



М.М. Ребровская^{*1}, А.А. Климовская², Е.В. Ефремова¹,
Н.С. Шаповал¹, О.Н. Сигитова³

¹— ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновск, Россия

²— ГУЗ городская поликлиника № 1 имени С.М. Кирова, Ульяновск, Россия

³— ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

ФЕНОМЕН ЛОЖНОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ. АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПРОБЛЕМЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

М.М. Rebrovskaya^{*1}, А.А. Klimovskaya², Е.В. Efremova¹,
N.S. Shapoval¹, O.N. Sigitova³

¹— Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk, Russia

²— City polyclinic № 1 named after S.M. Kirov, Ulyanovsk, Russia

³— Kazan State Medical University, Kazan, Russia

False Thrombocytopenia Phenomenon. Algorithm for Diagnostic Problem Solution and Description of Clinical Case

Резюме

Лабораторные методы исследования активно применяются клиницистами для уточнения и установления диагноза, но часто возникают случаи, которые сбивают с толку практикующих врачей и заставляют проводить широкий дифференциально диагностический поиск. Выявление тромбоцитопении в общем анализе крови требует тщательного обследования пациента, соотношения результатов анализа с клинико-анамнестическими данными и критического отношения к лабораторным показателям. Одним из ложных диагностических феноменов, затрудняющих правильную интерпретацию снижения числа тромбоцитов, является псевдотромбоцитопения, ассоциированная с применением консерванта этилендиаминтетрауксусной кислоты. В данной статье представлен клинический случай пациентки с ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопенией, до выявления которой были проведены полный сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, дополнительные методы обследования, изучен обширный дифференциально-диагностический ряд.

Ключевые слова: этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭДТА, тромбоцитопения, псевдотромбоцитопения, ложная тромбоцитопения, лабораторный феномен, дифференциальная диагностика

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 27.03.2023 г.

Принята к публикации 05.07.2023 г.

Для цитирования: Ребровская М.М., Климовская А.А., Ефремова Е.В. и др. ФЕНОМЕН ЛОЖНОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ. АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПРОБЛЕМЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(4): 302-311.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-302-311. EDN: RWVPDX

*Контакты: Мария Михайловна Ребровская, e-mail: rebrovskayamar@mail.ru

*Contacts: Mariya M. Rebrovskaya, e-mail: rebrovskayamar@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5166-758X>

Abstract

Medical practitioners often face the problem of false diagnostic phenomena. Laboratory research methods are actively used by clinicians to clarify and establish a diagnosis. But there often occur some cases that are confusing and force to carry out a wide differential diagnostic search. The detection of thrombocytopenia in the complete blood count requires careful examination of the patient, the ratio of the analysis results with clinical and anamnestic data and a critical relation to laboratory indicators. One such phenomenon is pseudotrombocytopenia associated with using of the preservative ethylenediaminetetraacetic acid in a complete blood count. This article presents a clinical case of patient with EDTA-associated pseudotrombocytopenia, before the detection of which a complete collecting of complaints and history, physical examination, additional survey methods were carried out, an extensive differential diagnostic series was studied.

Key words: ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA, pseudotrombocytopenia, false thrombocytopenia, laboratory phenomenon, differential diagnosis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.03.2023

Accepted for publication on 05.07.2023

For citation: Rebrovskaya M.M., Klimovskaya A.A., Efremova E.V. et al. False Thrombocytopenia Phenomenon. Algorithm For Diagnostic Problem Solution And Description Of Clinical Case. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(4): 302-311. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-302-311. EDN: RWVPDX

ЭДТА — этилендиаминетрауксусная кислота, ПТП — псевдотромбоцитопения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени



Актуальность

ЭДТА-зависимая, или ЭДТА-ассоциированная псевдотромбоцитопения — лабораторный феномен, при котором возникают диагностические ошибки, связанные прежде всего с обнаружением значительного снижения уровня тромбоцитов в крови. В зарубежной научной литературе чаще используется термин ЭДТА-индцированной псевдотромбоцитопении (EDTA-induced pseudothrombocytopenia).

Первые упоминания о псевдотромбоцитопении, ассоциированной с ЭДТА, были сделаны в исследованиях M.J. Mant (1975г.) и R. Manthorpe (1981г.). Тогда это явление имело распространенность до 1,2% в популяции, но по мере появления новых клинических случаев, актуальность данной проблемы возросла. Продемонстрировано, что ЭДТА-зависимая ПТП более часто встречается среди госпитализированных пациентов, чем среди амбулаторных [2]. В 1991 г. N. Berkman с соавт. опубликовали работу по исследованию 18 пациентов с ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопенией, проходивших стационарное лечение, а также проанализировали 34 известных на тот момент случая, описанных в литературе. Авторы пришли к выводу, что данный феномен возникает у лиц с аутоиммунными, онкологическими заболеваниями, патологией печени и атеросклерозом [8]. Современные источники представляют различные данные о ЭДТА-ассоциированной ПТП. В работе Папаян К.А. с соавт. показано, что данный феномен встречается в равной степени как у лиц с хроническими заболеваниями, так и в здоровой популяции. Распространенность составляет 1:1000, при этом ассоциация с кровотечениями и тромбозами отсутствует [1]. Данные Полякова А.С. с соавт. говорят о встречаемости ложной тромбоцитопении, ассоциированной с ЭДТА у обследованных здоровых лиц в 20% случаев и у пациентов с различными патологиями — в 50% [2],

что указывает на высокую частоту выявления ПТП в популяции. Повсеместное распространение автоматических гематологических анализаторов, где так необходима этилендиаминетрауксусная кислота в качестве стабилизатора крови, привело к более редкому использованию ручного подсчета тромбоцитов в приготовленном мазке крови и, как следствие, к более частой регистрации ЭДТА ПТП [1].

Патогенез ЭДТА-зависимой ПТП мало изучен, но известно о наличии специфических антител, которые вызывают агрегацию тромбоцитов в пробирке с кровью при использовании ЭДТА. ЭДТА — консервант, широко применяемый в лабораторной диагностике для стабилизации венозной крови. Это вещество способно подавлять агрегацию тромбоцитов за счёт образования малодиссоциирующих комплексов с ионами кальция, что приводит к ослаблению взаимодействия кальция с рецепторами мембранных тромбоцитов и выключению его из процесса свёртывания крови [1].

Какова же роль ЭДТА при развитии ложной тромбоцитопении? В венозной крови под действием ЭДТА связываются ионы кальция, что вызывает диссоциацию двух субъединиц комплекса IIb/IIIa-гликопротеинового рецептора на мембране тромбоцитов. Таким образом, изменяется конформация рецептора и обнажается закрытый прежде эпипот — участок, с которым и связываются специфические антитела. Следствием этого являются активация и агрегация тромбоцитов в пробирке с ЭДТА [1]. Кроме того, известны такие реакции под действием других консервантов-антикоагулянтов, таких как гепарин натрия, цитрат натрия [5]. И все же, имеющиеся исследования ложных тромбоцитопений в большей степени касаются использования ЭДТА. Механизм развития агрегации тромбоцитов под действием ЭДТА можно представить в виде схемы (рис. 1).

В настоящее время отсутствуют единые клинические рекомендации для установления диагноза ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении. Согласно данным литературы, для установления диагноза

ЭДТА-зависимой ложной тромбоцитопении можно выделить определенные критерии (таб. 1).

В качестве клинического примера приводится наше собственное клиническое наблюдение.

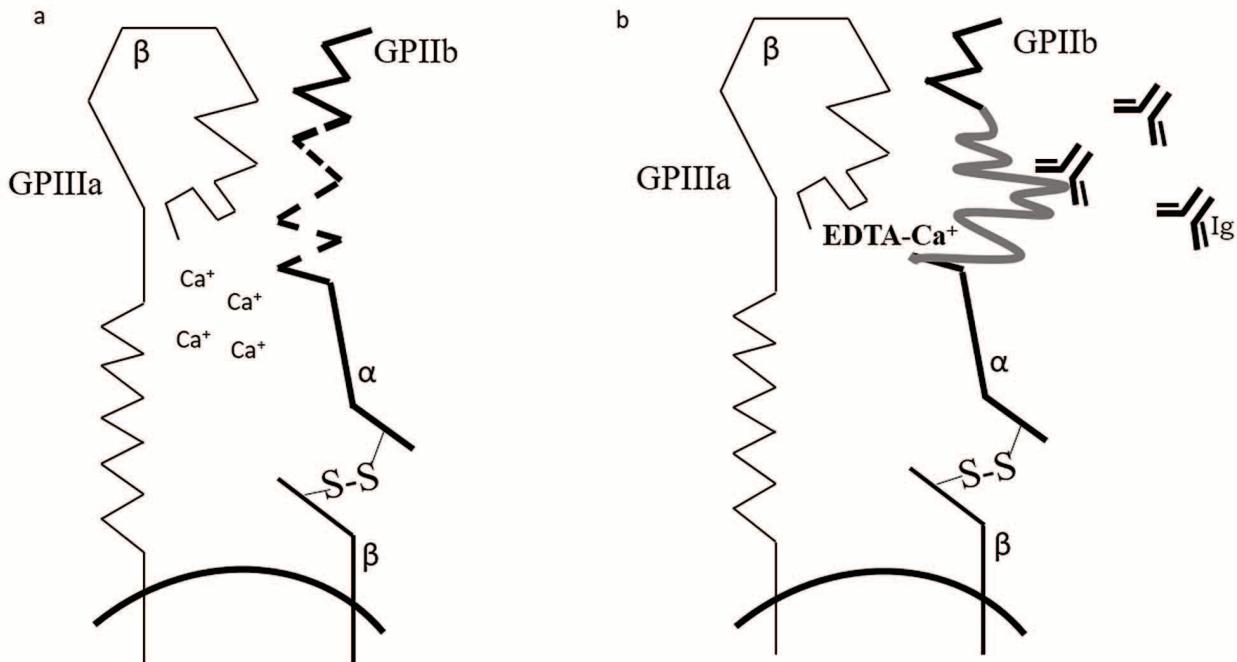


Рисунок 1. Строение рецептора GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцита, и его структура до реакции с ЭДТА (а) и изменение конформации участка белка под действием ЭДТА с обнажением ранее скрытого эпитопа, с которым связываются специфические антитела (б). ЭДТА, этилендиаминетрауксусная кислота; Ca⁺, ионы кальция
Figure 1. The structure of the GP IIb/IIIa receptor on the platelet surface before reaction with EDTA (a) and the change in the conformation of the protein site by EDTA with the outcrop of a previously hidden epitope and specific antibodies bind with it (b). EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; Ca+, calcium ions

Таблица 1. Диагностические критерии ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении. ЭДТА, этилендиаминетрауксусная кислота.

Диагностические критерии ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении	
Уровень тромбоцитов в общем анализе крови	<100×10 ⁹ /л
В пробах крови с консервантом ЭДТА при повторных анализах	Прогрессивное снижение количества тромбоцитов со временем
При подсчете количества тромбоцитов в мазке крови по Фонио	Нормальный уровень тромбоцитов
Проявления геморрагического синдрома	Отсутствуют
Показатели других форменных элементов, уровень гематокрита	В пределах нормы
Показатель среднего объема тромбоцитов	В пределах нормы

Table 1. Diagnostic criteria for EDTA-associated pseudotrombocytopenia. EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid

Diagnostic criteria for EDTA-associated pseudotrombocytopenia	
The number of platelets in the complete blood count	<100×10 ⁹ /L
In blood samples with using EDTA we find in repeated tests	Progressive platelet count reduction over time
When calculating the number of platelets in a blood smear according to Fonio	Normal platelet count
Manifestations of hemorrhagic syndrome	There are no any symptoms
Indicators of other formed blood elements, hematocrit level	In the normal range
The average volume of platelets	In the normal range

Описание клинического случая

Пациентка Н., 62 лет в рамках диспансерного наблюдения приглашена участковым терапевтом для проведения стандартного лабораторного и инструментального обследования (согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 № 404Н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации отдельных групп взрослого населения») в поликлинику по месту жительства. По результатам общего анализа венозной крови от 01.02.23 уровень тромбоцитов составил $41 \times 10^9/\text{л}$ (значения нормы находятся в пределах $180\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$) при нормальных значениях других клеток крови (эритроциты $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $8,4 \times 10^9/\text{л}$), а также значения гематокрита — 44,0 %. Пациентка направлена терапевтом к гематологу. До консультации гематолога пациентка самостоятельно обратилась в частную лабораторию для повторного забора крови: анализ крови из вены от 03.02.23 показал уровень тромбоцитов $17 \times 10^9/\text{л}$, лабораторией дан комментарий «проверено по мазку». Уровень других клеток крови, значение гематокрита также соответствовали норме.

Пациентка обратилась за вторым мнением в другое лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ), где получила консультацию врача-терапевта. При объективном осмотре врачом-терапевтом: общее состояние удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет. Телосложение правильное, повышенного питания. Антропометрические данные: рост 164 см, вес 75 кг, индекс массы тела (ИМТ) 27,89 кг/м², объем талии 86 см. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности. Видимые слизистые чистые, сыпи нет, данные за кожно-геморрагический синдром отсутствуют. Границы сердца не расширены. В легких при аусcultации дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в мин. Ритм сердца правильный, при аускультации тоны сердца ясные, шумы отсутствуют. Артериальное давление (АД) 125/80 мм рт. ст. на обеих руках, частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 в минуту, пульс симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются, перкуторно не увеличены. Стул, мочеиспускание не нарушены. Неврологический статус: двигательная и чувствительная сферы в норме. При опросе установлено отсутствие у пациентки жалоб на носовые, десневые, а также другие видимые кровотечения. Из анамнеза: оперирована по поводу врожденного порока сердца — перевязка открытого артериального протока открытым доступом в возрасте 6 лет. Страдает артериальной гипертензией с 45 лет, в настоящее время АД контролируемое до целевых цифр (130/80 мм рт.ст.). Сахарный диабет 2 типа в течение 4 лет, принимает пероральную сахароснижающую терапию (метформин 1500 мг). Дважды перенесла подтвержденную новую коронавирусную инфекцию (в ноябре 2021 г., сентябре 2022 г.) легкой степени

тяжести. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (у отца артериальная гипертензия, два перенесенных инфаркта миокарда; у матери — артериальная гипертензия, перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения, сахарный диабет 2 типа; у родной сестры — ранняя артериальная гипертензия), по онкологическим заболеваниям (низкодифференцированная аденокарцинома желудка у отца). Имеет высокую приверженность к терапии, постоянно принимает антигипертензивные препараты (эналаприл, индапамид), сахароснижающие (метформин), гиполипидемические (аторвастатин). Аллергологический анамнез отрицательный. Введение нового лекарственного препарата или коррекция дозы прежних не производились в течение года, последняя вакцинация была проведена полгода назад векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

В лаборатории ЛПУ, куда пациентка обратилась за получением второго мнения, были произведены забор крови из вены при помощи вакутейнера с использованием консерванта этилендиаминетрауксусной кислоты (ЭДТА) и забор капиллярной крови из пальца сухим стеклянным капилляром без применения консервантов. Были приготовлены мазки капиллярной крови для подсчета тромбоцитов по Фонио. Также венозная кровь была взята для определения Д-димера, показателей коагулограммы, биохимических показателей крови. Проведены контроль общего анализа мочи, кал на скрытую кровь, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек.

Полученные результаты (08.02.23): количество тромбоцитов венозной крови, взятой вакунтинером с применением консерванта ЭДТА с подсчетом в автоматическом анализаторе, $11 \times 10^9/\text{л}$. Отмечена явная тенденция к снижению тромбоцитов в анализах венозной крови в динамике (первый анализ — $41 \times 10^9/\text{л}$, второй анализ — $17 \times 10^9/\text{л}$, третий анализ — $11 \times 10^9/\text{л}$, частная лаборатория подтвердила использование ЭДТА в качестве консерванта для общего анализа крови), что является одним из критерии ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении (рис. 2).

При подсчете тромбоцитов по Фонио в мазке капиллярной крови уровень тромбоцитов составил $372 \times 10^9/\text{л}$.

Коагулограмма соответствовала норме: протромбиновое время 9,9 секунд (9,0-14,0), протромбиновый индекс 105,5 % (70,0-120,0), международное нормализованное отношение (МНО) 0,94 (0,80-1,20), активированное частичное тромбопластиновое время АЧТВ 23,9 секунд (22,0-34,0), фибриноген 3,9 г/л. Д-димер от 08.02.23 74,4 нг/мл. Гликированный гемоглобин составил 6,5 %. Креатинин сыворотки крови 76 ммоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD EPI, 2021 72,4 мл/мин/1,73м². Общий анализ мочи (08.02.23) без особенностей. Кал на скрытую кровь отрицательный.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек (08.02.23) выявлен жировой гепатоз и диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

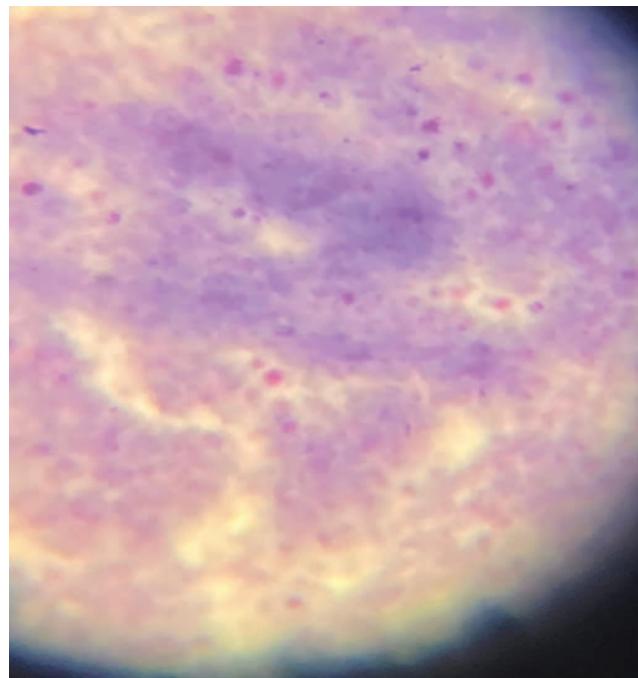


Рисунок 2. Картина венозной крови в пробирке в анализе (08.02.23) с применением ЭДТА Пациентки Н. Видны агрегированные тромбоциты, вступившие в реакцию с консервантом, в виде фиолетовых полос

Figure 2. Venous blood pattern in test tube (08.02.23) using EDTA of Patient N. Aggregated platelets reacted with preservative are visible as violet bands

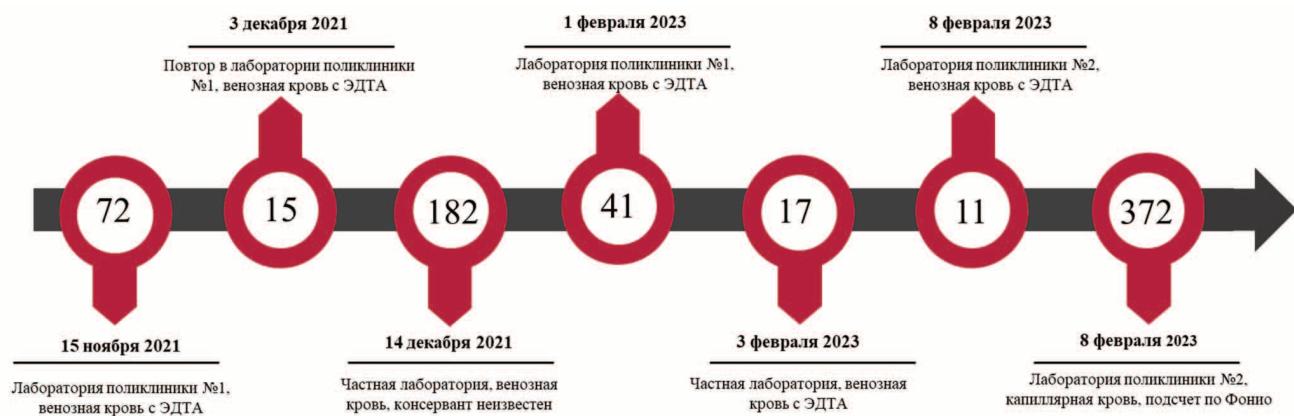


Рисунок 3. Изменение количества тромбоцитов крови у пациентки в динамике, число внутри круга соответствует числу тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$. ЭДТА, этилендиаминетрауксусная кислота; поликлиника № 1 — лечебное учреждение по месту жительства; поликлиника № 2 — лечебное учреждение, куда обратилась пациентка Н. за вторым мнением

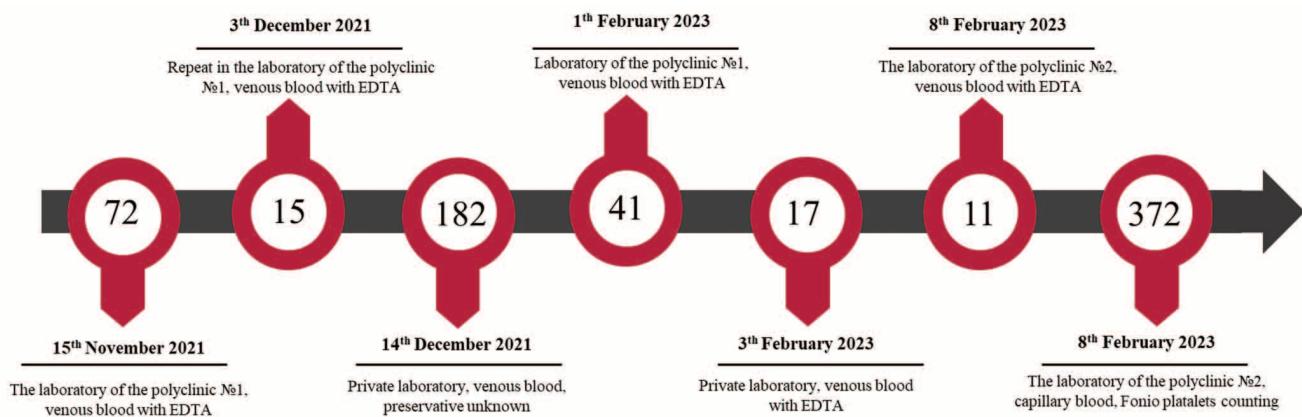


Figure 3. The changes in the patient's blood platelet count over time, the number inside the circle corresponds to the number of platelets $\times 10^9/\text{L}$. EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; polyclinic № 1 — a medical institution at the place of residence; polyclinic № 2 — is a medical institution where patient N. went for a second opinion

Для подтверждения диагностической гипотезы были проанализированы предыдущие результаты анализов пациентки. В 2021 году в поликлинике по месту жительства у пациентки также были выявлены низкие показатели количества тромбоцитов в общем анализе крови 15.11.21 ($72 \times 10^9/\text{л}$) с тенденцией к снижению при повторной сдаче анализа 03.12.21 ($15 \times 10^9/\text{л}$). Частная лаборатория выявила уровень тромбоцитов в пределах нормальных значений 14.12.21 ($182 \times 10^9/\text{л}$). Название консерванта, который применялся в то время в частной лаборатории, установить не удалось. После получения результата анализа, соответствующего норме, пациентка не обращалась более в лечебные учреждения по этому вопросу. Все данные о количестве тромбоцитов в динамике представлены с помощью временной шкалы (рис. 3).

На основании полученных данных, пациентке установлен клинический диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии. Контролируемая АГ. Абдоминальное ожирение. Отягощенная наследственность по ССЗ. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина $\leq 7,0\%$. Риск 3 (высокий). Целевое АД $<130 / <80$ мм рт. ст. Неалкогольная жировая болезнь печени (стадия фиброза требует уточнения). ЭДТА-ассоциированная псевдотромбоцитопения.

Диагноз ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении в дальнейшем был подтвержден гематологом. Пациентке даны рекомендации контроля общего анализа крови с определением тромбоцитов в мазке по Фонио без ЭДТА в динамике через 3 месяца, контроль показателей коагулограммы, и уровня Д-димера через 6 месяцев.

Пациентке даны рекомендации контроля общего анализа крови с определением тромбоцитов в мазке по Фонио без ЭДТА в динамике через 3 месяца, контроль показателей коагулограммы, и уровня Д-димера через 6 месяцев.

Пациентке даны рекомендации контроля общего анализа крови с определением тромбоцитов в мазке по Фонио без ЭДТА в динамике через 3 месяца, контроль показателей коагулограммы, и уровня Д-димера через 6 месяцев.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика различных видов тромбоцитопении

Дифференциальная диагностика тромбоцитопении		
Группы заболеваний	Заболевание/состояние	Механизм развития
Истинные тромбоцитопении	Тромбастения Гланцимана; аномалия Мая-Хегглина; синдром Вискотта-Олдрича; синдром Бернара-Сулье; синдром «серых» тромбоцитов; анемия Фанкони; амегакариоцитемия врожденная	Мутации генов тромбоцитов, изменяющие их морфологию: микро- и макроформы (гигантские тромбоциты), изменение гранул тромбоцитов (клетки серого цвета из-за снижения а-гранул), а также лейкоцитарные включения
Приобретенные иммунные тромбоцитопении	Первичная иммунная тромбоцитопения — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпур (болезнь Верльгофа)	Выработка аутотромбоцитарных антител IgG против различных комплексов на поверхности тромбоцитов, преимущественно, против гликопroteина IIb/IIIa. Дисбаланс Т-клеточного иммунного звена
	Вторичные иммунные — на фоне заболеваний: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, хронические вирусные гепатиты, ВИЧ, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, лимфопролиферативные заболевания, лекарственно-индуцированная ТП, острый лейкоз, миелодиспластический синдром	Перекрестные патогенетические реакции — гетерогенность нарушений в различных звеньях иммунитета — нарушение иммунной регуляции и аутоагgressия как механизм развития основного заболевания с последующим формированием нескольких клонов аутоантител против тромбоцитов
Приобретенные неиммунные тромбоцитопении	Тромбоцитопения потребления: ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпур (болезнь Мошковица), гемолитико-уремический синдром, тромботические микроангиопатии на фоне заболеваний с поражением эндотелия — пороки сердца, атеросклероз сосудов, сахарный диабет	Образование внутрисосудистых тромбов, окклюзия сосудов, усиленная деструкция тромбоцитов
	Секвестрация тромбоцитов (болезнь Гоше, лимфомы, цирроз печени)	
	Гемодилюция	Усиление депонирования тромбоцитов в увеличенной селезенке на фоне портальной гипертензии (спленомегалия)
	Недостаточная продукция тромбоцитов: апластическая анемия, острые и хронические миело- и лимфопролиферативные заболевания, тромбоцитопения, индуцированная химио- и лучевой терапией.	У пациентов после массивных кровопотерь и инфузационной терапии средами, не содержащими тромбоциты
Ложные	ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения	При апластической анемии — из-за жировой инфильтрации в костном мозге; при остром лейкозе, хронических лимфо- и миелопролиферативных заболеваниях, метастазах в костный мозг — из-за подавления ростка опухолевым субстратом; при миелодиспластическом синдроме — нарушение мегакариоцитопоза; при химио- или лучевой терапии, употреблении алкоголя — прямое токсическое действие на тромбоциты
		Образование агрегатов тромбоцитов в мазке крови под действием применяемого консерванта-антикоагулянта — ЭДТА

Table 2. Differential diagnostics of various thrombocytopenia types

The differential diagnostics of thrombocytopenia		
Group of disorders	Disease/condition	Mechanism of development
True pathology	Hereditary thrombocytopenia: Glanzmann's thrombasthenia; the May-Hegglin anomaly; Wiskott-Aldrich syndrome; Bernard-Soulier syndrome; grey platelet syndrome; Fanconi anemia; congenital amegakaryocytopenia	Mutations of platelet genes that change their morphology: micro- and macroforms (giant platelets), changes in platelet granules (gray cells due to decrease in a-granules), as well as leukocyte inclusions
Acquired immune thrombocytopenia	Primary immune thrombocytopenia — idiopathic thrombocytopenic purpura (Verlhof's disease)	Production of autotrombocytic IgG antibodies against various complexes on the platelet surface, predominantly against glycoprotein IIb/IIIa. T-cell immune link imbalance
	Secondary immune — against the background of diseases: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, chronic viral hepatitis, HIV, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis, lymphoproliferative diseases, drug-induced TP, acute leukemia, myelodysplastic syndrome	Cross-pathogenetic reactions — heterogeneity of disorders in various immune units — immune dysregulation and autoaggression as a mechanism for the development of the underlying disease, followed by the formation of several clones of autoantibodies against platelets
Acquired not immune thrombocytopenia	Consumption thrombocytopenia: DIC syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschkowitz's disease), hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathies against the background of diseases with endothelial damage — heart defects, vascular atherosclerosis, diabetes mellitus	Intravascular thrombus formation, vascular occlusion, enhanced platelet destruction
	Platelet sequestration (Gaucher's disease, lymphomas, cirrhosis)	Increased platelet deposition in enlarged spleen with portal hypertension (splenomegaly)
	Hemodilution	In patients after massive blood loss and infusion therapy with platelet-free media
	Insufficient platelet production: aplastic anemia, acute and chronic myelo- and lymphoproliferative diseases, thrombocytopenia induced by chemo- and radiation therapy.	In aplastic anemia — due to fat infiltration in the bone marrow; in acute leukemia, chronic lympho- and myeloproliferative diseases, metastases to the bone marrow — due to suppression of the growth by the tumor substrate; in myelodysplastic syndrome — megakaryocytopoiesis disorder; in chemo- or radiation therapy, alcohol consumption — direct toxic effect on platelets
False pathology	EDTA-dependent pseudotrombocytopenia	Formation of platelet aggregates in a blood smear under the action of a preservative anticoagulant — EDTA

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует актуальность проблемы выявления ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении. Диагностический поиск, обусловленный дважды полученными результатами тромбоцитопении с тенденцией к снижению, а также отсутствие проявлений геморрагического синдрома заставили задуматься о наличии у пациентки поражения тромбоцитарного звена гемостаза при нормальных плазменных факторах, за счет чего в клинике могло не быть кровотечений. Результаты коагулограммы не отличались от допустимых значений. Дифференциальный диагноз был проведен со следующими состояниями: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпур, лекарственно-индуцированная, вакцин-индуцированная тромбоцитопени, тяжелые патологии печени, онкологические заболевания [9]. Диагностический поиск при тромбоцитопении представлен в виде таблицы (таб. 2).

Однако, данные анамнеза, клинического осмотра и результаты лабораторного и инструментального исследований не подтвердили гипотезы.

В ходе обследования у коморбидной пациентки (абдоминальное ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия) были выявлены признаки неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Имеются данные

о наличии спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с НАЖБП и сопутствующей артериальной гипертензией и ожирением, а также у пациентов с изолированной НАЖБП. При этом у пациентов отмечается повышение среднего объема тромбоцитов с уменьшением их числа в анализе крови вследствие агрегации [3]. К одной из причин ложного снижения уровня тромбоцитов в анализе крови у таких пациентов относится феномен ЭДТА-ассоциированной или ЭДТА-зависимой тромбоцитопени, которая и была подтверждена у нашей пациентки. G. Trindade с соавт. в 2021г. описали клиническое наблюдение ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопени на фоне гепато-lienального шистосомоза Мансони [7]. Накопленные клинические данные позволяют предполагать важную роль патологии печени и селезенки в патогенезе развития ложного феномена ПТП.

В представленном клиническом наблюдении пациентка в анамнезе имела два эпизода подтвержденной новой коронавирусной инфекции. В исследованих Американского общества клинической патологии (American Society for Clinical Pathology) была показана роль перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 в развитии как преходящей ПТП (в течение трех недель у пациента с острой тяжелой

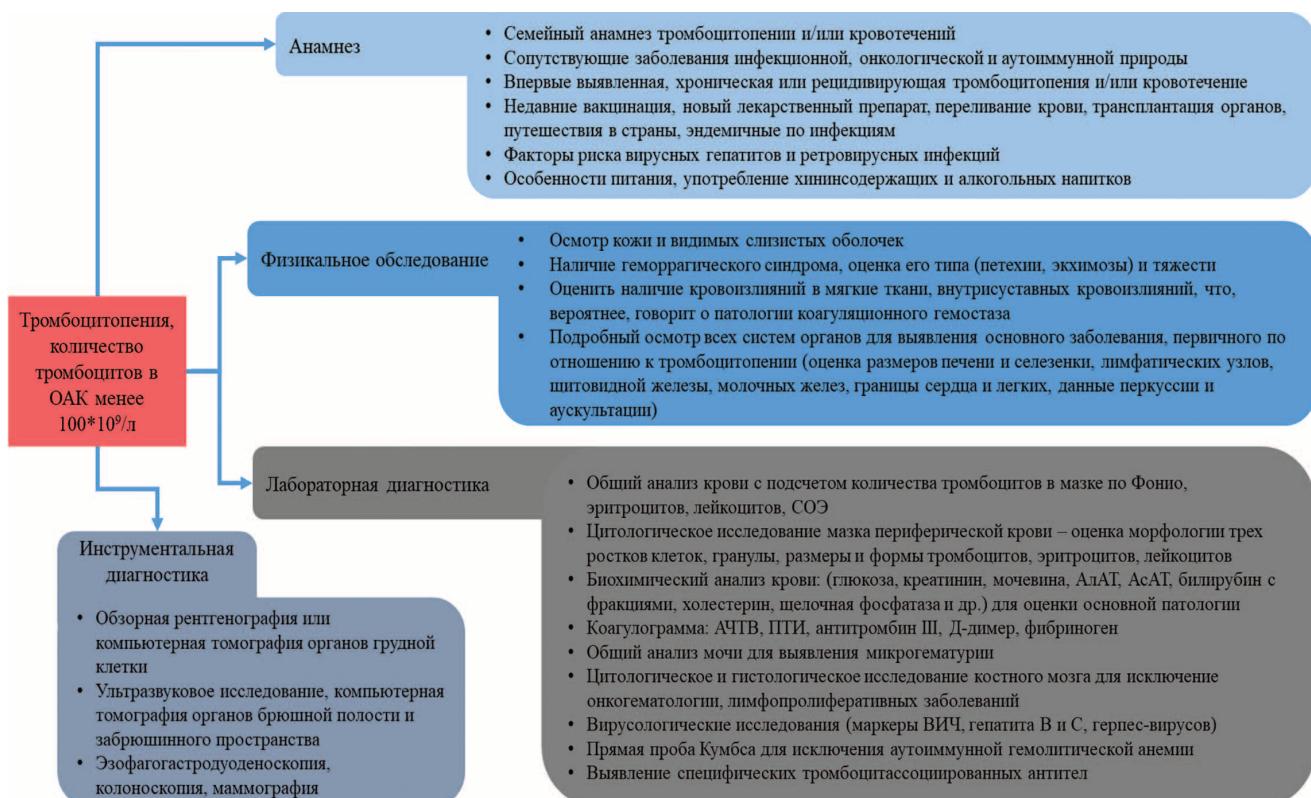


Рисунок 4. Тактика врача при обнаружении тромбоцитопении в общем анализе крови

Примечание: ОАК — общий анализ крови; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АЛАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспарагинаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

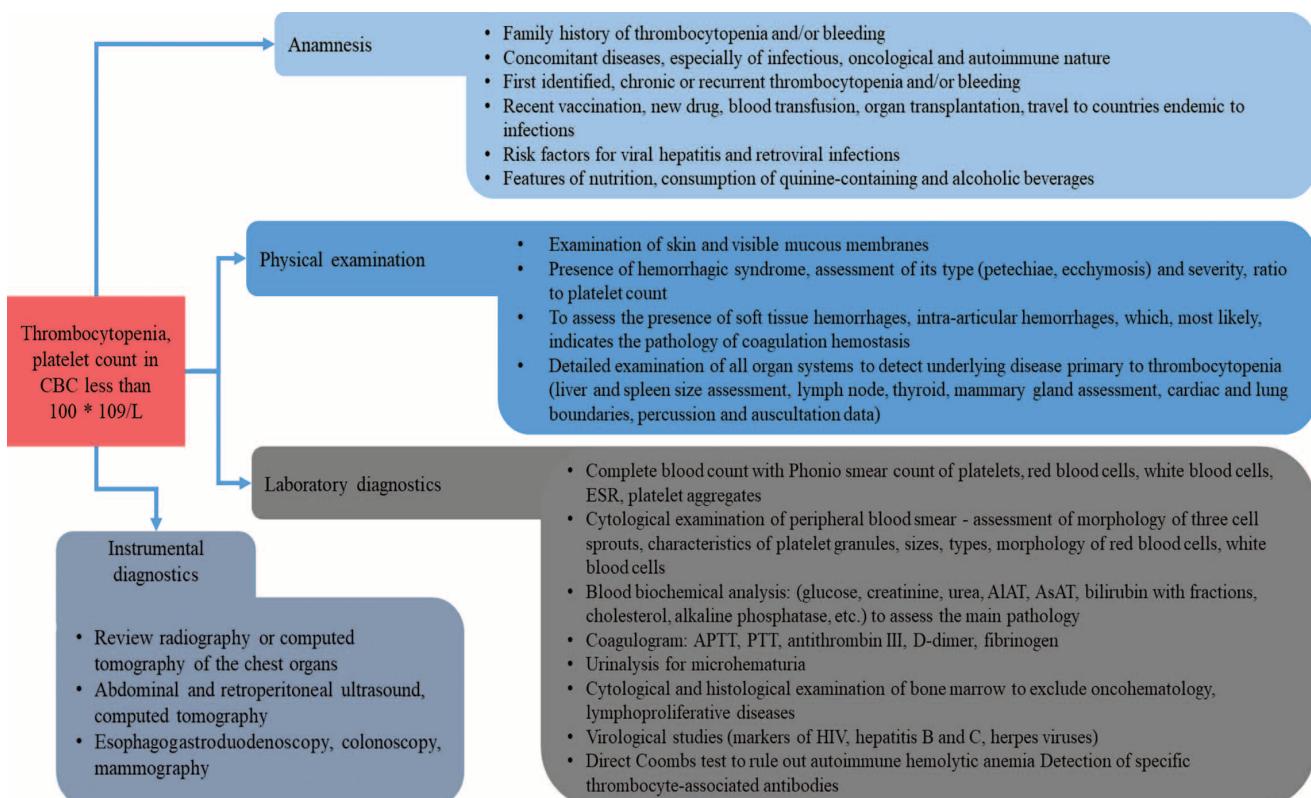


Figure 4. Physician tactics when thrombocytopenia is detected in a complete blood count

Note: CBC — complete blood count; ESR — erythrocyte sedimentation rate; ALAT — alanine aminotransferase; AsAT — asparagine aminotransferase; APTT — activated partial thromboplastin time; PTI — prothrombin index; HIV — human immunodeficiency virus

коронавирусной пневмонией), так и имевшейся в течение 9 месяцев после выздоровления 60-летнего пациента. У пациента весь период (9 месяцев) в крови сохранялись антитела к нуклеокапсиду и спайковому белку коронавируса, что позволило исследователям предположить связь ЭДТА с IgG и IgM к SARS-CoV2. Также допускается возможность развития феномена ЭДТА-псевдотромбоцитопении в результате сероконверсии во время масштабной вакцинации [6].

Таким образом, причины развития ЭДТА-зависимой ПТП у нашей пациентки могли быть различны, в том числе, неалкогольная жировая болезнь печени на фоне сахарного диабета или перенесенная коронавирусная инфекция.

В работе, посвященной связи ЭДТА-ассоциированной тромбоцитопении и генетической особенности — полиморфизма в гене рецептора тромбоцитов к фибриногену, показано отсутствие статистически значимых результатов о значении этого маркера из-за исследования ограниченной группы пациентов, что требует дальнейшего анализа. Авторы А.С. Поляков, Е.В. Гончарова сделали вывод, что обнаружение данного лабораторного феномена не должно рассматриваться как предиктор развития каких-либо заболеваний, но лица с выявленной псевдотромбоцитопенией данного генеза подлежат диспансерному наблюдению за показателями крови в динамике [2]. С другой стороны, данные авторов говорят о более высоком уровне смертности у пациентов, имеющих ЭДТА ПТП, а также о том, что данный феномен является независимым фактором риска развития онкологической патологии [10].

Интересное наблюдение описали М. Nagler с соавт., где показали, что у пациентов с ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопенией могут меняться гистограммы не только тромбоцитов, но и лейкоцитов. На клиническом примере пациентки с подозрением на острый лейкоз на фоне выраженной тромбоцитопении они показали активацию лимфоцитарных клеток в ответ на агрегацию тромбоцитов под действием ЭДТА. Автоматический анализатор может принимать скопления тромбоцитов за лейкоциты, что приводит к искажению данных общего анализа крови. Авторы призывают тщательно оценивать паттерны гистограмм лейкоцитов и тромбоцитов, что позволит установить ЭДТА-зависимую псевдотромбоцитопению и избежать ошибок в лечении [11].

Установить точный фактор развития заболевания на настоящий момент не представляется возможным, но целесообразен мониторинг за течением имеющихся хронических заболеваний — артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, а также динамический контроль за показателями крови.

Ниже приведена тактика врача при выявлении тромбоцитопении (рис. 4).

Заключение

Выявление низкого количества тромбоцитов в общем анализе крови требует проведения широкого дифференциально-диагностического поиска. Существует

большое количество патологий, которые сопровождаются истинной тромбоцитопенией. Лечебную тактику будет определять, в первую очередь, соответствие клинических проявлений полученным лабораторным данным, что является главным отличием истинной патологии от ложного феномена.

Представленный клинический случай демонстрирует актуальность проблемы выявления лабораторных феноменов в условиях амбулаторного звена.

Необходимо информировать практикующих врачей, а также сотрудников лабораторий о распространенности ложных диагностических феноменов и дальнейшей тактике при их обнаружении. Оценка уровня тромбоцитов при помощи гематологических анализаторов является достаточно быстрым и дешевым методом исследования, но в то же время требует применения антикоагулянта [12]. Если в лаборатории используется консервант-антикоагулянт ЭДТА, целесообразно информировать специалистов о возможном выявлении зависимой от него тромбоцитопении и дальнейшей тактике. При получении низкого количества тромбоцитов в гематологическом анализаторе необходимо осуществлять подсчет тромбоцитов в мазке крови по Фонио, что является эталонным и к тому же доступным методом для диагностики этого состояния.

Для подтверждения лабораторных феноменов крайне важным является междисциплинарное взаимодействие клиницистов и врачей лабораторной диагностики (а при их отсутствии — лаборантов), обсуждение спорных диагностических случаев и совместное принятие решений.

Кроме того, в представленном клиническом случае правильный диагностический поиск определялся корректным сбором жалоб, анамнеза и физикальным осмотром пациентки, что позволило бы избежать тактических ошибок. Лабораторные и инструментальные методы диагностики нередко выдают артефакты, которые не укладываются в клиническую картину и анамнез, поэтому всегда должны критически оцениваться лечащим врачом. У данной пациентки предполагался серьезный гематологический диагноз, что не могло не отразиться на качестве жизни, привести к повышенной тревожности и депрессии до верификации лабораторного феномена.

Учитывая современную доступность медицинской информации и возможностей самостоятельного обследования и интерпретации пациентами полученных результатов, от клиницистов требуется постоянное повышение знаний не только о распространенных патологиях, но и о редких состояниях, в том числе, лабораторных феноменах.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Ребровская М.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5166-758X>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Климовская А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2399-991X>): анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Ефремова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научная консультация, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Шаповал Н.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5642-3753>): обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Сигитова О.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>): обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научная консультация, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Rebrovskaya М.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5166-758X>): development of concept and design, analysis and interpretation of data, review of publications on the topic of the article, writing of the article text, approval of the final version of the article before submission for publication

Klimovskaya A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2399-991X>): analysis and interpretation of data, writing of the article text, approval of the final version of the article before submission for publication

Efremova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): analysis and interpretation of the data, review of publications on the topic of the article, writing of the article text, scientific consultation, approval of the final version of the article before submission for publication

Shapoval N.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5642-3753>): review of publications on the topic of the article, writing of the article text, approval of the final version of the article before submitting for publication

Sigitova O.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-245X>): review of publications on the subject of the article, writing of the article text, scientific consultation, approval of the final version of the article before submission for publication

Список литературы / References:

- Папаян К.А., Цветкова Т.Г., Андреева Э.Ф. и др. Значение своевременной диагностики ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении в клинической практике. FORCIPE. 2018; 1(1): 4-8. doi:616-097:616.151.5:612.12:615.273.5:616.15-07:616.155.294.
Papayan K.A., Tsvetkova T.G., Andreeva E.F. et al. Significance of timely diagnosis of EDTA-associated pseudotrombocytopenia in clinical practice. FORCIPE. 2018; 1(1): 4-8.
doi: 616-097:616.151.5:612.12:615.273. 5:616.15-07:616.155.294 [in Russian].
- Поляков А.С., Гончарова Е.В., Бологов С.Г. и др. Современное состояние проблемы ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении, значение в патогенезе полиморфизма в гене тромбоцитарного рецептора к фибриногену. Сборник трудов к 90-летию стernalной пункции. Гены и клетки. 2016; 11(3): 123-128.
Polyakov A.S., Goncharova E.V., Bologov S.G. et al. Current state of the problem of EDTA-associated pseudotrombocytopenia, meaning in pathogenesis of polymorphism in the fibrinogen platelet receptor gene. Collection of works on the 90th anniversary of sternal puncture. Genes and cells. 2016; 11(3): 123-128. [in Russian].
- Баженова Н.М. Агрегационная способность тромбоцитов у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне ожирения. Гастроэнтерология. 2018; 52(4): 216-221. doi:10.22141/2308-2097.52.4.2018.154141.
Bazhenova N.M. Aggregation capacity of platelets in hypertensive patients in combination with non-alcoholic fatty liver disease against the background of obesity. Gastroenterologia. 2018; 52(4): 216-221. doi: 10.22141/2308-2097.52.4.2018.154141 [in Russian].
- Shimasaki A., Kato T., Ozaki Y. Studies of platelet aggregation in six cases of EDTA-dependent pseudotrombocytopenia. The Japanese journal of clinical hematology. 1994 Jun; 35(6): 529-34. PMID: 8078186.
- Narasimha A., Kumar H., C. S. B. R. Prasad. Anticoagulant induced artefacts in peripheral blood smears. Indian journal of hematology and blood transfusion. 2008 Jun; 24(2): 43-8. doi: 10.1007/s12288-008-0027-6.
- Bereczki D., Nagy B., Kerenyi A. et al. EDTA-Induced Pseudotrombocytopenia up to 9 Months after Initial COVID-19 Infection Associated with Persistent Anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG Seropositivity. Laboratory medicine. American Society for Clinical Pathology. 2022 Mar 7; 53(2): 206-209. doi: 10.1093/labmed/lmba050.
- Trindade G., Pereira T.A., Caporali J. et al. EDTA-dependent pseudotrombocytopenia in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni: a clinical management alert. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2021 Oct 1; 115(10): 1168-1173. doi: 10.1093/trstmh/trab034.
- Berkman N., Michaeli Y., Or R. et al. EDTA-dependent pseudotrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. American journal of hematology. 1991 Mar; 36(3): 195-201. doi: 10.1002/ajh.2830360307.
- Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К. и др. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений. Онкогематология. 2017; 12(1):78-82. doi:10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87.
Melikeyan A.L., Pustovaya E.I., Egorova E.K. et al. Differential diagnosis of thrombocytopenia. Oncohematology. 2017; 12(1):78-82. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87 [in Russian].
- Ohashi-Fukuda N., Inokuchi R., Sato H. et al. Poorer prognosis with Ethylenediaminetetraacetic acid-dependent pseudotrombocytopenia: a single-center case-control study. Medicine. 2015; 94(15): e674. ISSN 0025-7974 DOI: 10.1097/MD.0000000000000674.
- Nagler, M., Keller, P., Siegrist, D. et al. A case of EDTA-dependent pseudotrombocytopenia: simple recognition of an underdiagnosed and misleading phenomenon. BioMed Central Clinical Pathology. 2014; 14(19): doi: 10.1186/1472-6890-14-19.
- Минникова А.И. Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2012; 3: 32-33. doi: 615.471.03:616.155.25-074.
Minnikova A.I. Analytical capabilities of hematological analyzers in platelet assessment (literature review). Clinical laboratory diagnostics. 2012; 3:32-33. doi: 615.471.03:616.155.25-074 [in Russian].