

Тромбоцитоз – диференційно-діагностична проблема у клінічній практиці

С.В. Видиборець

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шурика МОЗ України, м. Київ

У статті стисло викладені питання етіології, патогенезу, діагностики, диференційної діагностики та лікування тромбоцитозів.

Ключові слова: тромбоцитоз, есенціальна тромбоцитемія, тромбоцити, діагностика, диференційна діагностика, лікування.

Серед незрозумілих гіперцитозів – тромбоцитоз, як лабораторна ознака патологічного процесу, викликає певні труднощі як для встановлення причини, що його зумовила, так і в плані прогнозування подальшого перебігу. Тромбоцитоз, як симптом цілої низки захворювань та станів, потребує від лікаря не тільки диференційно-діагностичних навичок і вмінь, а й правильного оцінювання ризику виникнення тромботичних ускладнень. Клінічна практика свідчить, що кількість тромбоцитів у крові понад 400 000 в 1 мм^3 може бути проявом різних за походженням та патогенетичними механізмами розвитку захворювань [1, 3, 5, 6, 16].

Обізнаність лікарів установ практичної ланки охорони здоров'я із причинами, станами і захворюваннями, які можуть супроводжуватися збільшенням кількості тромбоцитів у периферійній крові понад нормальні значення, дозволяє не ускладнювати діагностичний пошук, утримуватися від низки додаткових, недоцільних, а часто і дорогих методів обстеження пацієнтів, консультацій у спеціалістів, скорочує терміни діагностичного пошуку та прискорює призначення повноцінного лікування. На сьогодні з'явилися чисельні дані щодо епідеміології, особливостей патогенезу, клінічних проявів, методів діагностики та лікування захворювань, що можуть супроводжуватися тромбоцитозом [2, 13, 15, 17, 18]. Розширення знань з даної проблеми свідчить про нагальну необхідність інформування широкого загалу лікарів щодо проблеми тромбоцитозів. Оскільки в науковій літературі останнім часом відсутні огляди, присвячені тромбоцитозам, а накопичений матеріал потребує систематизації та узагальнення, ми вирішили виконати дану роботу.

Під терміном «тромбоцитоз» розуміють вторинне, реактивне, симптоматичне збільшення кількості тромбоцитів, у той час як поняття «тромбоцитемія» стосується усіх первинних тромбоцитозів при мієлопроліферативних захворюваннях [1, 6, 13, 15, 18]. У здорової людини кількість тромбоцитів у периферійній крові в середньому складає 250000 ± 40000 в 1 мм^3 , при коливанні – від 18 000 до 340 000 в 1 мм^3 . За нормальних фізіологічних умов їхня кількість може коливатися залежно від фізичного навантаження, гормонального фону, споживання їжі, часу доби тощо. Наприклад, у жінок кількість тромбоцитів коливається залежно від фази менструального циклу, максимально знижуючись у перші дні менструального циклу (на 20–50%) [4, 9, 10].

Структура і функції тромбоцитів

Тромбоцити – це дископодібні клітинні фрагменти, що утворюються у кістковому мозку і потім потрапляють у периферійний кровообіг. Під час вивчення структури тромбоцитів за допомогою світлової мікроскопії, кров'яні пластинки вигля-

дають як без'ядерні цитоплазматичні фрагменти із середнім розміром 2,5 мікрона. Тромбоцити (кров'яні пластинки, бляшки Біццоцери) є форменими елементами крові, цитоплазматичним фрагментами мегакаріоцитів кісткового мозку [7, 8, 11, 14].

Тромбоцити формуються у цитоплазмі мегакаріоцитів, попередниками яких є мегакаріобласти і промегакаріоцити. На стадії мегакаріоциту клітина втрачає базofilію цитоплазми, набуває червонувато-бузкового забарвлення, і в ній з'являється виражена азурофільна зернистість (зернистість Шрідде). Тромбоцити відшнуровуються в синусоїдах кісткового мозку і потрапляють у кровотік. Утворення тромбоцитів продовжується доти, поки від мегакаріоциту не залишається ядро з вузьким вінчиком із новоутворених тромбоцитів. Після цього ядро руйнується з розпадом на окремі фрагменти. У периферійному кровотоці тромбоцити мають колоподібну форму з гладенькою поверхнею. Активовані тромбоцити мають зіркоподібні форми з ниткоподібними відгалуженнями – псевдоподіями. У тромбоциті виділяють чотири зони: глікокаликс (надмембранний прошарок), мембрану, гель-зону (матрикс) і зону органел. Тромбоцити містять 71% протеїнів, 12% ліпідів і 5,5% неорганічних решток [8, 11, 14].

Тромбоцити мають подвійну фосfolіпідну мембрану, в яку вмонтовані рецепторні глікопротеїни, що взаємодіють із стимуляторами адгезії і агрегації [4, 12, 14]. До мембрани тромбоцита прилягає глікокаликс – аморфний білковий прошарок, який має товщину 15–20 нм та містить ряд білків і факторів зсідання крові [11]. Останні вивільняються тромбоцитами у місцях зупинки кровотечі. Цитоплазматична мембрана тромбоцитів утворює чисельні канали, які проникають усередину, що робить тромбоцит схожим на губку [4, 8].

Із внутрішніх органел тромбоцитів у функціональному відношенні найважливішими є система мікротрубочок та гранулярний комплекс. Мікротрубочки містять білок, який схожий на актоміозин та здатний скорочуватись. Гранулярний комплекс забезпечує гемостатичну функцію тромбоцитів [8, 10, 14]. Серед гранул важливими є безбілкові гранули високої щільності, які містять АТФ, АДФ, катехоламіни, серотонін та інші речовини, необхідні для забезпечення гемостатичних ефектів та білкові альфа-гранули, до складу яких входять бета-тромбоглобулін, антигепариновий (IV пластинчатий) фактор, фактор Віллебранда, фібриноген, фактор V згортання, ростовий фактор тощо. При активації тромбоцитів уміст цих гранул вивільняється із клітин і відіграє важливу роль у процесі агрегації і утворення у пошкоджених судинах гемостатичного згустку.

При станах, що супроводжуються якісними дефектами тромбоцитів – тромбоцитопатіях, чисельні різновиди кровоточивості зумовлені відсутністю або порушенням реакції вивільнення вмісту гранул. Адгезивно-агрегаційна функція тромбоцитів значною мірою залежить від транспортування іонів кальцію у ці клітини, а також від утворення із мембранних фосfolіпідів арахідонової кислоти та циклічних похідних простагландинів. При цьому у тромбоцитах утворюється потужний стимулятор агрегації та ангіоспазму – тромбоксан А₂, в ендотеліальних клітинах – простагланлін.

При ушкодженні ендотелію, в ньому починають переважати процеси утворення тромбоксану. Дисбаланс співвідношення тромбоксан/простациклін різко посилює агрегацію тромбоцитів і стимулює вивільнення вмісту гранул.

Основними стимуляторами адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів є турбулентний рух крові у зоні ушкодження або стенозування судин, колаген, АДФ, адреналін, серотонін, тромбоксан А2. Головним кофактором адгезії тромбоцитів до субендотелія є фактор Віллебранда – глікопротеїн, що входить до складу комплексу фактора VIII. Існує ціла низка білків і пептидів плазми, які можуть бути кофакторами, або інгібіторами агрегації. Процеси агрегації перебігають за участю іонів кальцію та магнію. Тромбоцити беруть участь у всіх фазах гемостатичного процесу. Останніми досягненнями гемостазіології є виявлення окремих тромбоцитарних факторів, які чітко відрізняються за своїми функціями. На сьогодні достатньо добре вивченими є 11 ендогенних факторів тромбоцитів, які позначають арабськими цифрами на відміну від факторів плазми крові, які позначають римською нумерацією [6, 17].

Фактор 1 – прискорює утворення тромбіну із протромбіну, бере участь в утворенні протромбінази, вступаючи у взаємодію з фактором X плазми, фосфоліпідом та кальцієм. Фактор 1 є стабільним, знаходиться в неактивному стані. Для активізації необхідні сліди тромбіну.

Фактор 2 – акцелератор тромбіну, прискорює реакцію перетворення фібриногену у фібрин.

Фактор 3 – тромбоцитарний тромбопластин є ліпопротеїдом, який необхідний для ендогенного утворення протромбінази. Протромбіназа сприяє перетворенню протромбіну у тромбін. Активність фактора 3 проявляється тільки у разі зміни проникності мембран або ушкодженні тромбоцитів. Інтактні тромбоцити мають низьку тромбопластичну активність. Фактор 3 виділяється при агрегації тромбоцитів, причому агрегація і вивільнення фактора 3 ідуть паралельно, але незалежно один від одного. Процес утворення протромбінази за наявності фактора 3 тромбоцитів є доволі складним і здійснюється за участі іонів кальцію, факторів V, VIII, IX, X, XI та XII плазми крові.

У тромбоцитах останнім часом виявлені ще дві сполуки, які відрізняються від фактора 3, але за активністю наближаються до тканинного тромбопластину. Для проявів одного з них необхідним є фактор XII, а для іншого – фактор XI. Існує думка, що названі сполуки вступають у реакцію утворення протромбінази на більш ранніх етапах, ніж фактор 3 тромбоцитів.

Фактор 4 – антигепариновий, має виражені антигепаринові властивості. Антигепаринову активність мають не тільки ушкоджені, але й інтактні тромбоцити. Окрім здатності зв'язувати гепарин, фактор 4 тромбоцитів має антиплазміну дію, здатний різко збільшувати проникність судинної стінки. Вивільненню фактора 4 із тромбоцитів сприяє тромбін і частково фактор Хагемана. Фізіологічна роль антигепаринового фактора тромбоцитів до кінця не визначена. Не виключають, що фактор 4 разом із фібриногеном або продуктами його розщеплення відіграє роль посередника в агрегації тромбоцитів.

Фактор 5 – аглютинабельний, за властивостями подібний до фібриногену плазми, міститься як всередині, так і на поверхні тромбоцитів. Із тромбоцитів виділяють дві фракції фібриногену: адсорбовану (фібриноген із плазми) та таку, що екстрагується (інтратромбоцитарний фібриноген). Обміну між фібриногеном плазми та інтратромбоцитарним фібриногеном не існує. Останній стає надбанням тромбоцитів при їхньому відшнурованні від мегакаріоцитів. Фібриноген плазми адсорбується на поверхні тромбоцитів і впливає на стан проникності тромбоцитарних мембран. Схожість фактора 5 тромбоцитів із фібриногеном плазми полягає у тому, що обидва згортаються фібрином, але вони не ідентичні, відрізняються за будовою та

властивостями. Фактор 5 активно вивільняється із тромбоцитів під впливом тромбіну, бере участь в агрегації тромбоцитів і сприяє утворенню стійкого тромбу.

Фактор 6 – антифібринолітичний фактор (антиплазмін). Виділяють як адсорбований, так і власний ендогенний антиплазмін.

Фактор 7 – антитромбопластичний фактор, основна функція якого полягає у гальмуванні утворення активної протромбінази та перетворенні протромбіну в тромбін. За присутності гепарину антикоагулянтна дія антитромбопластичного фактора посилюється.

Фактор 8 – ретрактозим, забезпечує стягування країв рани, після зупинки кровотечі викликає ретракцію згустку крові. Для здійснення ретракції необхідна наявність фібриногену, іонів кальцію, глюкози та факторів тромбоцитів.

Фактор 9 – судинозвужувальний фактор (серотонін). Тромбоцити збагачуються серотоніном переважно під час проходження крові через судини травного тракту, де містяться клітини ентохромафінної системи, що є основними продуцентами серотоніну. Серотонін виділяється із тромбоцитів під час їхньої агрегації, у той самий час він сам є активним ініціатором їхньої агрегації. Серотонін має нейромодульовальну дію, змінює артеріальний тиск завдяки вазоактивним ефектам, нормалізує ретракцію кров'яного згустку при тромбоцитопеніях, є антагоністом гепарину, прискорює перехід фібриногену у фібрин, впливає на перебіг алергійних реакцій, проникливість біологічних мембран тощо.

Фактор 10 – фібринстабілізуєчий фактор, який за властивостями нагадує фактор XII, бере участь в утворенні щільного згустку крові.

Фактор 11 – фактором адгезії тромбоцитів (АДФ, аденозиндифосфат), який при екзоцитозі на поверхню тромбоцитів сприяє їхньому склеюванню між собою та адгезії тромбоцитів до ушкодженої стінки судини.

Крім наведених, тромбоцити містять й інші фактори, що беруть участь у процесах зсідання крові, але їх місце і роль остаточно не встановлені. На поверхні тромбоцитів можуть адсорбуватись різні плазмові фактори зсідання крові і фібринолізу – протромбін, тромбопластин, конвертин, плазміноген, фактори VIII, IX, X, XI, XII тощо. Названі вище речовини беруть участь в ущільненні і консолідації пластинчатого тромбу, утворюють плазматичну атмосферу тромбоцитів [3–5, 7, 10, 17].

Наведені вище дані свідчать про значущу роль тромбоцитів у процесах зсідання крові і зупинки кровотечі.

Основні методи лабораторного дослідження тромбоцитарної ланки компонента гемостазу:

1. Визначення кількості тромбоцитів у крові чи плазмі за допомогою звичайної чи фазово-контрастної мікроскопії.
2. Підрахунок тромбоцитарної формули.
3. Визначення індексу антиагрегаційної активності тромбоцитів.
4. Визначення адгезивної здатності (ретенції) тромбоцитів.
5. Дослідження агрегаційної активності тромбоцитів фотометричним методом.
6. Визначення активності факторів 3, 4 тромбоцитів.
7. Визначення ретракції кров'яного згустку.
8. Вивчення показників тромбоеластограми, коагулограми, фібринолізу в багатій або бідній тромбоцитами плазмі.

У повсякденній практиці для вивчення кількості тромбоцитів у крові чи плазмі застосовують їхній підрахунок у мазках за допомогою фазово-контрастного мікроскопування [4, 7, 14]. Мазки крові чи плазми готують без стабілізатора. Їх фіксують протягом 15 хв в абсолютному метиловому спирті і фарбують протягом 45 хв за Нохтом (5 частин розчину азуру II, 1 частина розчину еозину, 5 частин води). Розчини азуру II та еозину готують у розведенні 1:1000. Для вивчення тромбоцитів можливе фарбування мазків крові за Романовським–Гімзою.

У фарбованих мазках тромбоцити здорової людини зазвичай круглої або овальної форми з середнім розміром 2–4 мкм. У них добре видно центральну частину, що складається з 5–20 азурофільних гранул і периферійної гомогенної частини, яка має бузковий відтінок. У тромбоцитах можна розгледіти вакуолю і псевдоподії.

Структура тромбоцитів відображає ступінь їхньої зрілості. Розрізняють юні, зрілі і старі тромбоцити. У разі захворювань можуть з'являтися тромбоцити подразнення і дегенеративні форми [11, 12].

Юні форми тромбоцитів відрізняються від зрілих величиною (понад 4 мкм), вираженою базофілією периферійної частини та ніжною помірною азурофільною зернистістю. У здорових людей юні форми складають 0–0,8%. Зрілі форми – 90,3–95,1% від загальної кількості, мають округлу або овальну форму, рівні контури, діаметр 2–4 мкм, у них чітко простежується центральна гомогенна частина з добре вираженою червоно-фіолетовою зернистістю та блакитно-рожева або бузкова периферійна частина. Старі форми тромбоцитів виглядають зморщеними, діаметр їх менше 2 мкм, гранулярний апарат у них насиченого фіолетового кольору, займає всю центральну частину, периферійна частина вузька, світло-рожевого кольору. Тромбоцити подразнення є поліморфними, діаметром 7–9 мкм і навіть 12 мкм.

Дегенеративні форми тромбоцитів не містять зернистості і виглядають як блакитні пластинки або мають темно-фіолетову зернистість у вигляді уламків. Можуть зустрічатися і вакуолізовані форми.

Тромбоцитограма здорової людини представлена такими формами тромбоцитів: юні 0–0,8%, зрілі 90,3–95,1%, старі 2,2–5,6%, дегенеративні 0–0,2%, форми подразнення 0,8–2,3% [14]. Збільшення кількості юних форм, «помолодження», або зрушення тромбоцитарної формули вліво, спостерігають у разі підвищеної регенеративної функції кісткового мозку: гемолітичних кризах, посттрансфузійних ускладненнях, лейкозах, постгеморагічних станах, після спленектомії тощо. Велику кількість старих форм, «постаріння», або зрушення тромбоцитарної формули вправо, частіше спостерігають у хворих на пухлини та рак, спадкових та симптоматичних тромбастеніях, при цирозі печінки, отруєнні бензолом тощо. У хворих на мієлопроліферативні захворювання у периферійній крові поряд із формами подразнення виявляють тромбобласти – фрагменти ядер мегакаріоцитів, оточені цитоплазмою із тромбоцитами, що відшнуровуються. Тромбоцити великих розмірів (мегатромбоцити) властиві для синдрому вродженої тромбоцитопатії Бернара–Сульє, уродженої панмієлопатії з тромбоцитопатією Меза–Хегліна. Мікротромбоцитемія (діаметр менше 1,5 мкм) є властивою для синдрому Віскотта–Олдріджа [10]. Тривалість життя тромбоцитів у периферійній крові складає 7–10 днів. У периферійному кровообігу одночасно знаходяться близько 1,3 трильйона тромбоцитів (2/3 загальної кількості), 1/3 – секвеструється у селезінці.

Необхідно зазначити, що внаслідок спленоменгалії селезінковий пул тромбоцитів може збільшуватися і при вираженій спленоменгалії складати 85–90%. Щодня в кістковому мозку виробляється близько 200 бильйонів тромбоцитів. Процес повного дозрівання тромбоцитів у кістковому мозку від колонієутворювальної клітини – одиниці мегакаріоцита (КУО – Меґ) складає близько п'яти днів внаслідок проходження усіх стадій диференціювання (мегакаріобласт, мегакаріоцит, тромбоцит). Тромбоцити на поверхні можуть мати свої власні антигени. Тромбоцитарні антигени утворюють системи антигенів. Антигени тромбоцитів відіграють суттєву роль у забезпеченні гомеостазу. У патофізіології реакцій несумісності при переливанні тромбоцитів їм належить провідна роль [4, 17].

Таким чином, тромбоцити відповідають за судинно-тромбоцитарний гемостаз (первинний гемостаз). Тромбоцити виконують ангіотрофічну функцію, беручи участь у підтриманні

нормальної структури і функціонального стану ендотелію капілярів мікроциркуляторного ложа. Їм властиві адгезивно-агрегаційні реакції, завдяки чому в ушкоджених судинах забезпечується утворення первинного тромбоцитарного згустку. Вивільнення факторів, які містяться в тромбоцитах, насамперед, серотоніна, забезпечує підтримку спазму ушкоджених судин. Тромбоцити беруть участь і в коагуляційному гемостазі.

Симптоматичні тромбоцитоз виявляють при гострих і хронічних інфекційних та запальних процесах (сепсис, остеомієліт, пневмонія, туберкульоз тощо), системних захворюваннях сполучної тканини (ревматоїдний артрит, вузликовий перидартерит, системний червоний вовчак, ревматизм, склеродермія), захворюваннях травного тракту (хронічні гепатити, панкреатит, цироз печінки, неспецифічний виразковий коліт тощо) [16]. Тромбоцитоз може спостерігатися при залізодефіцитній анемії, яка зумовлена хронічними крововтратами, особливо після чергової кровотечі [7]. У разі призначення патогенетичного лікування тромбоцитоз спостерігають у хворих на вітамін-В₁₂-дефіцитну та фолієводефіцитну анемію, він носить транзиторний характер [4, 16].

Тромбоцитоз діагностують у хворих після спленектомії. Розвиток його у таких пацієнтів пояснюють відсутністю секвестраційної функції селезінки після її видалення. Реактивний тромбоцитоз, що супроводжує спленектомію, може сягати понад 1 млн в 1 мм³ і спостерігається від кількох тижнів до декількох місяців. Його поява в означеній ситуації створює реальну загрозу для виникнення тромбозів. Доцільним превентивним заходом профілактики тромботичних ускладнень у хворих після спленектомії є призначення протитромботичних та дезагрегаційних лікарських засобів [12].

Вторинні тромбоцитоз

виявляють також після масивного ушкодження тканин, при травмах і переломах кінцівок, у післяопераційний період, після пологів тощо [9, 13]. При цьому тромбоцитоз має помірно виражений характер, а його поява пояснюється посиленням тромбоцитопоезу. Внаслідок стимулювання тромбоцитопоезу у циркуляторному руслі виявляють переважно молоді форми тромбоцитів, спостерігають зрушення тромбоцитарної формули вліво, її помолодження. Природно, що молоді тромбоцити є функціонально активнішими і можуть реально зумовити виникнення тромботичних ускладнень [14].

Нерідко тромбоцитоз у крові є однією з перших лабораторних ознак пухлинних процесів [2, 16]. Найчастіше підвищенням кількості тромбоцитів супроводжуються мезотеліома плеври, карцинома печінки, рак легень, нирки, яєчників, кишечника тощо. Виявлення тромбоцитозу у хворих на затяжні пневмонії, неуточнені захворювання у поєднанні з плевральними або абдомінальними випотіваннями, іктеричністю повинно спрямовувати лікаря на онкологічний діагностичний пошук. При фізикальному обстеженні таких пацієнтів необхідно звертати увагу на наявність таких симптомів, як гіпертрофічна остеоартропатія кінцевих фаланг («барабани палички», «годинникові скельця»), мігруючі тромбофлебіти, зміни шкіри, міастенічний синдром. Наведені вище синдроми та симптоми можуть бути паранеопластичними проявами пухлин різної локалізації [6]. Іноді виявлення стійкого тромбоцитозу у пацієнта з симптомокомплексом дерматоміозиту дозволяє у разі спрямованих досліджень діагностувати пухлини певної локалізації. Механізм виникнення тромбоцитозу при пухлинах полягає у надмірній продукції інтерлейкінів (ІЛ), зокрема ІЛ-1, ІЛ-6, фактора некрозу пухлин, які здатні стимулювати тромбоцитопоез [2, 6, 15, 17].

Як лабораторна ознака тромбоцитоз може спостерігатися у хворих із наступними клінічними синдромами: Бехчета (Behcet), Бороша-Корані (Boros-Koranyi), Ледерера-Брілла (Lederer-Brill), Револя (Revol), Крона (Crohn) тощо [12, 13].

Таким чином, вторинний тромбоцитоз є проявом пато-

логічних процесів і станів, за яких не уражуються гемопоетичні стовбурові клітини та регуляторні механізми тромбоцитопоезу.

Есенціальна тромбоцитемія (ЕТ) – первинна тромбоцитемія, ідіопатична тромбоцитемія, хронічний мегакаріоцитарний лейкоз, геморагічна тромбоцитемія. Це хронічне клональне мієлопроліферативне захворювання з переважанням проліферації мегакаріоцитів і посиленням утворенням тромбоцитів (понад $400,0 \times 10^9/\text{л}$). Для цього захворювання властивим є порівняно доброякісний перебіг у випадках, коли не виникають тромботичні ускладнення. Поширеність ЕТ – близько 1:400 000, пік захворюваності припадає на вік 50–60 років. ЕТ зустрічається в осіб молодого віку, описані випадки захворювання у дітей. Жінки хворіють частіше порівняно із чоловіками (2,9:1). Відомі випадки сімейного захворювання на ЕТ у декількох поколіннях [1, 18].

Етіологія та патогенез ЕТ

Про клональну неопластичну природу ЕТ отримано докази під час вивчення типів глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) у гетерозиготних за означеним ферментом жінок-мулаток, а дещо пізніше – за методом рестрикції фрагменту довгого полімеру гена Х-хромосоми. Виявлення В-типу Г-6-ФДГ не тільки у тромбоцитах, але і в гранулоцитах, еритроцитах та В-лімфоцитах є свідченням uszkodження системи кровотворення на рівні стовбурових клітин, що також є властивим для інших хронічних клональних мієлопроліферативних захворювань. Може паралельно виявлятися клон нормальних клітин гемопоезу. Патогенетично захворювання супроводжується посиленою продукцією тромбоцитів у кістковому мозку, що асоціюється із такими морфологічними ознаками як збільшення кількості, розмірів і поліплоїдності ядер мегакаріоцитів. При цьому, як правило, не змінюється тривалість їхньої життєздатності. Експериментально доведено, що у мегакаріоцитарних попередників спостерігається підвищена чутливість до цитокінів, зокрема до інтерлейкіну-3. У разі культуральних досліджень додавання до середовищ цитокінів спричинює посилений ріст мегакаріоцитарних колоній [12].

Клініка

Захворювання на ЕТ характеризується тривалим періодом відсутності клінічних проявів. Вважається, що безсимптомний перебіг ЕТ спостерігають у 30% пацієнтів. Серед неспецифічних ознак ЕТ слід назвати незначне збільшення селезінки у 50–60% хворих, що виникає не внаслідок виникнення екстрамедулярних вогнищ гемопоезу як при інших хронічних мієлопроліферативних захворюваннях, а внаслідок депонування надлишку тромбоцитів. У 20–30% пацієнтів може виявлятися гепатомегалія та інші властиві для хронічних мієлопроліферативних захворювань симптоми: втомлюваність, субфебрилітет, пітливість, схуднення, свербіж шкіри, особливо після водних процедур, еритромелалгія тощо. На стадії виражених клінічних проявів властиві мікроциркуляторні розлади, тромбоемболічні ускладнення та кровотечі [6, 13, 15].

Мікроциркуляторні розлади:

- еритромелалгія;
- напади стенокардії;
- ішемічні розлади мозкового кровотоку;
- нестійкі порушення зору та слуху;
- ішемічний біль з боку органів черевної порожнини;
- психоемоційні розлади.

Тромботичні ускладнення:

- тромбози артеріальних судин, зокрема коронарних судин серця, артерій головного мозку, підключичних, ниркових, селезінки, мезентеріальних тощо;
- хронічні та гострі тромбози венозних судин, зокрема печінки (синдром Бадда–Кіарі), системи воротної вени, кінцівок, сітківки тощо.

Геморагічні прояви при ЕТ зумовлені тромбоцитопатією та змінами ендотелію судин внаслідок дисциркуляторної ішемії. Геморагічні ускладнення є характерними для пацієнтів із високими цифрами тромбоцитів у периферійній крові.

Часто ЕТ маніфестує кровотечею з органів травного тракту, носовими кровотечами, інсультами, кровотечами після екстракції зубів і в післяопераційний період, гемартрозом, геморагічним тощо [10, 13, 17, 18].

Картина периферійної крові при ЕТ характеризується стабільним тромбоцитозом, який може поєднуватися з помірно вираженим нейтрофілічним лейкоцитозом. Іноді спостерігають збільшення кількості еозинофілів і базофілів. ЕТ супроводжується ознаками активації тромбоцитів: спостерігається збільшення спонтанної агрегації тромбоцитів, агрегати тромбоцитів виявляють у простому мазку крові, підвищенням секреції δ -тромбоглобуліну і тромбоксану із сечею. Відбуваються зміни тромбоцитів, що свідчать про функціональну неповноцінність (тромбоцитопатія): зменшується їхня чутливість до епінефрину, змінюється кількість рецепторів до простагландину D_2 , зменшується кількість α - та β -гранул тощо, структурні зміни кров'яних пластинок. На сьогодні встановлено, що геморагічні прояви при ЕТ зумовлені зниженням функціональної активності тромбоцитів завдяки дефіциту в них α - та β -гранул та зменшення кількості адреналінових рецепторів, а також дефектному розподіленню фактора Вільбранда [13, 15].

При цитогенетичному дослідженні у 5% хворих на ЕТ виявляли хромосомні аномалії типу 1q-, 1q+, 20q-, 21q. Специфічних маркерних цитогенетичних порушень на сьогодні не виявлено.

Диференційна діагностика

На підставі лабораторного виявлення кількості тромбоцитів понад $400,0 \times 10^9/\text{л}$ підозрюють ЕТ. Насамперед, проводять диференційну діагностику із справжньою поліцитемією, ідіопатичним мієлофіброзом. При ЕТ допускається наявність колагенового мієлофіброзу, якщо він займає не більше 1/3 зрізу за умови нормальних розмірів селезінки та нормальних значень лейкоцитарної формули. У периферійній крові мають бути відсутні властиві для ідіопатичного мієлофіброзу нормобластемія та морфологічні зміни в еритроцитах.

Диференційно-діагностичне значення має ступінь і причини збільшення селезінки. Для ЕТ властивим є незначне збільшення селезінки, що зумовлене підвищеною секвестрацією і депонуванням тромбоцитів, у той час як для інших хронічних мієлопроліферативних захворювань характерно значне збільшення селезінки внаслідок мієлоїдної метаблазії. В останньому випадку воно поєднується із збільшенням печінки.

Тромбоцитоз є властивим і для хронічного мієлолейкозу, але клініко-гематологічні параметри при останньому є суттєво іншими, порівняно із ЕТ. У разі необхідності додатково проводять цитогенетичні дослідження.

Тромбоцитоз спостерігають також у деяких варіантів мієлодиспластичного синдрому. Але поєднання його із рефрактерною анемією не властиве для ЕТ.

При проведенні диференційної діагностики ЕТ і вторинних тромбоцитозів застосовують трепанобіопсію здухвинної кістки і культуральні методи дослідження, вивчають вміст ІЛ у біосубстратах (підвищення ІЛ-6 є властивим для реактивного тромбоцитозу при пухлинах).

У разі неможливості верифікації діагнозу, хворого беруть під диспансерний нагляд, проводять повторні дослідження та оцінюють динаміку клінічних змін.

Лікування ЕТ

Для досягнення циторедукції тромбоцитарного паростка кровотворення застосовують препарати α -інтерферону [13,

15, 19]. Показаннями для призначення циторедуктивних засобів є верифікований діагноз ЕТ і кількість тромбоцитів понад $1500,0 \times 10^9/\text{л}$. Схема лікування залежить від клініко-гематологічної картини. За повну ремісію при ЕТ вважають стабілізацію кількості тромбоцитів менше $400,0 \times 10^9/\text{л}$ у межах нормальних значень, а за часткову – досягнення їхнього рівня у межах $600,0-400,0 \times 10^9/\text{л}$. Потім хворих переводять на постійну підтримуючу терапію під контролем картини периферійної крові.

Одночасно із зменшенням кількості тромбоцитів препарати α -інтерферону усувають ознаки їхньої активації, що має суттєве значення для запобігання тромботичних ускладнень. Ускладнення α -інтерферон-терапії: зменшення маси тіла у пацієнтів, нейротоксичні ефекти і психічні розлади – депресії і галюцинації; масивна зворотня тригліцеридемія. Циторедуктивна ефективність α -інтерферону при ЕТ на сьогодні є очевидною, хоча не відомо, чи здатний даний засіб запобігати вторинному мієлофіброзу при даному захворюванні.

Новим напрямком у лікуванні ЕТ стала клінічна апробація у США два десятиліття тому препарату анагрелід. Даний засіб містить гуанозин, який порушує утворення тромбоцитів. Він не є цитостатиком, не впливає на синтез ДНК і на інші паростки кровотворення. Отримані клінічні результати довели ефективність та перспективність даного засобу при лікуванні ЕТ. У поєднанні з означеними засобами можливо застосування тромбоцитаферезу, особливо за наявності геморагічних проявів.

Тромбоцитоз – дифференціально-диагностическая проблема в клинической практике С.В. Выдыборец

В статье кратко изложены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения тромбоцитозов.
Ключевые слова: тромбоцитоз, эссенциальная тромбоцитемия, тромбоциты, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение.

Для профілактики тромботичних ускладнень за відсутності протипоказань призначають ацетилсаліцилову кислоту по 0,1–0,3 г/добу. Рідше застосовують трентал, курантил, агапурин, тіклопідин тощо.

ЕТ і вагітність

ЕТ іноді діагностують у вагітних, і тоді цілком актуальним є питання прогнозу виношування вагітності, перебігу пологів та народження здорової дитини. Є дані, що свідчать про однакову частоту викиднів у популяції та за наявності захворювання на ЕТ, коли вагітні протягом виношування плода застосовували ацетилсаліцилову кислоту як дезагрегант по 100 мг/добу [15]. За іншими даними, позитивні наслідки виношування вагітності при ЕТ мали місце лише у 57% випадків, а передчасні пологи та викидні – у 43%. Частіше вони виникали у I триместрі вагітності (36%) внаслідок тромбозів судин плаценти. Volkova M.A. (2007) також дотримується думки про ефективність профілактичного призначення ацетилсаліцилової кислоти. Zvetajeva N.V. та співавторами наводяться випадки успішного перебігу вагітності у пацієнтки з ЕТ за призначення препаратів α -інтерферону [19].

Прогноз

Як і інші хронічні мієлопроліферативні захворювання, перебіг ЕТ може завершитися вторинним мієлофіброзом із мієлоїдною метаплазією селезінки, мієлодисплазією або трансформацією у гострий лейкоз. Відомостей про частоту гематологічних наслідків у нелікованих пацієнтів ми не зустріли.

Thrombocytosis as a differential diagnostic problem in clinical practice S.V. Vydobrets

The modern sights on etiology, pathogeneses, diagnosis, differential diagnosis and treatment of the thrombocytosis are described.
Key words: thrombocytosis, essential thrombocythemia, thrombocytes, differential diagnosis, treatment.

Сведения об авторе

Выдыборец Станислав Владимирович – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-65

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Bajdurin S.A., Gaidukova S.M., Vydobrets S.V. (2002) Essenzial'na (per-vynna) trombozytemija. Gematologija I perelyvanja krvi, vol 31, pp. 154–159.
- Casciato D.A. (ed.) (2004) Manual of clinical oncology. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokio: Lippincott Williams & Wilkins A Wolters Kluwer Company. – 1039 p.
- Dement'eva I.I., Charnaja M.A., Morozov Yu.A. (2011) Patologija sistemu gemostaza; rukovodstvo. Moskva: izdatel'stvo «GEOTAR-Medija», 288 p.
- Gaidukova S.M., Vydobrets S.V., Bajdurin S.A., Glushko N.L., Popovich Yu.Yu. (2002) Suchasni ujavlennja pro trombozytarnu lanku gemostazu, strukturu ta funkzii trombozytiv. Gematologija i perelyvanja krvi, vol 31, pp. 8–13.
- George J.N. (2000) Platelets. Lancet, vol. 355, pp. 1531–1539.
- Guseva S.A., Bessmel'zev S.S., Shilova E.R., Goncharov Ya.P. (2014) Sindromnaja diagnostika gematologicheskikh zabojevanij. Kyiv: Logos, 432 p.
- Kamyshnikov V.S. (ed.) (2011) Gemostaziologija v klinicheskoy praktike: uchebnoje posobie. Minsk: Adukazija i vyhavanije, 320 p.
- Korkushko O.V., Lishnevskaja V.Yu. (2011) Trombozyty: fiziologija, morfologija, vozrastnye i patologicheskie osobennosti, antitrombozytarnaja terapija. Kyiv: Medkniga, 240 p.
- Makazarija A.D., Bizadze V.O., Akin'shina S.V. (2007) Trombozy i tromboembolii v akushers'ko-ginekologicheskoy klinike: molekularno-geneticheskije mehanizmy i strategija profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhenij: rukovodstvo dlja vrachej. Moskva: OOO «Medizinskoje informazionnoje agenstvo», 1064 p.
- Mazurov A.V. (2011) Fiziologija i patologija trombozytiv. Moskva: Littera, 480 p.
- Michelson A.D. (2000) Flow cytometry analysis of platelets. Vox Sang, vol. 78, suppl. 2, pp. 137–142.
- Michelson A.D. (ed.) (2007) Platelets, second edition. Amsterdam, Boston, Heidelberg et al.: Academic Press, Elsevier Inc., 1458 p.
- Rukavitsyn O.A. (ed.) (2015) Gematologija: nazional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media, 776 p.
- Sergienko L.I. (2015) Osobennosti laboratornyh metodov podscheta trombozytiv [Features of platelet count laboratory methods]. Laboratornaja diagnostika. Vostochnaja Evropa, no. 2 (14), pp. 119–125.
- Volkova M.A. (Ed.) (2007) Clinical oncohematology. A manual for the physician. 2nd edition, updated. Moskva: Meditsina Publishers, 1120 p.
- Vydobrets S.V., Gaidukova S.M., Bajdurin S.A. (2002) Trombozytozy. Gematologija I perelyvanja krvi, vol 31, pp. 167–171.
- Vydobrets S.V., Moroz G.I., Gaidukova S.M., Sergienko O.V., Popovich Yu.Yu. (2012) Osnovy klinichnoji gemostaziologii [Basic of clinical Hemostasiology]/ Kyiv: NMAPO imeni P.L. Shupika, 192 p.
- Vygovs'ka Ja.I., Buzherak N.F., Mazurok A.A., Shevchenko L.V., Djakiv G.L., Vojziz'kyj Yu.V. (2008) Osobennosti perebigu esenzial'noi trombozytemii. Gematologija i perelyvanja krvi, vol 34, part 1, pp. 75–79.
- Zvetajeva N.V., Sokolova M.A., Semenova E.A., Lopuhin V.O., Turkina A.G., Vasil'ev S.A., Orel E.B., Horoshko N.D. (2004) Blagopoluchnoje razshenije beremennosti pri esenzial'noj trombozytemii, lechennoj alpha-interferonom (Intron A). Problemy gematologii i perelyvanja krvi, no. 4, p. 49.

Статья поступила в редакцию 31.01.17