

А.Н. Богданов^{1,2}, В.В. Тыренко²,
Я.А. Носков², В.Н. Семелёв²

Дифференциальная диагностика тромбоцитозов в клинической практике

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Приводятся принципы дифференциальной диагностики, алгоритмы лечения в зависимости от формы тромбоцитоза, количества тромбоцитов и факторов риска сосудистых осложнений. Установлено, что тромбоцитоз – лабораторный синдром, обусловленный опухолью системы крови или неспецифический маркер реактивных изменений системы крови при неонкологических заболеваниях. Выделяют 3 формы тромбоцитоза: семейный, первичный и вторичный. Семейный тромбоцитоз встречается крайне редко и гетерогенен по генетическим маркерам и клинико-лабораторным данным. Основной причиной первичного тромбоцитоза являются миелопролиферативные заболевания (эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, идиопатический миелофиброз). Вторичный тромбоцитоз чаще всего наблюдается при воспалительных и инфекционных заболеваниях, злокачественных опухолях, железодефицитных анемиях и после спленэктомии. В дифференциальной диагностике первичных и вторичных тромбоцитозов большое значение имеют лабораторные данные. При количестве тромбоцитов ниже $1000 \times 10^9/\text{л}$ повышения риска тромбозов и геморрагий обычно не наблюдается, но наличие тромбоцитоза означает необходимость поиска и лечения серьезного заболевания. Гипертромбоцитоз (более $1000 \times 10^9/\text{л}$) сопровождается увеличением риска тромбогеморрагических осложнений, особенно у больных миелопролиферативными заболеваниями, и часто требует лечения. Своевременное выявление тромбоцитоза, установление его причины и дифференцированное лечение уменьшает вероятность развития тяжелых сосудистых осложнений, улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: тромбоцитоз, гипертромбоцитоз, наследственный, первичный, вторичный, реактивный, миелопролиферативные заболевания, дифференциальная диагностика тромбоцитоза, тромбоэмболии, профилактика тромбозов.

Тромбоцитоз – повышение количества тромбоцитов свыше $450 \times 10^9/\text{л}$, которое носит реактивный характер или обусловлено опухолью системы крови. Уровень тромбоцитов не является критерием для дифференциальной диагностики реактивных и опухолевых процессов [47]. При количестве тромбоцитов ниже $1000 \times 10^9/\text{л}$ повышения риска тромбозов и геморрагий обычно не наблюдается, но наличие тромбоцитоза означает необходимость поиска и лечения серьезного заболевания. Гипертромбоцитоз (более $1000 \times 10^9/\text{л}$) сопровождается увеличением риска тромбогеморрагических осложнений, особенно у больных миелопролиферативными заболеваниями, и часто требует лечения [40].

У детей тромбоцитоз наблюдается часто и встречается у 13% новорожденных, 36% детей в первый месяц жизни и 13% – в возрасте от 6 до 11 месяцев [13]. У взрослых тромбоцитоз обнаруживается менее чем у 1% популяции, причем при повторном обследовании у большинства пациентов количество тромбоцитов нормализуется [38]. При этом количество пациентов с сохраняющимся тромбоцитозом при втором исследовании в 10 раз выше (50% против 5%) при исходном уровне тромбоцитов более $600 \times 10^9/\text{л}$ [47].

Первичным гуморальным регулятором продукции тромбоцитов является тромбопоэтин, который селективно индуцирует тромбоцитоз *in vivo*. Большую

роль в развитии тромбоцитоза играют также мутации генов тромбопоэтиновых рецепторов MPL и JAK-2, выявляющиеся у большинства больных миелопролиферативными заболеваниями, значительно реже – при наследственном тромбоцитозе. Уменьшение экспрессии Mpl протеина может приводить к тромбоцитозу при отсутствии мутаций в связи с нарушением баланса стимуляторов мегакариопоэза [41].

Выделяют семейный, первичный и вторичный тромбоцитоз.

Семейный тромбоцитоз встречается крайне редко и гетерогенен по генетическим маркерам и клинико-лабораторным данным. Причинами семейного тромбоцитоза могут быть мутации гена тромбопоэтина (в настоящее время описано четыре мутантных аллеля) и генов тромбопоэтиновых рецепторов (MPL и JAK-2). При гомозиготном наследовании нередко развивается гипертромбоцитоз с тромботическими и геморрагическими осложнениями, однако подавляющее большинство пациентов гетерозиготны, и тромбоцитоз у них выражен умеренно. Суммарно перечисленные мутации выявляются в 10–20% случаев, поэтому влияние каждой из них на течение заболевания определить затруднительно [41].

Семейный тромбоцитоз может быть связан не только с мутациями генов, регулирующих тромбо-

цитопоз. Мутация JAK2V617F служит фактором риска для мутации JAK2 V617F, которая характерна для трех миелопролиферативных заболеваний: истинной полицитемии, идиопатического миелофиброза и эссенциальной полицитемии. Это может объяснять возникновение описанных в литературе случаев различных миелопролиферативных заболеваний у членов одной семьи [25].

Первичный тромбоцитоз составляет 10–15% в структуре пациентов с тромбоцитозом и обусловлен клональной пролиферацией мегакариоцитов при опухолях системы крови: миелопролиферативных заболеваниях, реже – миелодиспластических синдромах [47].

К наиболее частым миелопролиферативным заболеваниям относятся хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, идиопатический миелофиброз и эссенциальная тромбоцитемия. Развитие тромбоцитоза характерно прежде всего для Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (эссенциальной тромбоцитемии, истинной полицитемии, идиопатического миелофиброза) и реже встречается при хроническом миелолейкозе. У 95% больных истинной полицитемией и 50–60% пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и идиопатическим миелофиброзом выявляется мутация JAK2V617F, которая отсутствует при хроническом миелолейкозе и имеет значение в патогенезе: развивается повышенная чувствительность клеток-предшественниц к цитокинам, что приводит к гиперплазии миелоидного ростка (в том числе мегакариоцитарного ряда клеток). Менее чем у 10% больных идиопатическим миелофиброзом и 1% больных эссенциальной тромбоцитемией имеется мутация гена MPL, сопровождающаяся гиперпродукцией тромбопоэтина. Иногда тромбоцитоз возникает при одной из форм миелодиспластического синдрома – рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами [1, 39].

Клинические данные позволяют заподозрить миелопролиферативные заболевания (анемия и спленомегалия характерны для хронического миелолейкоза и идиопатического миелофиброза, плеторический синдром – для истинной полицитемии, нарушения микроциркуляции – для эссенциальной тромбоцитемии) и миелодиспластический синдром (упорная анемия при исключении других причин анемического синдрома). Для верификации диагноза необходимы дополнительные лабораторные и инструментальные исследования.

Для эссенциальной тромбоцитемии характерен изолированный тромбоцитоз (без изменений других параметров гемограммы); при истинной полицитемии выявляется повышение уровня гемоглобина и эритроцитов, часто в сочетании с тромбоцитозом, позднее – лейкоцитозом; для идиопатического миелофиброза типичны анемия, умеренный лейкоцитоз со сдвигом «влево» до метамиелоцитов и миелоцитов и нередко тромбоцитоз; при хроническом миелолейкозе выявляется нарастающий лейкоцитоз со сдвигом до

миелоцитов, промиелоцитов, иногда – бластов, часто имеются эозинофилия и базофилия, тромбоцитоз встречается реже; миелодиспластический синдром манифестирует упорной анемией [29, 43].

Главную роль в диагностике играют морфологические, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования. При анализе миелограммы у больных миелодиспластическим синдромом имеются признаки дисплазии эритроидного ростка, увеличено количество кольцевых сидеробластов; при хроническом миелолейкозе резко гиперплазирован и омоложен миелоидный росток, часто увеличено количество эозинофилов и базофилов. В диагностике истинной полицитемии, идиопатического миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии большое значение имеет трепанобиопсия костного мозга, при которой выявляется гиперплазия миелоидного ростка, расширение и омоложение клеток мегакариоцитарного ряда, при идиопатическом миелофиброзе – коллагеновый или ретикулиновый фиброз. Выявление Ph-хромосомы и/или гена BCR/ABL патогномично для хронического миелолейкоза. Мутация JAK2V617F определяется практически у всех больных истинной полицитемией и большинства пациентов с идиопатическим миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией. При миелодиспластическом синдроме часто выявляются нарушения кариотипа, что имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение: изменения хромосомы 7 и множественные aberrации ассоциируются с неблагоприятным прогнозом [29, 43].

Вторичный тромбоцитоз встречается в подавляющем большинстве случаев. Даже гипертромбоцитоз у 80% больных носит реактивный характер.

Реактивный тромбоцитоз обусловлен увеличением продукции одного или более тромбопоэтических факторов, что приводит к активации зрелых мегакариоцитов или их предшественников. Центральную роль в стимуляции тромбоцитопоэза при реактивных тромбоцитозах играет интерлейкин-6 [26]. Реактивный тромбоцитоз может быть транзиторным (травма, операции, острое кровотечение) или персистировать в течение длительного времени (железодефицитные анемии, хронические воспалительные и инфекционные процессы, злокачественные опухоли).

Основные причины вторичных тромбоцитозов [5, 36, 40]:

- железодефицитные анемии;
- солидные опухоли;
- воспалительные процессы и бактериальные инфекции;
- спленэктомия;
- аспления.

Гипертромбоцитоз сопровождается риском развития тромбозов и эмболий, поэтому его этиологические факторы рассматривают отдельно.

Причины гипертромбоцитоза [3, 4, 32, 44]:

- инфекционные и воспалительные заболевания (40% случаев);

- спленэктомия или аспления (20%);
- солидные и гематологические опухоли (15%);
- травмы и операции (15%);
- железодефицитные анемии (5%);
- «выход» из тромбоцитопении (3%);
- тромбоцитоз неясного генеза (2%).

Наиболее часто реактивный тромбоцитоз возникает при воспалительных процессах, обусловленных инфекцией или иммунным воспалением: бактериальных инфекциях (пневмония, сепсис, менингит, пиелонефрит), воспалительных заболеваниях кишечника, болезнях соединительной ткани, травмах и операциях [6, 21, 35, 39]. При уменьшении признаков воспаления, наряду с улучшением других клинических и лабораторных показателей, обычно снижается и количество тромбоцитов.

Развитие тромбоцитоза после спленэктомии и при асплении обусловлено ролью этого органа в регуляции тромбоцитов, прежде всего как основного места их деструкции. После спленэктомии у 75–82% пациентов возникает реактивный тромбоцитоз с максимальным количеством тромбоцитов через 1–3 недели после операции и нормализацией в течение нескольких недель или месяцев, в редких случаях тромбоцитоз сохраняется несколько лет [26]. При уровне тромбоцитов выше $600\text{--}800 \times 10^9/\text{л}$ у 5% пациентов возникают венозные постспленэтомические тромбозы. Артериальные тромбозы, которые могут приводить к развитию инсультов и инфарктов, развиваются значительно реже [37, 45].

Аспления – редко встречающееся отсутствие нормальной функции селезенки, которое сопряжено с повышенным риском инфекций и во многих случаях сопровождается тромбоцитозом [7, 39]. Менее выраженное нарушение носит название гипоспленизма. Причиной аспления могут быть генетические заболевания (гетеротаксический синдром), спленэктомия (травма, опухоль, аутоиммунная тромбоцитопения, микросфероцитоз) или нарушение функции селезенки (серповидно-клеточная анемия, эмболизация сосудов селезенки). При асплении резко увеличивается риск развития сепсиса, вызванного инкапсулированными бактериями (пневмококк, менингококк, *Haemophilus influenzae*), что требует вакцинации и антибактериальной профилактики при планирующихся оперативных вмешательствах.

Солидные опухоли часто сопровождаются тромбоцитозом, основной причиной которого, как и при других видах реактивного тромбоцитоза, является увеличение продукции тромбопоэтина под влиянием высокой концентрации интерлейкина-6 [19]. Во всех случаях, когда такая взаимосвязь изучалась (рак кишечника, легкого, почек, яичников, шейки матки и эндометрия, злокачественная мезотелиома), прогноз заболевания при тромбоцитозе ухудшался [14, 44]. Это связано с тем, что тромбоциты играют важную роль в развитии метастазирования за счет активации мегакариоцитопоэза и развития агрегатов опухолевых клеток с тромбоцитами [19]. Кроме того, при распаде

опухоли возникают кровопотери, что приводит к железодефицитной анемии и тромбоцитозу.

Железодефицитные анемии – наиболее частая форма патологии, которой страдает около 1 миллиарда населения [46]. Основными причинами железодефицитных анемий являются алиментарный дефицит (прежде всего – в странах «третьего» мира), повышенный расход железа (повторные беременности, лактация) и хронические кровопотери (меноррагии, occultные кровопотери из желудочно-кишечного тракта).

Диагностика проводится на основании общего анализа крови, определения концентрации сывороточного железа и ферритина. Железодефицитная анемия носит микроцитарный характер (MCV ниже 80 фемтолитров), сопровождается гипохромией и микроцитозом эритроцитов, при продолжающейся или недавней кровопотере – тромбоцитозом и ретикулоцитозом. Наилучшим лабораторным показателем дефицита железа является снижение содержания ферритина.

Дифференциальный диагноз при тромбоцитозе. При наличии у пациента симптомов соматических, хирургических или опухолевых заболеваний увеличение количества тромбоцитов в подавляющем большинстве случаев носит реактивный характер [2].

В дифференциальной диагностике первичных и вторичных тромбоцитозов большое значение имеют лабораторные данные: при реактивном тромбоцитозе обычно наблюдается повышение концентрации маркеров воспаления: С-реактивного белка, фибриногена, ферритина, увеличение скорости оседания эритроцитов [40]. Уровень лактатдегидрогеназы при реактивном тромбоцитозе в пределах нормы или незначительно увеличен. Для первичного тромбоцитоза, как и для других онкогематологических заболеваний, характерно значительное увеличение концентрации лактатдегидрогеназы [1].

При изолированном тромбоцитозе или его сочетании с другими изменениями гемограммы (эритроцитоз, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы «влево»), необходимо проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутации JAK-2, характерной для истинной полицитемии, идиопатического миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемии. При подозрении на хронический миелолейкоз молекулярно-генетическое исследование выполняется в поисках химерного гена BCR/ABL, патогномичного для данного заболевания.

При отсутствии мутации JAK-2 и клинико-лабораторных признаках, свидетельствующих о возможном миелопролиферативном заболевании, требуется трепанобиопсия костного мозга. Гистологическое исследование трепанобиоптата позволяет диагностировать миелопролиферативное заболевание, часто – верифицировать нозологическую форму: для истинной полицитемии характерен панмиелоз (гиперплазия эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного рядов), идиопатический миело-

фиброз манифестирует ретикулиновым или коллагеновым фиброзом, при эссенциальной тромбоцитемии обычно наблюдается увеличение только мегакариоцитарного ряда клеток [29, 43].

Дифференциальная диагностика различных форм миелопролиферативных заболеваний может быть сложной и при трепанобиопсии. Так, эссенциальная тромбоцитемия и идиопатический миелофиброз до развития стадии фиброза костного мозга характеризуются преимущественно изменениями клеток мегакариоцитарного ряда. Для диагностики префибротической стадии миелофиброза необходимо, кроме морфологических данных, учитывать критерии ВОЗ, прежде всего лейкоэритробластоз, анемию и спленомегалию, которые нехарактерны для эссенциальной тромбоцитемии [29, 45].

Тромбоцитоз и риск тромбозов. Наследственные и реактивные тромбоцитозы в большинстве случаев протекают бессимптомно и не приводят к характерным для первичных тромбоцитозов нарушениям микроциркуляции, в том числе к эритромелалгии [33, 34]. Эти формы тромбоцитозов при количестве тромбоцитов ниже $1000 \times 10^9/\text{л}$ не увеличивают риск развития тромбозов и эмболий [27]. В то же время гиперагрегация тромбоцитов, развивающаяся при реактивном тромбоцитозе, повышает риск венозных артериальных тромбозов и артериальной церебральной ишемии у молодых пациентов. Прогностическое значение гиперкоагуляционного статуса, обусловленного тромбоцитозом, у этих больных сравнимо с наследственной тромбофилией [24, 31].

При солидных опухолях количество тромбозов, особенно венозных, достоверно увеличено по сравнению с другими видами реактивных тромбоцитозов [47]. Гипертромбоцитоз сопровождается высоким риском тяжелых сосудистых осложнений у всех больных с наследственным и реактивным тромбоцитозом [26].

У пациентов с миелопролиферативными заболеваниями увеличивается риск развития тромбоемболических осложнений. При истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии тромбозы являются второй (после трансформации в острый лейкоз) причиной летальности. Частота тромбозов при истинной полицитемии достигает 12–39%, эссенциальной тромбоцитемии – 11–25% [47]. Кумулятивное количество число сердечно-сосудистых осложнений составляет 2,5–5% при истинной полицитемии и 1,9–3,0% при эссенциальной тромбоцитемии [24, 30]. При этом 60–70% составляют артериальные тромбозы (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, периферические артериальные окклюзии), для венозных тромбозов характерно вовлечение глубоких вен конечностей, легких и брюшной полости [47].

Патогенез тромбозов при миелопролиферативных заболеваниях включает несколько компонентов: изменения реологических свойств крови в связи с увеличением объема циркулирующих эритроцитов при истинной полицитемии, нарушения функции тромбо-

цитов (особенно это выражено при эссенциальной тромбоцитемии), увеличение агрегации тромбоцитов с лейкоцитами и клетками эндотелия [47].

Тромбоцитоз *per se* при миелопролиферативных заболеваниях обычно не коррелирует с риском тяжелых сосудистых осложнений, в то время как улучшение микроциркуляции и функции тромбоцитов приводит к клиническому улучшению [16, 22]. В проспективном исследовании ECLAP у 1638 больных истинной полицитемией, наблюдавшихся в среднем 2,8 года, зарегистрировано 228 тромботических событий. При этом количество тромбоцитов не ассоциировалось с тромбозами: большие тромбозы выявили у 8,3% больных с количеством тромбоцитов выше $400 \times 10^9/\text{л}$ и 9,3% – при уровне тромбоцитов ниже $400 \times 10^9/\text{л}$ [15]. В этом же исследовании колебания гематокрита от 40 до 55% не ассоциировались с тромбозами, а назначение малых доз аспирина уменьшало риск сердечно-сосудистых осложнений.

Отсутствие прямой связи между тромбоцитозом и тромбозами продемонстрировало и исследование MRC-PT1, в котором было рандомизировано 809 больных эссенциальной тромбоцитемией, получавших гидроксимочевину или анагрелид в сочетании с малыми дозами аспирина. Несмотря на сходный уровень контроля тромбоцитов при применении этих препаратов, больные на фоне приема гидроксимочевины реже имели тяжелые сосудистые осложнения (инфаркт, инсульт), чем пациенты, которым проводилось лечение анагрелидом [23]. Это связывают с изолированным действием анагрелида на тромбоцитопоз, в то время, как препараты гидроксимочевины обладают комплексным цитостатическим эффектом [8].

В отличие от истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии при идиопатическом миелофиброзе выявлена корреляция между количеством тромбоцитов и частотой тромбозов. При обследовании 155 больных у большинства пациентов с тромботическими осложнениями количество тромбоцитов было больше $450 \times 10^9/\text{л}$. Вероятность отсутствия тромбозов в течение 5 лет при уровне тромбоцитов более $450 \times 10^9/\text{л}$ составила 80,6%, менее $450 \times 10^9/\text{л}$ – 96,2% [47].

При миелопролиферативных заболеваниях часто имеются структурные и функциональные дефекты тромбоцитов, что, однако, не сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений при истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии [22]. В то же время для этих нозологических форм характерно формирование нейтрофильно-тромбоцитарных агрегатов, экспрессирующих активационные маркеры. Значение агрегации клеток в развитии микроваскулярных и больших сосудистых осложнений подтверждается *in vitro* уменьшением количества этих агрегатов при назначении аспирина и/или гидроксимочевины и *in vivo* – более низкой частотой тромботических осложнений у больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией при сочетанном назначении аспирина и гидроксимочевины по сравнению с аспирином [8, 17].

Свидетельством мультифакториального патогенеза тромботических осложнений при миелопролиферативных заболеваниях является анализ большой группы больных идиопатическим миелофиброзом (314 человек) после спленэктомии. Постспленэктомический тромбоцитоз был выявлен у 28,6% пациентов, у 5,4% количество тромбоцитов превышало $1000 \times 10^9/\text{л}$. Тромбозы развились у 10% больных, однако зависимости от количества тромбоцитов установлено не было. В 84% случаев тромбозы возникли в портальной системе или мезентериальных/интестинальных сосудах, что свидетельствует о преимущественном значении анатомических особенностей кровеносного русла в развитии постспленэктомических тромбозов [32].

В связи с увеличением риска тромботических осложнений и отсутствием их корреляции с количеством тромбоцитов у больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией были верифицированы факторы сосудистого риска для этих нозологических форм [47].

Установленными факторами риска для обоих заболеваний являются возраст 60 и более лет и предшествующие тромбозы, для эссенциальной тромбоцитемии также – тромбоцитоз более $1500 \times 10^9/\text{л}$. К потенциальным факторам риска для истинной полицитемии относятся лейкоцитоз и 75% и более мутантных аллелей JAK2V617F [18, 28], для эссенциальной тромбоцитемии – лейкоцитоз, мутация и/или гомозиготность гена JAK2V617F [12, 18]. На основании этих факторов были разработаны алгоритмы лечения миелопролиферативных заболеваний.

Лечение тромбоцитозов. Реактивные тромбоцитозы, независимо от причины, сопровождаются гиперагрегацией тромбоцитов, что требует профилактического назначения дезагрегантов. Гипертромбоцитоз резко увеличивает риск развития артериальных и венозных тромбозов, однако в связи с гетерогенностью группы больных реактивными тромбоцитозами общепринятые рекомендации по лечению таких пациентов отсутствуют.

У больных хирургического профиля с тромбоцитозом более $1500 \times 10^9/\text{л}$ чаще возникают тромбозы, чем кровотечения [33]. Это обусловлено гиперагрегацией клеток и часто приводит к техническим проблемам при использовании аппарата искусственного кровообращения [14].

Приемлемым уровнем тромбоцитов до операции, при котором не увеличивается риск тромбогеморрагических осложнений, считается их количество менее $500 \times 10^9/\text{л}$, оптимальным – ниже $400 \times 10^9/\text{л}$ [35]. Для быстрого снижения уровня тромбоцитов перед операцией методом выбора является тромбоцитаферез, однако в связи с кратковременностью эффекта эту процедуру желательно выполнять ежедневно [14, 20]. При недостаточной эффективности экстракорпоральных методов или невозможности их проведения ряд авторов считают возможным проведение циторедуктивной терапии (гидроксимочевина) перед операцией

[35], однако такое лечение обладает мутагенным эффектом и не может быть широко рекомендовано у пациентов с неопухолевыми заболеваниями.

Особые сложности возникают при необходимости оперативного лечения у больных миелопролиферативными заболеваниями. При этом даже при количестве тромбоцитов менее $500 \times 10^9/\text{л}$ в 15% случаев возникают кровотечения или окклюзии сосудов [37]. Из 322 больных эссенциальной тромбоцитемией, наблюдавшихся в клинике Мэйо, у 119 (37%) развились тромботические или геморрагические осложнения [48]. В этой связи до операции назначают цитостатики (прежде всего гидроксимочевину) с целью снижения количества тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ [35, 42].

Наиболее четкие рекомендации разработаны для лечения больных эссенциальной тромбоцитемией, в меньшей степени – истинной полицитемией. В соответствии с факторами риска, приведенными выше, больные эссенциальной тромбоцитемией разделяются на 3 категории [8, 11].

В группу высокого риска входят пациенты 60 и более лет и/или имеющие тромбозы в анамнезе. Кроме того, в эту категорию включаются лица с количеством тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$, а при наличии предшествующих кровотечений – и при тромбоцитозе более $1000 \times 10^9/\text{л}$, особенно при длительности заболевания более 15 лет.

В группу низкого риска включаются больные моложе 60 лет при отсутствии кардиоваскулярных факторов риска и тромбофилии. Больными промежуточной группы риска считаются лица в возрасте от 40 до 60 лет с установленными факторами кардиоваскулярного риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия) и количеством тромбоцитов от $1000 \times 10^9/\text{л}$ до $1500 \times 10^9/\text{л}$.

Всем больным эссенциальной тромбоцитемией назначается аспирин, пациентам группы высокого риска – препараты гидроксимочевины, лицам моложе 40 лет – препараты интерферона или анагрелид [8]. Целевые уровни тромбоцитов: $400 \times 10^9/\text{л}$ при тромбозах в анамнезе, $600 \times 10^9/\text{л}$ – при их отсутствии [8].

В группе промежуточного риска циторедуктивная терапия показана при наличии неконтролируемых кардиоваскулярных факторов риска или тромбофилии до целевого уровня тромбоцитов ($600 \times 10^9/\text{л}$). Пациентам низкого риска проводится лечение аспирином, поскольку циторедуктивная терапия не уменьшает риск тромбоэмболических осложнений [8].

Лечение аспирином показано всем больным истинной полицитемией, в группе высокого риска (возраст 60 и более лет/или предшествующие тромбозы) необходимо дополнительное назначение препаратов гидроксимочевины. Целевые уровни тромбоцитов при истинной полицитемии такие же, как при эссенциальной тромбоцитемии: $400 \times 10^9/\text{л}$ при тромбозах в анамнезе, $600 \times 10^9/\text{л}$ – при их отсутствии [28].

Тромбоцитаферез у больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией используется редко в связи с кратковременным эффектом

процедуры и хорошим контролем тромбоцитоза при цитостатической терапии, однако может применяться при необходимости экстренного снижения количества тромбоцитов и сильных кровотечениях [47].

Своевременное выявление тромбоцитоза, установление его причины и дифференцированное лечение уменьшает вероятность развития тяжелых сосудистых осложнений, улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

Литература

1. Клиническая гематология: руководство для врачей / под ред. А.Н. Богданова и В.И. Мазурова. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант». – 2008. – 488 с.
2. Соколова, М.А. Хронический мегакариоцитарный лейкоз / М.А. Соколова, Л.Д. Гриншпун // Гериатрическая гематология. – Т. 2. – М.: Медиум. – 2012. – С. 98–99.
3. Белякин, С.А. Опыт хирургического лечения пациентов с тромбоэмболии легочной артерии с высоким риском ранней смерти / С.А. Белякин [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 2 (42). – С. 7–11.
4. Быков, О.Н. Факторы риска и профилактика ишемического инсульта / О.Н. Быков [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 4 (44). – С. 46–48.
5. Святов, Д.И. Реактивность системного кровообращения при распространенных формах онкологических заболеваний / Д.И. Святов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 1 (37). – С. 49–54.
6. Alves, N.R. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases / N.R. Alves et al. // Rev. assoc. med. bras. – 2011. – Vol. 57 № 3. – P. 295–300.
7. Bain, V.J. Diagnosis from the blood smear / V. J. Bain // N. Engl. j. med. – 2005. – Vol. 353. – P. 498–507.
8. Brière, J.B. Essential thrombocythemia / J.B. Brière // Orphanet j. rare dis. – 2007. – Vol. 2 (3). P. 1750–1172.
9. Carobbio, A. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients / A. Carobbio [et al.] // Blood – 2011. – Vol. 117, № 22. – P. 5857–5859.
10. Carobbio, A. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status / A. Carobbio [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 2310–2313.
11. Cervantes, F. Management of essential thrombocythemia // F. Cervantes. – ASH Education program book. – 2011. – P. 215–221.
12. Cho, D.S. Prognostic significance of preoperative C-reactive protein elevation and thrombocytosis in patients with non-metastatic renal cell carcinoma / D.S. Cho [et al.] // Korean j. urol. – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 104–109.
13. Dame, C. Primary and secondary thrombocytosis in childhood / C. Dame [et al.] // Br. J. haematol. – 2005. – Vol. 129. – P. 165–177.
14. Das, S.S. Thrombocytapheresis: managing essential thrombocythemia in a surgical patient / S.S. Das [et al.] // Ann. thorac. surg. – 2011. – Vol. 92, № 1. – P. 5–6.
15. Di Nisio, M. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. / M. Di Nisio [et al.] // Br. j. haematol. – 2007. – Vol. 136. – P. 249–259.
16. Elliott, M.A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia / M.A. Elliott [et al.] // Br. j. haematol. – 2005. – Vol. 128. – P. 275–290.
17. Falanga, A. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera / A. Falanga [et al.] // Exp. hematol. – 2005. – Vol. 33. – P. 523–530.
18. Finazzi, G. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status / G. Finazzi [et al.] // Haematologica. – 2007. – Vol. 92. – P. 135–136.
19. Gucer, F. Thrombocytosis in gynecologic malignancies / F. Gucer [et al.] // Anticancer res. – 2004. – Vol. 24. – P. 2053–2060.
20. Gutierrez-Martin, M.A. Mitroaortic valve replacement after aortic transapical approach failure in a patient with essential thrombocytosis / M.A. Gutierrez-Martin [et al.] // Interact. cardiovasc. thorac. surg – 2010. – Vol. 11. – P. 360–361.
21. Halfdanarson, T.R. Hematologic manifestations of celiac disease / T.R. Halfdanarson [et al.] // Blood – 2007 – Vol. 109, № 2. – P. 412–421.
22. Harrison, C.N. Platelets and thrombosis in myeloproliferative diseases / C.N. Harrison // Hematology am. soc. hematol. educ. program. – 2005. – P. 409–415.
23. Harrison, C.N. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia / C.N. Harrison [et al.] // N. engl. j. med. – 2005. – Vol. 353 – P. 33–45.
24. Hart, R.G. Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review / R.G. Hart [et al.] // Stroke – 1990. – Vol. 21. – P. 1111–1121.
25. Jones, A.V. Inherited predisposition to myeloproliferative neoplasms / A.V. Jones [et al.] // Ther. adv. hematol. – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. 237–253.
26. Khan, P.N. Postsplenectomy reactive thrombocytosis / P.N. Khan [et al.] // Proc. (Bayl. univ. med. cent.). – 2009. – Vol. 22. – P. 9–12.
27. Kralovics, R. Molecular pathogenesis of Philadelphia chromosome negative myeloproliferative disorders / R. Kralovics [et al.] // Blood rev. – 2005. – Vol. 19. – P. 1–13.
28. Landolfi, R. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera / R. Landolfi [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 2446–2452.
29. Levine, R.L. Myeloproliferative disorders / R.L. Levine [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 6. – P. 2190–2198.
30. Marchioli, R. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera / R. Marchioli [et al.] // J. clin. oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 2224–2232.
31. Martínez-Martínez, M. Hypercoagulability and ischemic stroke in young patients / M. Martínez-Martínez [et al.] // Neurologia. – 2010. – Vol. 25. – P. 343–348.
32. Mesa, R.A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic / R.A. Mesa [et al.] // Cancer. – 2006. – Vol. 107. – P. 361–370.
33. Michiels, J.J. Pathophysiology and treatment of platelet-mediated microvascular disturbances, major thrombosis and bleeding complications in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera / J.J. Michiels [et al.] // Platelets. – 2004. – Vol. 15. – P. 67–84.
34. Michiels, J.J. Clinical and laboratory features, pathobiology of platelet-mediated thrombosis and bleeding complications, and the molecular etiology of essential thrombocythemia and polycythemia vera: therapeutic implications / J.J. Michiels [et al.] // Semin. thromb. hemost. – 2006. – Vol. 32. – P. 174–207.
35. Natelson, E.A. Extreme thrombocytosis and cardiovascular surgery / E.A. Natelson // Tex. Heart inst. j. – 2012. – Vol. 39, № 6. – P. 792–798.
36. Rose, S.R. Etiology of thrombocytosis in a general medicine population: analysis of 801 cases with emphasis on infectious causes / S.R. Rose [et al.] // J. clin. med. res. – 2012. – Vol. 4, № 6. – P. 415–423.
37. Ruggeri, M. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey / M. Ruggeri [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 666–671.
38. Ruggeri, M. The rate of progression to polycythemia vera or essential thrombocythemia in patients with erythrocytosis or thrombocytosis / M. Ruggeri [et al.] // Ann. intern. med. – 2003. – Vol. 139. – P. 470–475.

39. Shafer, A.I. Thrombocytosis: too much a good thing? / A.I. Shafer // Trans. am. climatol. assoc. – 2002. – Vol. 113. – P. 68–76.
40. Schafer, A.I. Thrombocytosis / A.I. Shafer // N. engl. j. med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1211–1219.
41. Skoda, R.C. Thrombocytosis / R.C. Skoda. – ASH Education program book. – 2009. – № 1. – P. 159–167.
42. Spivak, J.L. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders / J.L. Spivak [et al.] // Exp. rev. anticancer ther. – 2011. – Vol. 11. – P. 403–414.
43. Spivak, J.L., Silver R.T. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal / J.L. Spivak [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 112. – P. 231–239.
44. Suppiah, R. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma / R. Suppiah [et al.] // Cancer – 2006. – Vol. 107, № 8. – P. 1793–800.
45. Tefferi, A. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel / A. Tefferi [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 110. – P. 1092–1097.
46. Tolentino, K. An update on anemia in less developed countries / K. Tolentino [et al.] // Br. j. haematol. – 2012. – Vol. 156. – P. 173–185.
47. Vannucchi A.M. Thrombocytosis and thrombosis / A.M. Vannucchi, T. Barbui. – ASH Education program book. – 2007. – № 1. – P. 363–370.
48. Wolanskyj, A.P. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors / A.P. Wolanskyj [et al.] // Mayo clin. proc. – 2006. – Vol. 81. – P. 159–66.

A.N. Bogdanov, V.V. Tirenko, Ya.A. Noskov, V.N. Semelev

Differential diagnosis of thrombocytosis in clinical practice

Abstract. *The principles of differential diagnosis, treatment algorithms depending on the form of thrombocytosis, platelet count and the risk factors of vascular complications are presented. There are three main groups of thrombocytosis: heritable, initial, secondary. Family thrombocytosis is extremely rare and it is heterogeneous by genetic markers and clinical and laboratory data. The main reason of initial thrombocytosis are myeloproliferative disorders (essential thrombocythaemia, polycythaemia vera, idiopathic myelofibrosis). Secondary thrombocytosis most often observed in inflammatory and infectious diseases, malignancy, iron deficiency anemia and after splenectomy. In the differential diagnosis of primary and secondary thrombocytosis are important laboratory data. When platelet counts below $1000 \times 10^9/l$ increased risk of thrombocytosis and hemorrhage is not usually observed, but if thrombocytosis is presented then we should seek for serious illness and treat it. Hyperthrombocytosis (higher than $1000 \times 10^9/l$) is accompanied by increased risk of thrombohemorrhagic complications, especially in patients with myeloproliferative disorders and often requires treatment. Adequate detection of thrombocytosis, establishing its causes and differential treatment reduces the likelihood of serious vascular complications; improve the prognosis and quality of life of patients.*

Key words: *thrombocytosis, hyperthrombocytosis, hereditary, primary, secondary, reactive, myeloproliferative diseases, differential diagnosis of thrombocytosis, thromboembolic events, thrombosis prevention.*

Контактный телефон: 8-911-262-70-31; e-mail: dady-08@mail.ru