

1.2 Etiology, pathogenesis, diagnosis, differential diagnosis and treatment of the thrombocytosis

Вступ. Актуальною проблемою для клінічної практики є встановлення причини підвищення кількості тромбоцитів у периферичній крові. Серед незрозумілих гіперцитозів тромбоцитоз, як лабораторна ознака патологічного процесу, викликає певні труднощі для встановлення причини, що їх обумовила, а також та в плані прогнозування подальшого перебігу захворювань. Тромбоцитоз, як симптом цілого ряду захворювань та станів, потребує від лікаря не тільки диференційно-діагностичних навичок і вмінь, а і правильної оцінки ризику виникнення тромботичних ускладнень. Клінічна практика показує, що кількість тромбоцитів у крові понад 400 000 в 1 мм³ може бути проявом різних за походженням та патогенетичними механізмами розвитку захворювань [15]. Обізнаність лікарів установ практичної ланки охорони здоров'я із причинами, станами і захворюваннями, які можуть супроводжуватися збільшенням кількості тромбоцитів у периферичній крові понад нормальні значення, дозволяє не ускладнювати діагностичний пошук, утримуватися від ряду додаткових, недоцільних, а часто і дорогих методів обстеження хворих, консультацій у спеціалістів, скорочує терміни діагностичного пошуку та прискорює призначення повноцінного лікування причини, що обумовила тромбоцитоз. У останні роки з'явилися чисельні дані щодо епідеміології, особливостей патогенезу, клінічних проявів, методів діагностики та лікування захворювань, які можуть супроводжуватися тромбоцитозом [16]. Розширення знань з даної проблеми диктує нагальну необхідність інформування широкого загалу лікарів щодо тромбоцитозів. Оскільки у науковій літературі відсутні огляди присвячені тромбоцитозам, а накопичений останнім часом матеріал потребує систематизації та узагальнення, ми вирішили виконати дану роботу.

Структура і функції тромбоцитів. Тромбоцити - це дископодібні клітинні фрагменти, які утворюються в кістковому мозку і потім поступають в периферичний кровотік. У здорової людини вміст тромбоцитів в периферичній

крові, в середньому, складає (250000 ± 40000) в 1 мм^3 , при коливанні від 180000 за 340000 в 1 мм^3 . За нормальних фізіологічних умов кількість тромбоцитів в крові може коливатись залежно від фізичного навантаження, гормонального фону, вживання їжі, часу доби, тощо. Наприклад, у жінок кількість тромбоцитів коливається залежно від фази менструального циклу, максимально знижуючись в перші дні місячних (на 20 - 50 %). При рівні тромбоцитів нижче норми може спостерігатись кровоточивість.

При вивченні структури тромбоцитів за допомогою світлової мікроскопії, кров'яні пластинки виглядають як безядерні цитоплазматичні фрагменти із середнім розміром 2,5 мікрона. Тромбоцити (кров'яні пластинки, бляшки Біццоцери) є форменими елементами крові, які уявляють із себе цитоплазматичні фрагменти мегакаріоцитів кісткового мозку [16].

Тромбоцити формуються в цитоплазмі мегакаріоцитів, попередниками яких є мегакаріобласти і промегакаріоцити. На стадії мегакаріоцита клітина втрачає базofilію цитоплазми, набуває червонувато - бузкового забарвлення і в ній з'являється виразна азурофільна зернистість (зернистість Шрідде). Тромбоцити відшнуровуються в синусоїдах кісткового мозку і потрапляють в кровотік. Утворення тромбоцитів продовжується до тих пір, поки від мегакаріоцита не залишається ядро з вузьким вінчиком із новоутворених тромбоцитів. Після цього ядро руйнується з розпадом на окремі фрагменти. В периферичному кровотоці тромбоцити мають колоподібну форму з гладенькою поверхнею. Активовані тромбоцити представлені зіркоподібними формами з ниткоподібними відгалуженнями - псевдоподіями. В тромбоциті виділяють чотири зони: глікокаликс (надмембранний прошарок), мембрану, гель-зону (матрикс) і зону органел. Тромбоцити містять 71% протеїнів, 12% ліпоїдів і 5,5% неорганічних решток.

Тромбоцити мають подвійну фосфоліпідну мембрану, в яку вмонтовані рецепторні глікопротеїни, що взаємодіють із стимуляторами адгезії і агрегації [15, 17]. До мембрани тромбоцита прилягає глікокаликс - аморфний білковий прошарок, який має товщину 15-20 нм та містить ряд білків і факторів згортання

крові [16]. Останні вивільнюються тромбоцитами в місцях зупинки кровотечі. Цитоплазматична мембрана тромбоцитів утворює чисельні канали, які проникають всередину, що робить тромбоцит схожим на губку. Із внутрішніх органел тромбоцитів в функціональному відношенні найважливішими є система мікротрубочок та гранулярний комплекс. Мікротрубочки містять білок, що схожий на актоміозин та здатний скорочуватись. Гранулярний комплекс забезпечує гемостатичну функцію тромбоцитів. Серед гранул важливими є безбілкові гранули високої щільності, які містять АТФ, АДФ, катехоламіни, серотонін і інші речовини, необхідні для забезпечення гемостатичних ефектів та білкові альфа - гранули, до складу яких входять бета - тромбoglobulin, антигепариновий (IV пластинчатий) фактор, фактор Віллебранда, фібриноген, фактор V згортання, ростовий фактор, тощо. При активації тромбоцитів вміст цих гранул вивільняється із клітин і відіграє важливу роль в процесі агрегації і утворення в пошкоджених судинах гемостатичного згустка. За станів, що супроводжуються якісними дефектами тромбоцитів - тромбоцитопатіях, чисельні різновиди кровоточивості обумовлені відсутністю або порушенням реакції вивільнення вмісту гранул. Адгезивно-агрегаційна функція тромбоцитів в значній мірі залежить від транспортування іонів кальцію в ці клітини, а також від утворення із мембранних фосфоліпідів арахідонової кислоти та циклічних похідних простагландинів. При цьому в тромбоцитах, утворюється потужний стимулятор агрегації та ангіоспазму - тромбоксан A₂, а в ендотеліальних клітинах - простациклін. При ушкодженні ендотелію, в ньому починають переважати процеси утворення тромбосану. Дисбаланс співвідношення тромбоксан/простациклін різко посилює агрегацію тромбоцитів і стимулює вивільнення вмісту гранул. Основними стимуляторами адгезивно - агрегаційної функції тромбоцитів є турбулентний рух крові в зоні ушкодження або стенозування судин, колаген, АДФ, адреналін, серотонін, тромбоксан A₂. Головним кофактором адгезії тромбоцитів до субендотеліа є фактор Віллебранда - глікопротеїн, що входить до складу комплексу фактора VIII. Існують цілий ряд білків і пептидів плазми, які можуть бути кофакторами, або, навпаки

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 є достатньо добре вивченими є 11 ендогенних факторів тромбоцитів, які позначають арабськими цифрами на відміну від факторів плазми крові, які позначають римською нумерацією.

Фактор 1 тромбоцитів прискорює утворення тромбіну із протромбіна, приймає 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 тромбіна.

Фактор 2 - акцелератор тромбіна - прискорює реакцію перетворення фібриногена в фібрин.

Фактор 3 тромбоцитів - тромбоцитарний тромбопластін є ліпопротеїдом, який необхідний для ендогенного утворення протромбінази. Протромбіназа сприяє перетворенню протромбіна в тромбін. Активність фактора 3 проявляється тільки при зміні проникливості 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 участю іонів кальцію, факторів V, VIII, IX, X, XI та XII плазми крові.

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

Фактор 4 - антигепариновий має виразні антигепаринові властивості. Антигепаринову активність мають не тільки ушкоджені, але і інтактні тромбоцити. Окрім здатності зв'язувати гепарин, фактор 4 тромбоцитів має

антиплазмінну дію, здатний різко збільшувати проникливість судинної стінки. Вивільненню фактора 4 із тромбоцитів сприяє тромбін і, частково, фактор Хагемана. Фізіологічна роль антигепаринового фактора тромбоцитів до кінця не є визначеною. Не виключають, що фактор 4 разом з фібриногеном або продуктами його розщеплення відіграє роль посередника в агрегації тромбоцитів.

Фактор 5 - аглютинабельний - за властивостями подібний до фібриногена плазми, міститься як всередині так і на поверхні тромбоцитів. Із тромбоцитів виділяють дві фракції фібриногена: адсорбовану (фібриноген із плазми) та таку, що екстрагується (інтратромбоцитарний фібриноген). Обміну між фібриногеном плазми та інтратромбоцитарним фібриногеном не існує. Останній стає надбанням тромбоцитів при їх відшнуруванні від мегакаріоцитів. Фібриноген плазми адсорбується на поверхні тромбоцитів і має вплив на стан проникливості тромбоцитарних мембран. Схожість фактора 5 тромбоцитів із фібриногеном плазми полягає в тому, що обидва згортаються фібрином, але вони не є ідентичними, відрізняються за будовою та властивостями. Фактор 5 активно вивільняється із тромбоцитів під впливом тромбіна, приймає участь в агрегації тромбоцитів і сприяє утворенню стійкого тромба.

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

Фактор 7 тромбоцитів - антитромбопластичний фактор, основна функція якого полягає у гальмуванні утворення активної протромбінази, та перетворенні протромбіна в тромбін. За присутності гепарина антикоагулянтна дія антитромбопластичного фактора посилюється.

Фактор 8 - ретрактозим, фактор який забезпечує стягування країв рани, після зупинки кровотечі викликає ретракцію згустка крові. Для здійснення ретракції необхідна наявність фібриногена, іонів кальцію, глюкози та факторів тромбоцитів.

Фактор 9 тромбоцитів - серотонін, є судиннозвужуючим фактором. Тромбоцити збагачуються серотоніном, в основному, при проходженні крові

через судини травного тракту, де містяться клітини ентерохромафінної системи, що є основними продуцентами серотоніну. Серотонін виділяється із тромбоцитів під час їх агрегації, в той же час він сам є активним ініціатором їх агрегації. Серотонін має нейромодуючу дію, змінює артеріальний тиск завдяки вазоактивним ефектам, нормалізує ретракцію кров'яного згустка при тромбоцитопеніях, є антагоністом гепарину, прискорює перехід фібриногена в фібрин, впливає на перебіг алергічних реакцій, проникливість біологічних мембран, тощо [17].

Фактор 10 тромбоцитів - фібринстабілізуючий фактор, який за властивостями нагадує фактор XII, приймає участь в утворенні щільного згустка крові.

Фактор 12 є фактором адгезії тромбоцитів (АДФ, аденозиндифосфат), який при екзоцитозі на поверхню тромбоцитів сприяє їх склеюванню між собою та адгезії тромбоцитів до ушкодженої стінки судини.

Крім наведених, тромбоцити містять і інші фактори, які приймають участь у процесах згортання крові, але місце і роль їх до кінця не встановлені. На поверхні тромбоцитів можуть адсорбуватись різні плазменні фактори згортання крові і фібринолізу - протромбін, тромбопластин, конвертин, плазміноген, фактори VIII, IX, X, XI, XII, тощо. Названі речовини беруть участь в ущільненні і консолідації пластиночного тромба, утворюють плазматичну атмосферу тромбоцитів.

Наведені дані свідчать про значущу роль тромбоцитів у процесах згортання крові і зупинки кровотечі. Основні методи лабораторного дослідження тромбоцитарної ланки компоненту гемостазу є наступні:

1. Визначення кількості тромбоцитів в крові чи плазмі за допомогою звичайної чи фазово-контрастної мікроскопії.
2. Підрахунок тромбоцитарної формули.
3. Визначення індекса 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 згустка.

8. Вивчення показників тромбоеластограми, коагулограми, фібринолізу в багатій або бідній тромбоцитами плазмі.

В повсякденній практиці для вивчення кількості тромбоцитів у крові чи плазмі застосовують їх підрахування в мазках за допомогою фазово-контрастного мікроскопування. Мазки крові чи плазми готують без стабілізатора. Їх фіксують впродовж 15 хв. в абсолютному метиловому спирті і фарбують на протязі 45 хв. за Нохтом (5 частин розчину азура II, I частина розчину еозіна, 5 частин води). Розчини азура II та еозіна готуються в розведенні 1:1000. Для вивчення тромбоцитів можливе фарбування мазків крові за Романовським Гімзі.

В фарбованих мазках тромбоцити здорової людини, за звичай, круглої або овальної форми, з середнім розміром 2-4 мкм. В них добре видно центральну частину, що складається із 5-20 азурофільних гранул і периферичної гомогенної частини, яка має бузковий відтінок. В тромбоцитах можна розгледіти вакуолі і псевдоподії.

Структура тромбоцитів відображує ступінь їх зрілості. Розрізняють юні, зрілі і старі тромбоцити. При захворюваннях можуть з'являтися тромбоцити подразнення і дегенеративні форми [16].

Юні форми тромбоцитів відрізняються від зрілих - величиною (понад 4 мкм), виразною базофілією периферичної частини та ніжною помірною азурофільною зернистістю. У здорових людей юні форми зустрічаються в кількостях, що складають 0-0,8%. Зрілі форми, зустрічаються у кількості 90,3-95,1% від загальної кількості, мають округлу або овальну форму, рівні контури, діаметр 2-4 мкм, в них чітко прослідковується центральна гомогенна частина з добре виразною червоно-фіолетовою зернистістю та блакитно-рожева або бузкова периферична частина. Старі форми тромбоцитів виглядають як

зморщені, діаметр їх менше 2 мкм, гранулярний апарат у них насиченого фіолетового кольору, займає всю центральну частину, периферична частина вузька, світло - рожевого кольору. Тромбоцити подразнення є поліморфними, діаметр їх великий 7-9 і навіть 12 мкм.

Дегенеративні форми тромбоцитів не містять зернистості і виглядають як блакитні пластинки або мають темнофіолетову зернистість у вигляді уламків. Можуть зустрічатись 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 %. Збільшення кількості юних форм, «помолодіння», або зрушення тромбоцитарної формули вліво спостерігають при підвищеній регенеративній 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, цирозі печінки, отруєнні бензолом, тощо. У хворих на мієлопроліферативні захворювання в периферичній крові поряд із формами подразнення зустрічаються 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 Мея-Хегліна. Мікротромбоцитемія (діаметр менше 1,5 мкм) є властивою для синдрому Віскотта-Олдріджа. Тривалість життя тромбоцитів в периферичній крові складає 7 - 10 днів. В периферичному кровообігу одночасно знаходяться близько 1,3 триліона тромбоцитів (2/3 загальної кількості), а решта - 1/3 - секвеструється в селезінці. Необхідно підкреслити, що по мірі наростання спленоменгальї селезінковий пул тромбоцитів може збільшуватись і при виразній спленоменгальї складати 85 - 90 %. Щодня в кістковому мозку виробляється близько 200 більйонів тромбоцитів. Процес повного дозрівання тромбоцитів в кістковому мозку від колонію утворюючої клітини - одиниці мегакаріоцита

(КУО-Мег) по мірі проходження усіх стадій диференціювання: мегакаріобласт, мегакаріоцит, тромбоцит - складає близько п'яти днів. Тромбоцити на поверхні можуть мати свої власні антигени. Тромбоцитарні антигени утворюють системи антигенів. Антигени тромбоцитів відіграють суттєву роль в забезпеченні гомеостазу. В патофізіології реакцій несумісності при переливанні тромбоцитів їм належить провідна роль.

Таким чином, роль тромбоцитів зводиться до забезпечення судинно - тромбоцитарного гемостазу (первинний гемостаз), а їх участь у ньому забезпечується наступними функціями. Тромбоцити виконують ангіотрофічну функцію приймаючи участь у підтримці нормальної структури і функціонального стану ендотелію капілярів мікроциркуляторного ложа. Їм властиві адгезивно-агрегаційні реакції, завдяки чому в ушкоджених судинах забезпечується утворення первинного тромбоцитарного згустка. Вивільнення факторів, які містяться в тромбоцитах, насамперед, серотоніна, забезпечує підтримку спазму ушкоджених судин. Тромбоцити беруть участь і у коагуляційному гемостазі.

Визначення поняття. Під терміном “тромбоцитоз” розуміють вторинне, реактивне, симптоматичне збільшення кількості тромбоцитів, в той час як поняття “тромбоцитемія” стосується всіх первинних тромбоцитозів при мієлопроліферативних захворюваннях. У здорової людини кількість тромбоцитів у периферичній крові, в середньому, складає (250000 ± 40000) в 1 мм^3 , при коливанні від 180000 за 340000 в 1 мм^3 . За нормальних фізіологічних умов їхня кількість може коливатися залежно від фізичного навантаження, гормонального фону, вживання їжі, часу доби тощо. Наприклад, у жінок кількість тромбоцитів коливається залежно від фази менструального циклу, максимально знижуючись в перші дні місячних (на 20 - 50 %).

Симптоматичні тромбоцитози спостерігають при гострих і хронічних інфекційних та запальних процесах (сепсис, остеомієліт, пневмонії, туберкульоз тощо), системних захворюваннях сполучної тканини (ревматоїдний артрит, вузликовий периартерит, системний червоний вовчак, ревматизм,

склеродермія), захворюваннях травного тракту (хронічні гепатити, панкреатит, цироз печінки, неспецифічному виразковому коліті тощо). Тромбоцитоз може спостерігатись при залізодефіцитній анемії, яка обумовлена хронічними крововтратами, особливо, після чергової кровотечі. При призначенні патогенетичного лікування тромбоцитоз спостерігають у хворих на вітамін-В₁₂-дефіцитну та фолієводефіцитну анемію, він носить транзиторний характер.

Тромбоцитоз відмічають у хворих після спленектомії. Розвиток його у означених 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 у означеній ситуації представляє реальну загрозу для виникнення тромбозів. Доцільним превентивним заходом профілактики тромботичних ускладнень у хворих після спленектомії є призначення протитромботичних та дезагрегаційних лікарських засобів [15,18].

Вторинні тромбоцитози спостерігають також за станів після масивного ушкодження тканин, при травмах і переломах кінцівок, у післяопераційному періоді, після пологів тощо. За означених ситуацій тромбоцитоз носить 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 помолодіння. Природньо, що молоді тромбоцити є функціонально активнішими і можуть реально обумовити виникнення тромботичних ускладнень].

Нерідко тромбоцитоз у крові є однією із перших лабораторних ознак пухлинних процесів. Найчастіше підвищенням кількості тромбоцитів супроводжуються рак легень, мезотеліома плеври, карцинома печінки, рак нирки, яєчників, кишечника тощо. Виявлення тромбоцитозу у хворих на затяжні пневмонії, неуточнені захворювання у поєднанні з плевральними або абдомінальними випотіваннями, іктеричністю тощо повинно спрямовувати лікаря на онкологічний діагностичний пошук. При фізикальному обстеженні

таких пацієнтів слід звертати увагу на наявність таких симптомів як гіпертрофічна остеоартропатія кінцевих фаланг (“барабанні палички”, “годинникові скельця”), мігруючі тромбофлебіти, зміни шкіри, міастенічний синдром. Перелічені синдроми та симптоми можуть бути паранеопластичними проявами пухлин різної локалізації. Іноді виявлення стійкого тромбоцитозу у пацієнта з симптомокомплексом дерматоміозиту дозволяє при спрямованих дослідженнях діагностувати пухлини певної локалізації. Механізм виникнення тромбоцитозу при пухлинах полягає у надмірній продукції інтерлейкінів (ІЛ), зокрема, ІЛ-1, ІЛ-6, фактору некрозу пухлин, які здатні стимулювати тромбоцитопоез.

Як лабораторна ознака тромбоцитоз може спостерігатись у хворих із наступними клінічними синдромами: Бехчета (Behcet), Бороша-Корані (Boros-Koranyi), Ледерера-Брілла (Lederer-Brill), Револя (Revol), Крона (Crohn) тощо [15].

Таким чином, вторинний тромбоцитоз є проявом патологічних процесів і станів, за яких не уражуються гемопоетичні стовбурові клітини та регуляторні механізми тромбоцитопоеза.

Первинна тромбоцитемія. Тромбоцитоз у периферичній крові може бути ознакою хронічних мієлопроліферативних захворювань – справжньої поліцитемії, сублейкемічного мієлозу, хронічного мієлолейкозу, остеомієлосклерозу, фіброзної остеодистрофії, дисемінованого карциноматозу кісток, ідіопатичного мієлофіброзу тощо. У клінічній практиці, не часто, але мають місце випадки первинного тромбоцитозу при мієлодиспластичному синдромі, 5q-синдромі, гострих лейкозах. Кількість тромбоцитів у хворих з хронічними мієлопроліферативними захворюваннями може варіювати від величин, що ледь перевищують нормальні, до декількох мільйонів в мкл. Часто при цьому змінюється морфологія тромбоцитів. В мазках периферичної крові виявляють гігантські тромбоцити і, навіть, фрагменти цитоплазми мегакаріоцитів. Оскільки тромбоцитемія є результатом дефекту поліпотентних стовбурових клітин, вона може поєднуватися зі змінами гематокриту, кількості

еритроцитів, лейкоцитів. Поєднання вищезначених проявів із спленомегалією свідчить на користь мієлопроліферативного процесу. Визначення часу кровотечі у хворих із тромбоцитемією дозволяє виявити порушення функцій тромбоцитів, насамперед, агрегації].

Клінічні прояви при тромбоцитемії визначаються особливостями основного патологічного процесу. Виникнення тромботичних і геморагічних проявів є властивим для мієлопроліферативних захворювань. Характерними тромботичними ураженнями можуть бути тромбози судин очеревини, печінкових вен, артерій кінцівок тощо. Клінічно дігитальна ішемія проявляється синдромом еритромелалгії. У осіб похилого віку можуть спостерігатися напади ішемії серця. Геморагічні ускладнення виникають частіше, ніж тромботичні, і локалізуються, за звичай, у травному тракті, сечовидільній системі.

Лікування тромбоцитемії повинно бути специфічним і спрямованим на регулювання порушень клональної пухлинної проліферації мієлоїдного паростка кровотворення. Кожне із мієлопроліферативних захворювань, що супроводжується тромбоцитозом, має свої особливості лікування і здійснюється за відповідними схемами у спеціалізованих гематологічних відділеннях. При наявності загрози тромботичних чи геморагічних ускладнень будуть доцільними заходи спрямовані на зменшення кількості неповноцінних тромбоцитів. У проспективних дослідженнях показано, що до факторів, які підвищують ризик тромбозу є вік хворого, тривалість тромбоцитозу в периферичній крові та наявність тромботичних ускладнень в анамнезі. Лікування ж вторинного тромбоцитозу повинно спрямовуватися на усунення основного захворювання, що його спричинило.

Есенціальна тромбоцитемія (ЕТ - синоніми: первинна тромбоцитемія, ідіопатична тромбоцитемія, хронічний мегакаріоцитарний лейкоз, геморагічна тромбоцитемія) – хронічне клональне мієлопроліферативне захворювання з переважанням проліферації мегакаріоцитів і посиленням утворенням тромбоцитів (понад $400,0 \times 10^9/\text{л}$). Для означеного захворювання є властивим порівняно доброякісний перебіг, у випадках, коли не виникають тромботичні ускладнення.

Поширеність ЕТ становить близько 1:400000, а пік захворюваності припадає на вік 50-60 років. ЕТ зустрічається у молодому віці, і, навіть, описані випадки захворювання у дітей. Особи жіночої статі хворіють частіше порівняно із чоловіками (2,9:1). Відомі випадки сімейного захворювання на ЕТ у декількох поколіннях. Оскільки ЕТ є одним із хронічних мієлопроліферативних захворювань, що рідко зустрічаються, і питання етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування недостатньо висвітлені у літературі, ми детальніше висвітлимо дане питання.

Етіологія та патогенез ЕТ. Про клональну неопластичну природа ЕТ отримано докази при вивченні 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 в тромбоцитах, але і в гранулоцитах, еритроцитах та В-лімфоцитах є свідченням ушкодження системи кровотворення на рівні стовбурових клітин, що, між іншим, є властивим для інших хронічних клональних мієлопроліферативних захворювань. Може паралельно виявлятися клон нормальних клітин гемопоєзу. 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. При культуральних дослідженнях додавання до середовищ цитокінів спричинює посилений ріст мегакаріоцитарних колоній.

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, як правило, незначне збільшення селезінки у 50-60% хворих, що виникає не внаслідок виникнення екстрамедулярних вогнищ гемопоєзу 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, зхуднення, свербіж шкіри, особливо після водних процедур, еритро мелалгія тощо. На стадії виразних клінічних проявів властиві мікроциркуляторні розлади, тромбоемболічні ускладнення та кровотечі [18]. Серед мікроциркуляторних розладів найчастіше зустрічаються: еритро мелалгія, напади стенокардії, ішемічні розлади мозкового кровотоку, нестійкі порушення зору та слуху, ішемічні болі з боку органів черевної порожнини, психо-емоційні розлади тощо. Серед тромботичних ускладнень слід назвати тромбози артеріальних судин, зокрема, коронарних судин серця, артерій головного мозку, підключичних, ниркових, селезінки, мезентеріальних тощо. Можуть виникати хронічні та гострі тромбози венозних судин, зокрема, печінки (синдром Бадд-Кіарі), системи воротної вени, кінцівок, сітківки тощо. Геморагічні прояви при ЕТ обумовлені тромбоцитопатією та змінами ендотелію судин внаслідок дисциркуляторної ішемії. Геморагічні ускладнення є характерними для пацієнтів із високими цифрами тромбоцитів у периферичній крові. Часто ЕТ маніфестує кровотечею із органів травного тракту, носовими кровотечами, інсультами, кровотечами після екстракції зубів і в післяопераційний період, гемартрозом, гемофтальмом тощо.

Картина периферичної крові при ЕТ характеризується стабільним тромбоцитозом, який може поєднуватися з помірно виразним нейтрофільним 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. Спостерігаються 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 теперішній час

встановлено, що геморагічні прояви при ЕТ обумовлені зниженням функціональної активності тромбоцитів завдяки дефіциту в них α - та β -гранул та зменшення кількості адреналінових рецепторів, а також дефектному розподіленню фактора Віллебрандта.

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

Діагностика. На підставі лабораторного виявлення кількості тромбоцитів понад $400,0 \cdot 10^9/\text{л}$ підозрюють ЕТ. Допускається при ЕТ наявність колагенового мієлофіброзу, якщо він займає не більше 1/3 зрізу за умови нормальних розмірів селезінки та нормальних значень лейкоцитарної формули. В периферичній 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 є властивим незначне збільшення селезінки, що обумовлене підвищеною секвестрацією і депонуванням тромбоцитів, в той час як для інших хронічних мієлопроліферативних захворювань характерно значне збільшення селезінки внаслідок мієлоїдної метаплазії. 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 і у ряді варіантів мієлодиспластичного синдрому. Але поєднання його із рефрактерною анемією не властивим 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 гідреа або α -інтерферон [15]. Показаннями для призначення циторедуктивних засобів є верифікований діагноз ЕТ і кількість тромбоцитів понад $1500,0 \cdot 10^9/\text{л}$. При меншому числі тромбоцитів до призначення гідреа а або α -інтерферону підходять диференційовано. Схема лікування залежить від клініко-гематологічної картини. При високих значеннях показника кількості тромбоцитів і необхідності його швидкого зменшення, зокрема, при тромботичних і геморагічних ускладненнях, гідреа призначають по 2-4 г/добу в два прийоми. Зменшення кількості тромбоцитів спостерігають починаючи з 3-5 дня лікування. Відповідно до динаміки падіння числа тромбоцитів добову дозу препарату зменшують до 1 г, а при досягненні ремісії – до 0,5 г. За повну ремісію при ЕТ вважають стабілізацію кількості тромбоцитів менше $400,0 \cdot 10^9/\text{л}$ в межах нормальних значень, а за часткову – досягнення їх рівня в межах $600,0-400,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Потім хворих переводять на постійну підтримуючу терапію під контролем картини периферичної крові. Слід пам'ятати про можливий лейкозогенний ефект даного лікування.

У хворих, які є резистентними до даного лікування, альтернативними тромбоциторедуруючими засобами є бісульфан (мієлосан, мілеран). Бісульфан призначають по 4 мг/добу протягом двох тижнів. У разі потреби курс повторюють.

Останнім часом набуло поширення призначення α -інтерферону. Призначають α -інтерферон по-різному: від 18-30 до 3 МЕ/добу. Одночасно із зменшенням кількості тромбоцитів, α -інтерферон усуває ознаки їхньої активації, що має суттєве значення для упередження тромботичних ускладнень. Ускладнення α -інтерферон-терапії на сьогодні відомо такі: зменшення маси тіла у пацієнтів, нейротоксичні ефекти і психічні розлади – депресії і галюцинації; масивна зворотня тригліцеридемія. Циторедуктивна ефективність α -інтерферону при ЕТ на теперішній час є очевидною, хоча не відомо, чи здатний даний засіб запобігати вторинному мієлофіброзу при даному захворюванні. В окремих випадках є доцільним поєднання призначення гідреа і α -інтерферону.

Новим напрямком у лікуванні ЕТ стала клінічна апробація у США протягом останнього десятиліття препарату анагрелід. Даний засіб містить гуанозін, який порушує утворення тромбоцитів. Він не є цитостатиком, не впливає на синтез ДНК і не впливає на інші паростки кровотворення. Отримані перші результати показали ефективність та перспективність даного засобу при лікуванні ЕТ.

У поєднанні із цитостатичними засобами можливим є застосування тромбоцитафереза, особливо у разі наявності геморагічних проявів.

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

ЕТ і вагітність. ЕТ може діагностуватись 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, у разі, коли вагітні протягом виношування плода приймали ацетилсаліцилову кислоту як дезагрегант по 100 мг/добу. 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 в I триместрі вагітності (36%) внаслідок тромбозів судин плаценти. Дані автори також дотримуються думки про ефективність профілактичного призначення ацетилсаліцилової кислоти.

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.