

Виталий Леонидович Минутко

Тромбоцитоз, также называемый тромбоцитемией, обычно определяется как PLT, превышающее определенный верхний предел референсных значений, который может варьироваться от 350 000 / мкл до 600 000 / мкл, в зависимости от лабораторных или клинических данных. Однако, наиболее частое ограничение для нормы <450 000 / мкл. Повышенное PLT часто является случайной или неожиданной находкой в CBC.

Традиционно тромбоцитоз делят на две категории автономный (первичный) и реактивный (вторичный). С. Rose et.al. (2012) сообщили о причинах тромбоцитоза (>500×10⁹ /л) в 801 случае, из которых только 5,2% (n=42) были диагностированы как первичный тромбоцитоз. Среди них примерно половина (n = 22) имели эссенциальную тромбоцитемию (ET), 24% (n = 10) истинную полицитемию (PV), 2,4% (n = 1) были CML, а остальные (n = 9) - неуточненными миелопролиферативными заболеваниями. Авторы подчеркнули, что тромбоцитоз, вторичный по отношению к инфекции, которая была основной причиной тромбоцитоза и наблюдалась у 47,9% пациентов.

По данным Y. Edarhiro et.al. (2022) среди 1202 больных с тромбоцитозом у 150 (12,5%) был первичный и у 999 (83,1%) — вторичный тромбоцитоз. Из пациентов с первичным тромбоцитозом у 129 (86%) был по крайней мере 1 молекулярный маркер, указывающий на миелопролиферативное новообразование. Основными причинами вторичного тромбоцитоза были повреждение тканей (32,2%), инфекция (17,1%), хронические воспалительные заболевания (11,7%) и железодефицитная анемия (11,1%). Медиана PLT, а также частота тромбозов были значительно выше у пациентов с первичным, чем у пациентов со вторичным тромбоцитозом. Лишь у 8,9% больных с вторичным тромбоцитозом число тромбоцитов более 700×10⁹ /л, в то время как у больных с первичным тромбоцитозом этот показатель составлял 64,7%.

Тромбопоэз регулируется взаимодействием между тромбопоэтином (TPO) и его рецептором c-Mpl. При вторичном тромбоцитозе IL-6 представляет собой дополнительный ключевой медиатор, увеличивающий PLT (Kaser A, et. al., 2001). Вторичный тромбоцитоз, как правило, транзиторный, поскольку он включает увеличение продукции тромбоцитов без постоянного нарушения регуляции тромбопоэза. Однако могут наблюдаться более длительные периоды вторичного тромбоцитоза в несколько месяцев и даже лет, особенно у детей, что представляет собой проблему для его диагностики и классификации.

Первичный тромбоцитоз возникает в результате миелопролиферативных, миелодиспластических нарушений или реже в результате наследственного заболевания.

Если анамнез и соматическое обследование не дают результатов, выявляющих причину тромбоцитоза, наиболее полезными лабораторными исследованиями считается повторная оценка PLT, мазок периферической крови и исследования содержания сывороточного железа, включая фибриноген в плазме и ферритин. Другие тесты, которые могут предполагать наличие скрытого воспаления, включают ESR и уровни CRP.

Реактивный тромбоцитоз чаще всего является нормальным физиологическим ответом на коморбидное воспаление, например, хроническое, вызванное инфекцией, операцией и др. Различие между этими двумя категориями важно, поскольку автономный тромбоцитоз связан со значительно повышенным риском развития тромботических или геморрагических осложнений, тогда как реактивный тромбоцитоз - нет.

Уровни тромбопоэтина (TPO) в сыворотке крови не помогают дифференцировать реактивный и первичный тромбоцитозы.

Первичный тромбоцитоз

Эссенциальная тромбоцитемия (ЕТ), ранее подразумевавшая миелопролиферативное заболевание, включает перепроизводство тромбоцитов из-за клональной аномалии гемопоэтических стволовых клеток.

Эссенциальный тромбоцитоз (ЕТ) является редким гематологическим злокачественным новообразованием, частота встречаемости которого составляет 1,5–2,5/100 000 в год.

У многих пациентов с ЕТ первым проявлением основного заболевания является тромбоз или геморрагическое осложнение. Типичные симптомы, кроме вышеназванных, включают эритромелалгию (синдром локализованного болезненного жжения, покраснения, повышения температуры и гиперемии в конечностях), аквагенный зуд, тогда как тромбоциты $> 450 \times 10^9/\text{л}$ являются диагнозом ЭТ, если исключены другие миелопролиферативные новообразования, вторичный и ложный тромбоцитоз. При постановке диагноза большинство пациентов сообщают об отсутствии (27%) или наличии специфических вазомоторных симптомов (66%), начиная от болей в животе и атипичной боли в груди, парестезий, дизестезии и головных болей до обмороков. Менее половины (44%) сообщают о предшествующих симптомах, связанных с тромбозом (18%) или кровотечением (26%) (Kuipers R., et. al., 2023). К сожалению, у некоторых пациентов первоначально наблюдаются тяжелые осложнения, такие как эмболия периферических, легочных, воротных вен, церебральная или коронарная эмболия, или геморрагический выпот в перикарде. Наконец, у пациентов с болями в животе и ЕТ были отмечены спленомегалия (26%) и гепатомегалия (3%) (Davis R., 1985).

Клиническая картина эссенциальной тромбоцитемии

1. Отсутствие симптомов (27%).
2. Специфические вазомоторные симптомы (66%) (боли в животе и атипичная боль в груди, парестезии, дизестезии и головные боли до обмороков).
3. Симптомы тромбоза (18%).
4. Кровотечение (26%).

ЭТ считается редкой основной этиологией острого коронарного синдрома, встречаясь всего в 2, 1% этой патологии (Kuipers R., et. al., 2023). Что касается лечения, сроки реваскуляризации зависят от наличия ишемии и сопутствующего количества тромбоцитов. При наличии ишемии реваскуляризацию не следует откладывать, а адекватное количество тромбоцитов можно достичь с помощью афереза тромбоцитов. При отсутствии ишемии реваскуляризацию можно отложить до тех пор, пока с помощью циторедуктивной терапии не будет достигнуто адекватное количество тромбоцитов.

Кардиологи в своей повседневной практике сталкиваются с гораздо более высоким, чем в среднем, уровнем заболеваемости ЭТ, но, похоже, недостаточно осведомлены об этой патологии.

Первичный наследственный тромбоцитоз может быть вызван зародышевыми мутациями в генах, кодирующих ключевые регуляторы тромбопоэза, т.е. тромбопоэтин (ТНРО) и его рецептор с-MPL (MPL) или эффекторную киназу рецептора Янус киназа – 2 (JAK2).

Кроме того, соматические мутации в JAK2, MPL и в гене, кодирующем кальретикулин (CALR) описаны как «движущие» мутации в так называемых филадельфийско-негативных миелопролиферативных новообразованиях (MPN), а именно эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), истинной полицитемии (PV) и первичном миелофиброзе (PMF).

Мутации при эссенциальной тромбоцитемии:

- JAK2 (55%);
- CALR (15-24%);
- MPL (4%) (повышенный риск тромбозов при MPL -S505N);
- тройные негативные случаи (20%).

Примерно 55% взрослых с диагнозом эссенциальной тромбоцитемией имеют мутации JAK2, 15–24% мутации CALR и 4% мутации MPL, тогда как около 20% являются тройными негативными случаями (Tefferi A., Barbui T., et al., 2019). Однако исследования L. Teofili et al. (2010) продемонстрировали повышенный риск тромбоэмболических событий и фиброзной трансформации у пациентов, несущих зародышевую линию MPL -S505N.

С клинической точки зрения наследственный первичный тромбоцитоз в основном рассматривается как доброкачественное заболевание с поликлональным гемопоэзом без значительного риска тромбоэмболических осложнений (Braunstein E., Moliterno A., 2014).

Гематологические заболевания, сопровождающиеся тромбоцитозом:

- миелопролиферативные новообразования (MPN);
- эссенциальная тромбоцитемия (ET) – 50%;
- истинная полицитемия (PV) -24%;
- хронический миелоидный лейкоз (CML) -2,4%;
- первичный миелофиброз (PMF);
- миелодиспластические синдромы (MDS);
- MDS и MDS/MPN.

Вторичный тромбоцитоз

Наиболее общепринятое пороговое значение для нормы составляет менее 450 000/мкл. Уровень тромбоцитов в диапазоне от 450 000 до 700 000/мкл считается легким, от 700 000 до 900 000/мкл - умеренным, от 900 000 до 1 000 000/мкл - тяжелым, а значения выше 1 000 000/мкл - экстремальным тромбоцитозом. От 85% до 95% пациентов количество тромбоцитов свыше 500000/мкл. Имеют реактивный тромбоцитоз, при котором тромбоз и геморрагии – редкость.

Реактивный тромбоцитоз имеет место при острой и сильной кровопотере, гемолитической и железодефицитной анемиях, коллагеновых заболеваниях, стрессе, бактериальной или вирусной инфекции, воспалении, повреждении тканей после операции, аутоиммунном заболевании, асплении, злокачественных новообразованиях, терапии адреналином или кортикостероидами, тяжелой физической нагрузке, после спленэктомии и, наконец, «отскоке» после тромбоцитопении.

Количество тромбоцитов должно нормализоваться в течение нескольких дней после «коррекции» любой проблемы, вызвавшей тромбоцитоз. Более длительное повышение PLT говорит о невыявленной проблеме, такой как постоянная инфекция, хроническое воспаление, например, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, туберкулез и др.

Тромбоцитоз во время госпитализации по поводу острого панкреатита позволяет предположить развитие местных осложнений со стороны поджелудочной железы и инфекций, связанных с этой железой. Пик количества тромбоцитов в группе с тромбоцитозом наблюдался через $12,22 \pm 3,03$ дня после начала острого панкреатита (Chiba N., et al., 2023). Отметим, что MPV ниже в начале заболевания, чем в период ремиссии острого панкреатита, независимо от его тяжести.

Реактивный тромбоцитоз может быть результатом субклинического расстройства или скрытого рака, но он не связан с повышенным риском тромбоза или кровотечения, поэтому бессимптомные пациенты с тромбоцитозом должны проходить комплексную физическую оценку злокачественной опухоли или другого потенциально излечимого заболевания.

По данным A. Babacan et al. (2023), 1,8% пациентов с тромбоцитозом - мужчины и 38,2% - женщины. Медиана PLT - $590,43 \pm 280,12$ /мкл (450 000–750 000). Наиболее частая причина вторичного тромбоцитоза – инфекция (37,9%), другие причины - серповидноклеточная анемия (21%), железодефицитная анемия (15,4%), коллоидная болезнь тканей (6,6%), гемолитическая анемия (5,0%), спленэктомия (4,5%) и другие причины (9,7%).

Мазок крови

Тромбоциты при реактивном (вторичном) тромбоцитозе в основном маленькие, часто с нормальным MPV. Мазок периферической крови может помочь отличить первичный тромбоцитоз от вторичного, поскольку в отличие от последнего, при котором тромбоциты выглядят нормальными, при первичном тромбоцитозе могут наблюдаться гигантские тромбоциты (Petrides P, Siegel F., 2017).

Аспират костного мозга при тромбоцитозе

Мазок крови показывает признаки, указывающие на основную причину, включая острые инфекционные или воспалительные процессы. Аспират костного мозга обычно не требуется при реактивном тромбоцитозе. Если аспират берут из-за необходимости дифференцировать диагноз, то он может показать мегакариоцитарную гиперплазию с нормальной зрелой и/или смещенной влево морфологией мегакариоцитов. Мегакариоциты при этом имеют нормальное интерстициальное распределение. Ретикулин обычно не повышается.

Инфекции

Инфекции - наиболее распространенная причина вторичного тромбоцитоза, которая регистрируется почти в 50% его случаев.

При хронической инфекции или воспалении тромбоцитозу обычно сопутствует гранулоцитарная гиперплазия и признаки анемии хронического заболевания.

Травма

Инфекционный тромбоцитоз, по-видимому, связан с более низкой смертностью, но большей продолжительностью пребывания в отделении интенсивной терапии, например, после травмы мозга. Тромбоцитоз после травмы регистрируется в диапазоне 15-20% ее случаев и не связан со значительным риском развития тромбоэмболических осложнений.

Воспаление

При вторичном тромбоцитозе повышенный уровень тромбоцитов является результатом «внешнего процесса», например, такого как острое или хроническое воспаление, которое стимулирует мегакариопоэз.

Вторичный тромбоцитоз обычно является нормальной физиологической реакцией на воспаление или операцию, обычно носит временный характер поскольку включает увеличение продукции тромбоцитов без постоянного нарушения регуляции тромбопоэза (Teofili L., Larocca L., 2011)

Известно, что в дополнение к хорошо известным функциям гемостаза и тромбообразования тромбоциты играют провоспалительную роль. Усиление воспаления за счет активации тромбоцитов описано на моделях системного воспаления, таких как язвенный колит и болезнь Крона. MPV - параметр активации тромбоцитов, отражает воспалительную нагрузку и активность заболевания. С другой стороны, провоспалительное состояние, опосредованное цитокинами, в частности стимулирование образования тромбов с помощью IL-6, может привести к реактивной пролиферации тромбоцитов (Ranson J., 1977).

Восстановление миелоидной ткани после химиотерапии

Транзиторное повышение количества тромбоцитов в результате восстановления миелоидной ткани после химиотерапии.

Трансплантация тканей

У пациентов, перенесших трансплантацию свободных тканей нижних конечностей, предоперационный тромбоцитоз связан с повышенным риском осложнений. Однако, последний не является противопоказанием для трансплантации (Berger E., et.al., 2023).

Осложнения тромбоцитоза

Наиболее опасными осложнениями тромбоцитоза считается кровотечение и тромбоз, однако, последний часто протекает бессимптомно. Однако, они возникают менее чем у 1% пациентов с реактивным тромбоцитозом. PLT, превышающее 1 500 000 / мкл, заметно повышает риск кровотечения. Тромбоцитоз с PLT менее 1 000 000 / мкл чаще ассоциируется с тромбозом, но относительное количество тромбоцитов не пропорционально риску тромбоза у человека.

Тромбоцитоз часто присутствует без симптомов кровоизлияния и тромботических событий. Когда появляются другие симптомы, то они слабо заметны и неспецифичны.

Считается, что микрососудистые тромбы - причина эритромелалгии, сопровождающейся не только эритемой, но также чувством боли и тепла. Эритромелалгия обычно отмечается на конечностях, но также может быть заметной на лице. Другие неспецифические симптомы: головная боль и парестезии.

Причины тромбоцитоза после черепно-мозговой травмы:

- пневмония (19%);
- инфекции мочевыводящих путей (12%);
- системный воспалительный синдром (10%);
- респираторный дистресс-синдром (7%).

Злокачественные новообразования

В то время как неспровоцированный тромбоз долгое время был связан с повышенным риском злокачественных новообразований, как это впервые было описано Арманом Труссо в 1865 году, то сегодня все больше исследователей продемонстрировали расширенную роль тромбоцитов в продвижении воспаления, онкогенезе и метастазировании рака (Menter D., et.al., 2014).

Современная молекулярная онкология доказала, что существует связь между тромбоцитозом и степенью злокачественности рака. Lin et.al. описал это явление как «захват тромбоцитов», при котором раковые клетки используют тромбоциты для облегчения и стимулирования своего роста либо локально, либо через системы. Активируя тромбоциты и их факторы роста, опухолевые клетки могут избегать иммунного надзора в кровообращении, как бы, «накидывая на себя плащ» и тем самым продлевая свою выживаемость. Опухолевые клетки также могут имитировать молекулярные особенности тромбоцитов, принимая их мегакариоцитарные гены, например, γ IIb/ β 3, или молекулы адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов. Обширная экспрессия аденозиндифосфата (ADP) опухолевыми клетками может еще больше активировать тромбоциты через рецепторы P2Y1 и P2Y12. Таким образом, повышенная скорость продукции тромбоцитов, усиленная повышенным уровнем тромбопоэтина (TPO), должна быть достаточной, чтобы вызвать значительный тромбоцитоз (Braun A, et.al., 2021).

Известно, что агрегация тромбоцитов, индуцированная опухолевыми клетками (TCIPA), отвечает за увеличение инвазивности или метастатического потенциала соответствующего солидного рака путем активации нескольких медиаторов, например, ADP, тромбоксана A2 и т. д. Это выживание (функция) имеет молекулярное значение при распространении опухоли, особенно в фазе проникновения ее клеток в кровообращение, поскольку циркулирующие опухолевые клетки в конечном итоге становятся мишенью иммунологической реакции со стороны натуральных клеток-киллеров (NK) или даже внутрипросветных сил сдвига.

«Экранирующий» эффект тромбоцитов через сигнальный путь TGF- β может защитить раковые клетки от угрозы иммунологической элиминации, даже несмотря на то, что доказательства интраваскулярности раковых клеток также означают, что рак сам по себе в течение определенного периода времени был местно-распространенным злокачественным новообразованием.

Более высокое количество тромбоцитов также коррелировало с более высоким количеством циркулирующих опухолевых клеток (CTC), как было доказано N. Bednarz-Knoll

et al. (2022). Исследователи пришли к выводу, что предоперационное количество тромбоцитов может частично определить тяжесть опухоли по количеству СТС, подчеркнув, что потребность в антитромбоцитарной терапии постепенно возникает у таких пациентов.

Таким образом, рак более высокой степени злокачественности может также изменять иммунологическую и гематологическую системы организма в еще большей степени. В этом плане тромбоциты выступают в качестве многообещающего, и регулярно оцениваемого биомаркера степени злокачественности опухоли (Camilli M, et.al., 2021).

Известно, что тромбоцитоз один из возможных маркеров злокачественных новообразований. В исследовании Yoko Edahiro et.al. (2022) злокачественное новообразование почти в 10% случаев привело к вторичному тромбоцитозу. Так, например, солидные раковые опухоли иногда постоянно повышают PLT до такой степени, что недиагностированный рак задолго до его манифестации часто выявляется при обследовании пациента с выраженным тромбоцитозом (Harrison C., et.al., 2010).

Механизмы, лежащие в основе связи между паранеопластическим тромбоцитозом и прогрессированием рака, еще полностью не выяснены, но существуют доказательства взаимных взаимодействий между ростом опухоли, продукцией и активацией тромбоцитов. Тромбоциты являются не только биомаркером бремени болезни, повышенные уровни при постановке диагноза снижаются после первичного лечения и снова повышаются при рецидиве и также активно способствуют прогрессированию заболевания. Считается, что рак индуцирует образование тромбоцитов за счет высвобождения IL-6 - провоспалительного цитокина, стимулирующего выработку тромбопоэтина (Stone R., et.al., 2015).

Высокое PLT связано с плохим прогнозом рака при различных солидных опухолях, включая немелкоклеточный рак легкого, распространенный рак молочной железы и поджелудочной железы, колоректальный рак и рак желудка. Тромбоцитоз является независимым негативным прогностическим фактором для безрецидивной и общей выживаемости при эпителиальном раке яичников (Demetra H., et.al., 2020).

Фармакоэпидемиологические исследования показали более низкую заболеваемость некоторыми видами рака среди пациентов, получающих препараты, ингибирующие тромбоциты. Например, установлена связь между приемом аспирина и снижением заболеваемости раком яичника и толстой кишки (Lin H., et.al., 2020). Использование антиагрегантной терапии, например, аспирина, также положительно коррелирует со снижением риска рака молочной железы, согласно систематическому обзору Leite et al. которые исследовали несколько межрегиональных когорт и пришли к выводу, что аспирин (предпочтительно низкие дозы) может служить защитным фактором этой формы рака. Этот факт объясняет, что взаимодействие тромбоцитов и рака выражено в самом онкогенезе (Leite Ad., et.al., 2018). Интересно отметить, что прием клопидрогеля, напротив, повышает риск возникновения рака молочной железы (Cairat M, et.al., 2021).

Относительное увеличение количества тромбоцитов, превышающее 1,5 стандартного отклонения (т. е. ≥ 90 -го перцентиля), связано с риском развития многих типов рака (Giannakeas V., et.al., 2022).

Тромбоцитоз в детском и подростковом возрасте

Вторичный, транзиторный тромбоцитоз является частой находкой в педиатрии, в частности, при детских инфекциях и воспалениях. У детей могут наблюдаться более длительные периоды вторичного тромбоцитоза, в несколько месяцев и даже лет, что представляет собой проблему для его диагностики и классификации.

Инфекция

Наиболее частой причиной вторичного тромбоцитоза у детей считается респираторная инфекция.

Cusine N., et.al. (2014) отмечали, что тромбоцитоз встречается у детей младшего возраста и может быть вызван незрелостью иммунного ответа, более высокой частотой инфекций и дефицитом железа. Однако, при оценке тромбоцитоза в детском возрасте

необходимо учитывать возрастные изменения. Некоторые авторы предложили более высокие уровни тромбоцитов считать физиологическими до возраста 6 лет. Максимальный порог $650 \times 10^9 /л$ был установлен для возраста 2 месяца с постепенным возрастным снижением, достигающим взрослых значений на момент поступления в школу (Provan, D., et.al., 2004).

Причины тромбоцитоза в детском и подростковом возрасте:

1. Инфекции (особенно, органов дыхания, 60-80% случаев тромбоцитоза);
2. Воспаление (CRP негативно коррелирует с уровнем с ТРО, влияние IL-1, IL-6, IL-8 и GM-CSF);
3. Аутоиммунные заболевания, иммунодефицит;
4. Дефицит железа;
5. Онкологические заболевания;
6. Травма тканей;
7. Гемолитические анемии;
8. Аспления;
9. Эффект некоторых медикаментов;
10. Восстановление количества тромбоцитов после сильного кровотечения;
11. Окончание химиотерапии.

Инфекции дыхательных путей в педиатрии составляют 60–80% случаев тромбоцитоза (Dame C. & Sutor A., et. al., 2005). Так, по сравнению со здоровой группой детей частота обнаружения респираторно-синцитиального вируса (RSV) и риновируса человека (HRV) выше в группе детей с тромбоцитозом (Zheng Shou-Yan. et.al., 2016). Бронхиальные эпителиальные клетки секретируют широкий спектр воспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-6, IL-8 и GM-CSF, и эти цитокины ответственны за развитие тромбоцитоза после инфекций RSV и HRV. Более того, концентрации ТРО обычно коррелируют с уровнями CRP, что предполагает участие второго показателя в патогенезе первого.

Одни авторы считают, что пациенты с тромбоцитемией в тяжелом состоянии, например, предполагается, что PLT - полезный маркер, коррелирующий с тяжестью инфекции нижних дыхательных путей. И наоборот, другие исследователи обнаружили, что количество тромбоцитов не коррелирует с исходами, активностью заболевания или тяжестью инфекций.

Количество тромбоцитов обычно достигает пика на 11 день от начала болезни. Это подтверждает выводы тех исследователей, которые полагают, что PLT в случае вторичного тромбоза, обусловленного инфекцией достигает своего пика на второй и третьей недели болезни.

Другие причины вторичного тромбоцитоза в педиатрии

Основные причины тромбоцитоза у детей включают, помимо, острых бактериальных или вирусных инфекций, повреждение тканей, рак и хроническое воспаление, особенно в раннем возрасте. Триггерами вторичного тромбоцитоза также являются: гемолитическая анемия, аспления, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования и воздействие лекарств (Schafer A., et.al., 2004). Транзиторное повышение PLT наблюдается после эпизодов сильного кровотечения или на этапе восстановления миелоидного русла после химиотерапии.

Приобретенный первичный тромбоцитоз, как при филадельфийско-негативных миелопролиферативных новообразованиях, у детей встречается значительно реже, чем у взрослых (Hasle H., 2000).

Лечение эссенциальной тромбоцитемии в детском возрасте

N. Kucine et al. (2014) разделили детей с эссенциальной тромбоцитемией на категорию низкого и высокого риска. Дети с более легкими симптомами, включая гепатоспленомегалию, микрососудистые нарушения, такие как головные боли или эритромелалгия, а также бессимптомные дети с дополнительными тромбофилическими или сердечно-сосудистыми факторами риска в дополнение к эссенциальной тромбоцитемии считались группой низкого риска. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты при тщательном мониторинге кровотечений или потенциального синдрома Рея были предложены авторами в качестве терапевтического подхода для этой группы детей. Циторедуктивное лечение показана для группы высокого риска эссенциальной тромбоцитемией, включающей детей, у которых терапия низкого риска оказалась неэффективной, а также детей с тромбозом или тяжелым кровотечением в анамнезе. Кроме того, циторедуктивная терапия была рекомендована детям с стойким выраженным тромбоцитозом. N. Kucine et al. предложили гидроксимочевину в качестве возможной терапии первой линии в случае необходимости циторедуктивного лечения у детей с этой патологией.

C. Harrison et al. предложили использовать 2–3 мг/кг ацетилсалициловой кислоты с максимальной дозой 75 мг в день в антитромбоцитарной терапии у детей с эссенциальной тромбоцитемией (2010).

По мнению T. Varbuі (2012) антиагрегантную терапию у пациентов с выраженным тромбоцитозом ($> 1000 \times 10^9/\text{л}$) следует начинать только при наличии активности кофактора ристоцетина $> 30\%$. Кроме того, признаки аномального кровотечения должны вызывать необходимость проведения скрининга на AvWS путем определения как антигена vWF, так и параметра, отражающего функцию vWF, такого как активность кофактора ристоцетина, независимо от количества тромбоцитов (Knofler R., et al., 2020).

Не существует корреляции между вторичным тромбоцитозом и риском тромбоза или кровотечения и обычно специфического лечения тромбоцитоза не требуется. Однако, у некоторых пациентов с экстремальным тромбоцитозом (то есть $> 1\,000\,000 / \text{мкЛ}$) развивается кровотечение из-за потери мультимеров с высоким молекулярным весом (по фактору Виллебранда).

Дополнительные факторы, такие как снижение гематокрита, количество лейкоцитов или эндотелиальные факторы, такие как выработка оксида азота, играют важную роль в патогенезе тромбоза. Краткосрочная антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапия предполагается при значительном тромбоцитозе, например, после удаления селезенки.

А.Н. Богданов, В.В. Тыренко, Я.А. Носков, В.Н. Семелёв

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. Это обусловлено гиперагрегацией клеток и часто приводит к техническим проблемам при использовании аппарата искусственного кровообращения. Приемлемым уровнем тромбоцитов до операции, при котором не увеличивается риск тромбогеморрагических осложнений, считается их количество менее $500 \times 10^9/\text{л}$, оптимальным – ниже $400 \times 10^9/\text{л}$.

Для быстрого снижения уровня тромбоцитов перед операцией методом выбора является тромбоцитаферез, однако в связи с кратковременностью эффекта эту процедуру желательно выполнять ежедневно. При недостаточной эффективности экстракорпоральных методов или невозможности их проведения ряд авторов считают возможным проведение циторедуктивной терапии (гидроксимочевина) перед операцией,

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. Из 322 больных эссенциальной тромбоцитемией, наблюдавшихся в клинике Мэйо, у 119 (37%) развились тромботические или геморрагические осложнения. В этой связи до операции назначают цитостатики (прежде всего гидроксимочевину) с целью снижения количества тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$.

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. 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. Целевые уровни тромбоцитов: $400 \times 10^9/\text{л}$ при тромбозах в анамнезе, $600 \times 10^9/\text{л}$ – при их отсутствии. 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.

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.

Тромбоцитаферез у больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией используется редко в связи с кратковременным эффектом. Клинические исследования 49 процедуры и хорошим контролем тромбоцитоза при цитостатической терапии, однако может применяться при необходимости экстренного снижения количества тромбоцитов и сильных кровотечениях.

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