82**	17,05±3,23	13,35±0,47*	9,93±1,43
Моноциты, %	3,57±0,15	2,95±0,44	2,72±0,18	2,38±0,32
Плазмоциты, %	0,13±0,03	0,03±0,25	1,19±0,08	1,08±0,19
Проэритробласты, %	0,33±0,05	0,12±0,08	0,29±0,04	0,28±0,06
Эритробласты базофильные, %	2,97±0,22*	4,47±0,96	4,59±0,40	5,68±1,34
Эритробласты полихроматофильные, %	15,38±0,55	15,39±2,32	10,92±0,60	13,77±2,04
Эритробласты оксифильные, %	2,73±0,23	1,88±0,35	4,56±0,32**	7,29±1,41
Эритробластические элементы (сумм.), %	21,45±0,60	21,88±2,98	20,41±0,97*	27,46±3,69
Лейко-эритробластическое соотношение	4,42±0,31	8,45±3,94	5,34±0,37	3,81±0,55
Индекс созревания нейтрофилов	0,75±0,03	0,69±0,17	1,07±0,05	1,07±0,15
Индекс созревания эритрокариоцитов	0,84±0,01	0,77±0,04	0,77±0,01	0,79±0,03

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

чений в 1000 раз. Анализ мегакариоцитарной формулы с выделением нормальных и патологических форм мегакариоцитов осуществлялся согласно предыдущим исследованиям [13].

Все пациенты были разделены на группы детей и взрослых [14]. 1-ю группу составили пациенты от 10 дней до юношеского возраста. 2-я группа включала в себя мужчин от 22 до 90 лет и женщин от 21 года до 90 лет. В дальнейшем группа детей была разделена на 6 подгрупп: грудной возраст – дети в возрасте от 10 дней до года; раннее детство – 1-3 года; первое детство – 4-7 лет; второе детство – мальчики от 8 до 12 лет и девочки от 8 до 11 лет; подростковый возраст – мальчики от 13 до 16 лет и девочки от 12 до 16 лет; юношеский возраст – юноши 17-21 лет, девушки 17-20 лет; а группа взрос-

лых – на 4 подгруппы: первый период зрелости – мужчины 22-35 лет и женщины от 21-35 лет; второй период зрелости – мужчины 36-60 лет и женщины 36-55 лет; пожилой возраст – мужчины 61-74 года и женщины 56-74 года; старческий возраст – от 75 лет и до 90 лет [14].

**Статистический анализ.** Для определения типа распределения данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова и показатели асимметрии и эксцесса. Статистические параметры представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибкой средней ( $M \pm m$ ) для данных с нормальным распределением, а также медианными значениями и межквартильными диапазонами ( $Me[25\%;75\%]$ ) в случаях распределения данных, отличных от нормального. Сравнение показателей между двумя группами было выполнено

с помощью t-критерия Стьюдента и теста Манна–Уитни, достоверность различий по частоте встречаемости признака рассчитана с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона с поправкой Йейтса, сравнение шести групп производили с помощью теста Краскелла–Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при значении  $p$  менее 0,05. Статистическая обработка данных производилась в программе MedCalc версия 20.009.

**Результаты и обсуждение.** Распределение показателей миелограммы взрослых и детей с первичной ИТП относительно группы сравнения приведено в табл. 1.

В целом морфологическая характеристика большинства ростков костномозгового кроветворения у взрослых пациентов с первичной ИТП изменена мало.

Клеточность пунктатов сохраняется на достаточном уровне, гранулоцитарный росток сохранен, созревание нейтрофилов не изменено, отмечается небольшая тенденция к увеличению созревающих форм нейтрофилов, что также прослеживается и в эозинофильном ростке, и находит отражение в более высоком значении индекса созревания нейтрофилов, моноцитарный росток имеет направленность к расширению. Однако эти изменения находятся в пределах референсных величин [15], определенных для данной возрастной группы, и вероятность достоверности различий этих показателей слишком мала.

Значимым оказывается изменение уровня лимфоцитов. Так, их количество у взрослых с первичной ИТП оставляет  $13,35 \pm 0,47$ , что выше, чем в группе сравне-

Таблица 2

Распределение типов мегакариоцитогамм у пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией у взрослых и детей (Ме [25%, 75%])

Показатель		Дети ИТП (n=126)	Дети группа сравнения (n=17)	Взрослые ИТП (n=110)	Взрослые группа сравнения (n=20)
Всего мегакарицитов на 250 п/зр		71,00*** [45,5–120,0]	20,0 [8,0–29,5]	37,0* [17,0–61,0]	21,0 [10,0–33,0]
Незрелые мегакарициты, %		1,0 [0,0–2,0]	0,0 [0,0–1,25]	2,0 [0,0–5,0]	1,0 [0,25–2,0]
Мегакарициты базофильные, %		41,0*** [29,5–50,5]	13,0 [7,75–21,8]	9,0** [5,0–18,5]	6,0 [2,0–8,0]
Мегакарициты полихроматофильные, %		37,0 [30,0–45,0]	39,0 [32,7–49,0]	40,0*** [32,5–48,0]	53,0 [42,0–61,0]
Мегакарициты оксифильные, %		12,0*** [7,0–17,5]	32,0 [22,0–35,7]	15,0*** [9,0–23,5]	28,0 [22,0–45,0]
Инволютивные формы, %	Ме [25%, 75%]	1,0*** [0,0–2,0]	3,0 [2,0–5,0]	2,0* [1,0–4,0]	1,0 [0,0–3,0]
	Частота встречаемости	56,0%**	94,0%	78,0%*	53,0%
Голоядерные, %		3,0** [1,0–6,0]	7,0 [3,5–10,5]	21,0*** [11,5–28,5]	8,0 [6,0–11,0]
Дегенеративные, %	Ме [25%, 75%]	1,0 [0,0–2,0]	0,0 [0,0–1,5]	1,0 [0,0–3,0]	1,0 [0,0–1,0]
	Частота встречаемости	60,0%	70,0%	58,0%	58,0%
Эмпериполез, %	Ме [25%, 75%]	2,0 [1,0–4,0]	1,0 [0,0–3,5]	3,0** [2,0–6,0]	2,0 [0,0–3,0]
	Частота встречаемости	87,0%**	59,0%	90,0%*	68,0%
Микро-мегакарициты, %	Ме [25%, 75%]	2,0*** [1,0–5,0]	0,0 [0,0–1,0]	4,00*** [1,00–8,00]	0,0 [0,0–0,0]
	Частота встречаемости	78,0%***	54,0%	83,0%***	5,0%
Гипогранулярные мегакарициты, %		62,0*** [53,75–70,0]	6,0 [4,0–9,5]	27,0*** [19,0–37,0]	8,0 [7,0–13,75]
Мегакарициты с множеством ядер, %	Ме [5%, 95%]	0,0** [0,0–1,0]	0,0 [0,0–5,9]	0,0 [0,0–4,0]	0,0 [0,0–1,1]
	Частота встречаемости	6,0%**	41,0%	15,0%	5,0%
Пластинкообразующие формы, %		4,0*** [2,0–8,0]	28,0 [21,2–37,2]	8,0*** [3,0–17,0]	41,0 [32,0–63,0]
Пластинкосодержающие формы, %		23,0*** [16,0–30,0]	42,0 [21,5–61,2]	30,0 [22,0–38,0]	34,0 [21,0–44,0]
Индекс созревания мегакарицитов		0,88*** [0,5–1,2]	0,22 [0,09–0,26]	0,22*** [0,10–0,43]	0,09 [0,02–0,14]

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

ния ( $p < 0,05$ ) и вероятно связано с самим механизмом развития этого заболевания. При ИТП часто происходит выработка аутоантител к разным рецепторам мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов. Формирование иммунной реакции на собственные тромбоциты процесс многоступенчатый, в котором принимают участие многие субпопуляции лимфоцитов. В результате развивается дисбаланс между ними, что видимо, нашло отражение в увеличении количества лимфоцитов в костном мозге у пациентов с ИТП [16].

Другие изменения касаются эритроидного ростка. Обращает на себя внимание более высокий уровень суммарного количества эритробластов в группе сравнения, и соответственно более низкое лейко-эритробластическое соотношение. Достоверно увеличено количество оксифильных эритробластов ( $p < 0,05$ ) в группе сравнения, при этом индекс созревания эритрокариоцитов практически не отличается в двух сравниваемых группах. Таким образом, в миелограммах груп-

пы сравнения выявляется расширение эритроидного ростка без задержки созревания и гемоглобинообразования. Все описанные изменения эритроидного ростка касаются группы сравнения, которую составили пациенты с железодефицитной анемией, соответственно в исследуемой группе с ИТП показатели эритроидного ростка находятся в пределах референсных величин.

У детей с первичной ИТП обнаружено увеличение количества лимфоцитов -  $23,65 \pm 0,82$  ( $p < 0,01$ ) и выявляются изменения в нейтрофильном ростке. Количество метамиелоцитов ( $p < 0,01$ ) и палочкоядерных нейтрофилов ( $p < 0,001$ ) выше, а уровни миелоцитов ( $p < 0,05$ ) и сегментоядерных нейтрофилов ( $p < 0,001$ ) ниже. Суммарно количество нейтрофилов ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения, но созревание нейтрофильного ростка остается без изменений. Подобные сдвиги количества популяций нейтрофилов и лимфоцитов объясняются физиологическим «перекрестом», который происходит к 5-6 годам [17].

Таблица 3

Парциальная мегакариоцитограмма у здоровых людей

Показатель	Взрослые (цит. Г. И. Алексеев [19])	Дети в возрасте 5 мес -3,5 лет (цит. Ю.Е. Малаховский [20])
Всего мегакариоцитов на 250 п/зр	5-12	-
Мегакариобласт, %	2-6	$1,7 \pm 0,26$
Промегакариоцит, %	-	$1,0 \pm 0,18$
Мегакариоциты базофильные, %	4-8	$5,8 \pm 0,41$
Мегакариоциты полихроматофильные, %	42,6-65	$40,8 \pm 1,02$
Мегакариоциты оксифильные, %	8,3-19	$35,5 \pm 1,07$
Инволютивные формы, %	3,6-9,2	$4,5 \pm 0,38$
Свободные ядра, %	6,0-13,2	$5,7 \pm 0,46$
Дегенеративные, %	3,5-7,8	-
Пластинкообразующие формы, %	8-20 [21]	-
Пластинкосодежащие формы, %	$43,1 \pm 2,45$ [22]	-

Характеристика мегакариоцитарного ростка взрослых и детей с первичной ИТП приведена в табл. 2. Медианные уровни абсолютного количества мегакариоцитов увеличены относительно группы сравнения в 1,9 раза у взрослых (Ме 37,0,  $p < 0,05$ ) и в 3,6 раза у детей (Ме 71,0,  $p < 0,001$ ).

Субпопуляции мегакариоцитов у детей и взрослых с первичной ИТП распределились следующим образом: у детей преобладающей субпопуляцией стали базофильные мегакариоциты (медиана составила 41,0% у детей и 9,0% у взрослых соответственно,  $p < 0,01$ ), у взрослых преобладают более зрелые формы мегакариоцитов - полихроматофильные, хотя относительно группы сравнения полихроматофильные и оксифильные формы снижены ( $p < 0,001$ ). Таким образом, задержка созревания мегакариоцитов при первичной ИТП наблюдается в группах детей и взрослых, но у детей задержка созревания имеет более выраженный характер, что отражено и в индексе созревания мегакариоцитов (ИСМ). ИСМ имеет более высокое значение у детей - 0,88, а у взрослых - 0,22 ( $p < 0,001$ ). Ре-

ференсные значения показателей мегакариоцитарной формулы - в табл. 3.

По-разному распределилось наличие и измененных форм мегакариоцитов при первичной ИТП. Так, у взрослых чаще появляются инволютивные формы мегакариоцитов: частота встречаемости составила 78% у взрослых и соответственно 56% у детей. При этом по общему их содержанию (от всех 100% мегакариоцитов) различия небольшие: медиана количества инволютивных форм у детей - 1,0%, что ниже относительно группы сравнения ( $p < 0,001$ ), а у взрослых - 2,0%, что выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Инволютивные формы образуются как следствие вызревания мегакариоцитов, в дальнейшем происходит постепенная эксклюзия цитоплазмы и ядра в процессе образования тромбоцитов [18]. Чаще у взрослых встречаются голоядерные формы мегакариоцитов, медианное значение увеличено в 2,6 раза (Ме 21,0,  $p < 0,001$ ), а у детей снижено в 2,3 раза (Ме 3,0,  $p < 0,01$ ). Голоядерные формы формируются двумя путями. Первый путь связан с тем, что из инволютивных форм, в

результате полной эксклюзии цитоплазмы клетки, происходит «оголение» ядра мегакариоцита. Вторым путем формирования «голоядерных» форм ассоциирован с быстрым расходом цитоплазмы на образование тромбоцитов [18]. Морфологически эти формы отличаются друг от друга тем, что во втором случае ядра мегакариоцитов имеют небольшие остатки цитоплазмы. При внимательном изучении голоядерных форм мы не выявили преобладания какой-либо из них, в равной степени встречались ядра мегакариоцитов с остатками цитоплазмы так и с полным ее отсутствием. Таким образом, у большинства взрослых пациентов с первичной ИТП процесс тромбоцитобразования сохранен, тогда как у большинства детей, по всей видимости, угнетен.

Частота встречаемости явления эмпериполеза у детей и у взрослых примерно одинаковая. Природа и значение указанного феномена остаются до конца неизученными. Недавние данные демонстрируют, что эмпериполез представляет собой отдельную форму межклеточного взаимодействия. Нейтрофилы попадают в вакуоль, называемую эмперисомой, которая затем высвобождает их непосредственно в цитоплазму мегакариоцитов. В дальнейшем они сливаются с системой демаркационных мембран, и происходит обмен участками мембраны с формирующимися тромбоцитами, что повышает эффективность тромбоцитогенеза [23,24]. У взрослых с ИТП количество мегакариоцитов с явлением эмпериполеза более высокое ( $p < 0,01$ ), что может указывать на лучшую эффективность тромбоцитогенеза.

Патологические формы мегакариоцитов, такие как микромегакариоциты, формы с множеством ядер, гипогранулярные мегакариоциты присутствуют как у

взрослых с первичной ИТП, так и у детей. Известно, что по рекомендациям ВОЗ критерием для описания диспоэза ростка считается превышение 10% рубежа присутствия патологических форм от общего числа клеток описываемого ростка [25]. Медиана количества микромегакариоцитов не достигает 10% рубежа (у взрослых  $Me = 4,0\%$ , у детей  $Me = 2,0\%$ ), но выше, чем в группах сравнения ( $p < 0,001$ ). В тоже время встречались пациенты, у которых микроформ было больше 10%: так, среди взрослых выявлен 31 случай из 146 обследованных (21,2%), среди детей 12 случаев из 126 (9,5%). Количество гипогранулярных форм мегакариоцитов значительно выше в детской группе (у детей медиана составила – 62,0%, у взрослых – 27,0%,  $p < 0,001$ ). Таким образом, можно заключить, что у взрослых дисмегакариоцитопоз имеет более частый и выраженный характер, что, вероятно, находит отражение в большей распространенности хронического течения ИТП.

Количество пластинкообразующих мегакариоцитов у пациентов с первичной ИТП достоверно ниже относительно группы сравнения ( $p < 0,001$ ), у детей медианное значение более низкое, чем у взрослых ( $Me$  у детей 4,0,  $Me$  у взрослых 8,0). Пластинкосодежащие формы снижены у детей ( $p < 0,001$ ) и не изменены у взрослых. Таким образом, у пациентов с первичной ИТП отмечается снижение активности тромбоцитобразования, которое у детей имеет более выраженный характер.

В результате анализа показателей мегакариоцитарной формулы, мы объединили изменения мегакариоцитограмм в два типичных варианта. 1-й тип мегакариоцитограммы отличается преобладанием незрелых и созревающих форм мегакариоцитов

Таблица 4

Распределение типов мегакариоцитограмм у пациентов с иммунной тромбоцитопенией взрослого и детского населения

Тип мегакариоцитограммы	Дети (n=126)	Взрослые (n=146)	Отличие, p
1 тип	111 (88,0%)	44 (30,3%)	<0,0001
2 тип	3 (2,4%)	71 (48,6%)	
Без изменений	12 (9,6%)	31 (21,1%)	

областов, промегакариоцитов, базофильных мегакариоцитов), 2-й тип характеризуется увеличением «голоядерных» и полихроматофильных форм с малым количеством или полным отсутствием пластинкообразующих мегакариоцитов. Среди всех пациентов с ИТП 1-й тип мегакариоцитограммы встречался в 25,7% случаев, 2-й тип - у 54,1% исследуемых, в то же время мегакариоцитограммы без значительных изменений составили приблизительно пятую часть всех обследуемых пациентов с первичной ИТП (20,2%).

Мы провели изучение влияния нескольких факторов на распределение типов мегакариоцитограмм, такие как характер течения, выраженность клинических проявлений, пол и возраст, и значимые различия продемонстрировал только возрастной фактор (табл. 4). У детей в 88% случаев встречается 1-й тип мегакариоцитограммы, у взрослых в 48,6% случаев 2-й тип и в 21,1% мегакариоцитарные формулы без отклонений

( $p < 0,0001$ ). Таким образом, 1-й тип мегакариоцитограммы можно охарактеризовать как «детский тип», а 2-й тип – как «взрослый тип».

Простой градации на детский и взрослый возраст зачастую недостаточно для определения характеристики процессов, происходящих в разных возрастных рамках, как в состоянии физиологической нормы, так и при развитии патологических процессов. Необходимо подробнее рассмотреть каждую группу детей и взрослых. Так, при первичной ИТП наиболее «раздражен» мегакариоцитарный росток в грудном возрасте, здесь количество мегакариоцитов составило максимальное значение – медиана 225,5 на 250 полей зрения ( $p < 0,05$ ).

С увеличением возраста наблюдается снижение количества мегакариоцитов в костном мозге (табл. 5). Также отмечены изменения в созревании клеток мегакариоцитарного ростка: количество базофильных

Таблица 5

Показатели мегакариоцитогрaмм возрастных групп детей с первичной иммунной тромбоцитопенией (Me [25%, 75%])

Показатель	Грудной возраст (n=14)	Раннее детство (n=46)	Первое детство (n=28)	Второе детство (n=20)	Подростково-взрослый возраст (n=9)	Юношеский возраст (n=9)	p k-w
Всего мегакариоцитов на 250 п/зр	225,50 [90,0–430,0]*	74,50 [50,75–121,5]	70,00 [50,75–91,5]	46,00 [28,0–94,75]	45,00 [26,25–100,5]	57,00 [14,5–75,25]	0,056
Незрелые мегакариоциты, %	1,00 [0,00–2,00]	1,00 [0,00–2,00]	1,00 [1,00–2,50]	1,00 [0,00–3,00]	1,00 [0,00–2,00]	2,00 [0,50–3,00]	0,847
Мегакариоциты базофильные, %	39,50 [26,25–56,5]	41,50 [37,0–51,75]	40,50 [30,75–49,5]	41,50 [27,0–49,25]	24,00 [18,00–39,0]*	12,00 [2,5–24,25]***	0,001
Мегакариоциты полихроматофильные, %	41,00 [36,25–45,7]	36,00 [29,25–43,0]	37,50 [27,0–46,25]	39,00 [34,25–51,2]	43,50 [39,0–52,00]	44,50 [35,0–50,00]	0,135
Мегакариоциты оксифильные, %	9,00 [4,25–15,25]	12,00 [7,25–17,75]	13,50 [6,75–19,5]	10,50 [5,5–19,75]	15,00 [5,50–21,50]	12,50 [7,00–26,75]	0,939
Инволютивные формы, %	2,00 [0,25–5,25]	1,00 [0,00–1,75]	0,00 [0,00–2,00]	0,00 [0,00–1,00]	2,50 [0,75–4,25]	2,50 [0,00–4,75]	0,084
Голоядерные, %	3,00 [0,25–6,50]	3,50 [2,00–5,00]	2,00 [1,00–5,25]	3,00 [1,00–5,00]	7,00 [0,75–12,00]	17,50 [14,75–32,0]**	0,006
Дегенеративные, %	0,50 [0,00–1,75]	1,00 [0,00–2,75]	1,00 [0,00–2,25]	0,00 [0,00–1,00]	1,00 [0,00–2,50]	1,00 [0,00–2,75]	0,216
Эмпириоплезис, %	2,00 [1,25–2,75]	3,00 [1,00–4,00]	4,00 [2,00–6,00]	2,00 [1,00–4,00]	3,00 [0,75–4,25]	3,00 [0,25–3,75]	0,457
Микромегакариоциты, %	8,00 [2,5–27,75]	3,00 [1,00–5,75]	1,00 [0,00–2,25]	2,50 [1,00–5,00]	2,50 [1,50–5,00]	1,50 [0,00–7,25]	0,101
Мегакариоциты с множественностью ядер, %	0,00 [0,00–0,00]	0,00 [0,00–0,00]	0,00 [0,00–0,00]	0,00 [0,00–0,00]	0,00 [0,0–1,00]	0,00 [0,00–0,00]	0,053
Индекс созревания мегакариоцитов	0,84 [0,50–1,45]	0,91 [0,66–1,20]	0,90 [0,48–1,22]	0,88 [0,39–1,15]	0,44 [0,30–0,77]	0,26 [0,07–0,5]**	0,004

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

мегакариоцитов с грудного возраста и до 12 лет находится на высоком уровне, составляя около 40% от всех форм мегакариоцитов. Далее их количество начинает снижаться и в период юношества медиана достигает 12% ( $p < 0,001$ ). Соответственно, такие колебания сопряжены с индексом созревания мегакариоцитов и с увеличением возраста наблюдается снижение степени задержки созревания мегакариоцитарного ростка. Также достоверные различия выявлены в количестве «голядерных» форм мегакариоцитов: увеличение уровня этих форм отмечается в группе юношеского периода. Если во всех возрастных группах медиана варьировала от 2,0% до 7,0%, то к 20 годам составила 17,5% голядерных форм (при  $p < 0,01$ ), что свидетельствует об увеличении интенсивности тромбоцитобразования в этой группе детей. Таким образом, у детей с первичной ИТП возрастной фактор оказывает существенное влияние на показатели мегакариоцитогрaммы.

Группы взрослых с первичной иммунной тромбоцитопенией, разделенные на 4 возрастные группы, не дали достоверных различий ни по показателям миелограммы, ни по мегакариоцитарной формуле.

**Заключение.** Таким образом, диагноз иммунная тромбоцитопения остается сложным в виду отсутствия «золотого стандарта» диагностики, при этом исследование костного мозга проводится с целью исключения

других гематологических заболеваний. Согласно литературным данным, диагностическими критериями, при исследовании миелограммы, являются повышенное или нормальное количество МГКЦ, их нормальные или крупные формы без морфологических аномалий [7]. Нами показано, что встречаются пациенты с первичной ИТП, у которых количество мегакариоцитов с признаками диспоза больше 10%: у взрослых в 21,2% и у детей в 9,5% случаев. Данная особенность требует от врачей клинической лабораторной диагностики более детальной характеристики мегакариоцитарного ростка при исследовании миелограммы, особенно в ситуациях изолированной тромбоцитопении при расширении мегакариоцитарного ростка при исследовании костного мозга с целью исключения унилинейной формы миелодиспластического синдрома.

Возрастной фактор оказывает существенное влияние на показатели миелограммы и мегакариоцитогрaммы, что объясняется особенностями морфологических и функциональных свойств организма отдельных возрастных групп. У детей с иммунной тромбоцитопенией 88% случаев изменений мегакариоцитогрaммы характеризуются преобладанием незрелых и созревающих мегакариоцитов («детский» тип), у взрослых в половине случаев наблюдается увеличение «голядерных» и полихроматофильных форм с малым количеством или полным отсутствием пластинкообразующих мегакари-

оцитов («взрослый» тип) и в 20% случаев - без изменений. Показаны различия в ответе костного мозга на аутоиммунную агрессию в разных возрастных группах, отмечены статистически значимые различия в характеристике тромбоцитопоза «внутри» детской группы. Установлено, что юношеский период показывает сходные значения со взрослыми. Такие возрастные различия могут повлиять на диагностику иммунной тромбоцитопении, особенно в группе подростков, что необходимо учитывать врачам клинической лабораторной диагностики при морфологическом исследовании костного мозга.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-6, 8-12, 16-18, 23, 24 с.м. REFERENCES)

7. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Птушкин В.В., Грицаев С.В., Голеников А.К. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2016 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(1) (прил.1): 1-60.
13. Габрильчак А.И. Диагностическое значение показателей тромбоцитов и мегакариоцитарной формулы костного мозга при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(12): 739-46.
14. Аллаhverдов В.М., Богданова С.И., Вансовская Л.И. Возрастные периоды развития человека. В кн.: Психология. Крылов А.А., ред. М.: Проспект; 2005: 201-18.
15. Соколов В.В., Грибова И.А. Гематологические показатели здорового человека. М.: Медицина; 1972.
19. Алексеев Г.И. Об оценке тромбоцитопоэтической функции костного мозга. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1959; 6: 33-9.
20. Малаховский Ю.Е. Мегакариоцитограмма у здоровых детей раннего возраста. *Лабораторное дело*. 1964; 12: 729-33.
21. Золотницкая Р.П. Мегакариоциты. В кн.: Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. Кост Е.А., ред. М.: Медицина; 1975: 150-3.
22. Золотницкая Р.П. Показатели функционального состояния мегакариоцитов у здоровых людей. *Лабораторное дело*. 1967; 5: 271-3.
25. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Семочкин С.В., Афанасьев Б.В., Морозова Е.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(4) (1S): 1-32.

REFERENCES

1. Zufferey A., Kapur R., Semple J.W. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *Journal of Clinical Medicine*. 2017; 6(2): 16. DOI: 10.3390/jcm6020016.
2. Lev P., Goette N., Marta R. Pathophysiological mechanisms leading to low platelet count in immune thrombocytopenia. *Journal of Immunological Sciences*. 2020; 4: 1-7. DOI: 10.29245/2578-3009/2020.2.1185.
3. Gaman M.A., Gaman A.M. Pathophysiology, Diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. *International Journal of Medical Students*. 2017; 5: 32-6. DOI: 10.5195/ijms.2017.171.
4. Iraqi M., Perdomo J., Yan F., Choi P.Y., Chong B.H. Immune thrombocytopenia: antiplatelet autoantibodies inhibit proplatelet formation by megakaryocytes and impair platelet production *in vitro*. *Haematologica*. 2015; 100: 623-32. DOI: 10.3324/haematol.2014.115634.
5. Audia S., Mahevas M., Samson M., Godeau B., Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmunity Reviews*. 2017; 16: 620-32. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.04.012.

6. Consolini R., Legitimo A., Caparello M.C. The Centenary of immune thrombocytopenia—part 1: revising nomenclature and pathogenesis. *Frontiers in Pediatrics*. 2016; 4: 102. DOI: 10.3389/fped.2016.00102.
7. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., Ptushkin V.V., Gritsaev S.V., Golenkov A.K. et al. National clinical recommendations for the diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults (2016). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017; 62(1) (suppl.1): 1-60. (in Russian)
8. Kuhne T., Berchtold W., Michaels L.A., Wu R., Donato H., Espina B. et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults, a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011; 96(12): 1831-7. DOI: 10.3324/haematol.2011.050799.
9. Schulze H., Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica*. 2011; 96(12): 1739-41. DOI: 10.3324/haematol.2011.055830.
10. Ogawa T., Kitagawa M., Hirokawa K. Age-related changes of human bone marrow: A histometric estimation of proliferative cells, apoptotic cells, T cells, B cells and macrophages. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2000; 117: 57-68. DOI: 10.1016/S0047-6374(00)00137-8.
11. Kelley K.W., Arkins S., Minshall C., Liu Q., Dantzer R. Growth hormone, growth factors and hematopoiesis. *Hormone Research in Pediatrics*. 1996; 45(1-2): 38-45. DOI: 10.1159/000184757.
12. Minshall C., Arkins S., Straza J., Conners J., Dantzer R., Freund G.G. et al. IL-4 and insulin-like growth factor-I inhibit the decline in Bcl-2 and promote the survival of IL-3-deprived myeloid progenitors. *Journal of Immunology*. 1997; 159(3): 1225-32.
13. Gabril'chak A.I. Diagnostic value of platelet parameters and megakaryocyte formula of bone marrow in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66(12): 739-46. (in Russian)
14. Allakhverdiv V.M., Bogdanova S.I., Vansovskaya L.I. Age periods of human development. In: *Psikhologiya*. Krylov A.A., ed. Moscow: Prospekt; 2005: 201-18. (in Russian)
15. Sokolov V.V., Gribova I.A. Hematological parameters of a healthy person. Moscow: Meditsina; 1972. (in Russian)
16. Hu Y., Li Haiyan, Zhang L., Shan B., Xu X., Li Hong et al. Elevated profiles of Th22 cells and correlations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. *Human Immunology*. 2012; 73(6): 629-35. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.04.015.
17. Nandakumar S.K., Ulirsch J.C., Sankaran V.G. Advances in understanding erythropoiesis: evolving perspectives. *British Journal of Haematology*. 2016; 173(2): 206-18. DOI: 10.1111/bjh.13938.
18. Roweth H.G., Parvin S., Machlus K.R. Megakaryocyte modification of platelets in thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology*. 2018; 25(5): 410-4. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000451.
19. Alekseev G.I. Evaluation of the thrombocytopoietic function of the bone marrow. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 1959; 6: 33-9. (in Russian)
20. Malakhovskiy Yu.E. Megakaryocytogram in healthy young children. *Laboratornoe delo*. 1964; 12: 729-33. (in Russian)
21. Zolotnitskaya R.P. Megakaryocytes. In book: *Spravochnik po klinicheskim laboratornym metodam issledovaniya*. Kost E.A., ed. Moscow: Meditsina; 1975: 150-3. (in Russian)
22. Zolotnitskaya R.P. Parameters of the functional state of megakaryocytes in healthy people. *Laboratornoe delo*. 1967; 5: 271-3. (in Russian)
23. Cunin P., Nigrovic P.A. Megakaryocyte emperipoiesis: a new frontier in cell-in-cell interaction. *Platelets*. 2020; 31(6): 700-6. DOI: 10.1080/09537104.2019.1693035.
24. Cunin P., Bouslama R., Machlus K.R., Martínez-Bonet M., Lee P.Y., Wactor A. et al. Megakaryocyte emperipoiesis mediates membrane transfer from intracytoplasmic neutrophils to platelets. *Elife*. 2019; 8: e44031. DOI: 10.7554/eLife.44031.
25. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V., Semochkin S.V., Afanas'ev B.V., Morozova E.V. et al. National clinical recommendations for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes in adults. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016; 61 (4) (Suppl.1): 1-32. (in Russian)