

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЦИТОЗОВ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ)

Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Е.В. Бурнашева, А.А. Мацуга, Е.В. Рябикина, Е.В. Дегтерева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Тромбоцитоз (повышение уровня тромбоцитов в периферической крови выше  $450 \times 10^9/\text{л}$ ) имеет разные причины и механизмы формирования: может быть семейным, первичным (клональным), вторичным (реактивным). Умение интерпретировать показатели периферической крови, знание основных дифференциально-диагностических критериев заболеваний, сопровождающихся тромбоцитозом, позволяют врачу провести необходимый объём обследования для определения причины тромбоцитоза. Уточнение характера тромбоцитоза является очень важным, поскольку клональный тромбоцитоз чаще сопровождается развитием тромботических осложнений и требует более активного терапевтического вмешательства, проведения специфической терапии. Своевременная постановка диагноза позволяет предупредить развитие тромбозов, улучшает прогноз, качество жизни и выживаемость пациентов.

**Ключевые слова:** тромбоцитоз, наследственный, первичный (клональный), вторичный, реактивный, миелопролиферативные заболевания, дифференциальная диагностика тромбоцитоза, тромбозы.

**Для цитирования:** Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Бурнашева Е.В., Мацуга А.А., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В. Дифференциальная диагностика тромбоцитозов (лекция для практикующих врачей). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):114-123. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-114-123

**Corresponding author:** Ирина Викторовна Снежко, i.snezhko@mail.ru

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THROMBOCYTOSIS (LECTURE FOR PRACTITIONERS)

Yu.V. Shatokhin, I.V. Snezhko, E.V. Burnasheva, A.A. Matsuga, E.V. Ryabikina, E.V. Degtereva

Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia

Thrombocytosis (an increase in the level of platelets in the peripheral blood above  $450 \times 10^9/\text{l}$ ) has different causes and mechanisms of formation: it can be familial, primary (clonal), secondary (reactive). The ability to interpret peripheral blood parameters, knowledge of the main differential diagnostic criteria for diseases accompanied by thrombocytosis, allow the doctor to conduct the necessary examination to determine the cause of thrombocytosis. Clarification of the nature of thrombocytosis is very important, since clonal thrombocytosis is more often accompanied by the development of thrombotic complications and requires more active therapeutic intervention, specific therapy. Timely diagnosis helps to prevent the development of thrombosis, improves the prognosis, quality of life and survival of patients.

**Keywords:** thrombocytosis, hereditary, primary (clonal), secondary, reactive, myeloproliferative diseases, differential diagnosis of thrombocytosis, thrombosis.

**For citation:** Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Burnasheva E.V., Matsuga A.A., Ryabikina E.V., Degtereva E.V. Differential diagnosis of thrombocytosis (lecture for practitioners). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):114-123. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-114-123

**Corresponding author:** Irina V.Snezhko, i.snezhko@mail.ru

Во врачебной практике исследование общего анализа крови (ОАК) с подсчётом количества тромбоцитов (Plt) является необходимым условием правильной постановки диагноза и, соответственно, определения оптимальной тактики ведения пациента. Достаточно часто в клинической

практике врачам приходится сталкиваться с повышенным уровнем тромбоцитов в крови — тромбоцитозом, под которым понимается повышение количества  $\text{Plt} > 450\,000 / \text{мкл}$  ( $>450 \times 10^9/\text{л}$ ).

Известно, что Plt образуются в костном мозге из мегакариоцитов (МКЦ) путём отшнуровывания

участков цитоплазмы (поэтапное образование: гемопоэтическая стволовая клетка — полипотентная клетка предшественница — колониообразующая единица смешанная — мегакариобласт — промегакариоцит — МКЦ — Plt) при непосредственном стимулирующем воздействии полипептидного гормона тромбопоэтина (ТПО), образующегося в печени, почках, мышечной ткани. Чем больше образуется Plt, тем сильнее тормозится синтез ТПО. Однако тромбоцитопоз регулируют не только ТПО, но и интерлейкины 3,6,7,9,11,13 (специфическая регуляция), а также гормоны — адренотропный (АКТГ), адреналин, возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы (неспецифическая регуляция). Период созревания Plt в костном мозге составляет 8 дней. Plt — это мелкие бесцветные, безъядерные клетки диаметром 2–4 мкм, объемом 6–9 мкм<sup>3</sup>. Форма Plt — овальная, круглая, сферическая или дискоидная (в неактивном состоянии), при активации эти клетки приобретают звездчатую форму. Тромбоциты имеют достаточно «нежное» строение, быстро разрушаются во внешней среде, несмотря на двуслойную мембрану. 67% этих клеток циркулирует в крови, 23% — располагается пристеночно, фиксируясь на поверхности эндотелиальных клеток. Продолжительность пребывания Plt в кровотоке составляет в среднем 9–11 дней, затем они подвергаются разрушению в печени, лёгких и селезёнке. В норме треть вышедших из костного мозга Plt депонируется в селезёнке. Небольшие молекулы, нуклеиновые кислоты, липидные медиаторы и белки хранятся в различных органеллах Plt (альфа-гранулах, плотных гранулах и лизосомальных везикулах). После активации Plt претерпевают резкие изменения формы и высвобождают эти биологически активные вещества во внеклеточную среду в их растворимом виде или заключёнными в биоактивные микровезикулы. Физиологическая плазменная концентрация Plt составляет  $180\text{--}360 \times 10^9/\text{л}$  ( $150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$ ) [1,2].

Основная роль Plt традиционно отводится участию в реакциях гемостаза. Plt активируются в месте повреждения сосудов, образуют «тромбоцитарную пробку», которая представлена агрегатами клеток (начальный гемостатический ответ) для остановки кровотечения. Функциями Plt являются адгезия (способность прилипать к чужеродным и собственным изменённым /повреждённым стенкам сосудов), агрегация, агглютинация (тромбоцитарная «коалиция», способность склеиваться) вазотрофическая функция (заживление и регенерация повреждённых тканей, выделение в них факторов роста, которые стимулируют деление и рост клеток, то есть влияют на тонус микрососудов и проницаемость стенок), прокоагулянтная активность, то есть участие в процессе свёртывания крови (повыше-

ние выработки тромбина, предоставление своей поверхности для ускорения ключевых реакций плазменного гемостаза) [1,2].

В последние годы появились данные о негемостатической роли Plt и их активном участии в реакциях воспаления. Эти функции Plt предопределены их антиген-представляющей ролью, способностью к активации и секреции различных иммуномодулирующих цитокинов и хемокинов. Выбрасываемые медиаторы привлекают и модулируют активность циркулирующих лейкоцитов. Кроме этого, активированные Plt могут напрямую взаимодействовать с вирусными рецепторами. Результатом этого взаимодействия является, в том числе, образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, фокусирование нейтрофилов в местах повреждения и создание каркаса для образования внеклеточных ловушек антигенов. Plt снижают концентрацию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, IL-6). При различных вирусных инфекциях, включая вирус Денге, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гриппа и SARS-CoV-2, отмечено повышение активности Plt, что приводит к секвестрации вирусных частиц, ограничивает распространение вируса в организме человека. Важной является локализация в  $\alpha$ -гранулах вирус-специфического иммуноглобулина G (IgG), который способен нейтрализовать *in vitro* и *in vivo* цитомегаловирус (ЦМВ), вирус гриппа A[3].

Активация и повышенная выработка Plt наблюдаются при различных состояниях. Можно выделить тромбоцитоз физиологический (при физической нагрузке, беременности, у новорождённых и грудных детей), реактивный (вторичный), автономный (первичный) — клональный и семейный. У детей тромбоцитоз наблюдается часто и встречается у 13% новорождённых, 36% детей в первый месяц жизни и у 13% — в возрасте от 6 до 11 месяцев [4]. У взрослых тромбоцитоз обнаруживается менее чем у 1% популяции, причём при повторном обследовании у большинства пациентов количество Plt нормализуется. При этом количество пациентов с сохраняющимся тромбоцитозом при втором исследовании в 10 раз выше (50% против 5%) при исходном уровне Plt более  $600 \times 10^9/\text{л}$  [5].

**Реактивный тромбоцитоз** развивается вторично по отношению к другим патологическим состояниям или реакциям организма человека. Для него характерно повышение уровня Plt вследствие процессов, которые являются внешними по отношению к мегакариоцитам, вследствие неспецифической активации продукции ТПО (гормона, который регулирует деление, созревание и выход в кровь Plt), что стимулирует выработку значительного количества

Plt без нарушения их функциональных свойств. Механизмы реактивного тромбоцитоза варьируются в зависимости от основной причины и могут включать повышенную пролиферацию / созревание МКЦ, ускоренное высвобождение Plt и / или сниженную их секвестрацию / увеличение продолжительности жизни Plt. Например, аспления связана со снижением секвестрации тромбоцитов. Потеря крови / дефицит железа приводят к повышенной пролиферации клеток-предшественниц, которые являются общими как для Plt, так и для эритроцитов (Er). При инфекциях и воспалительных процессах повышенная выработка некоторых провоспалительных цитокинов стимулирует пролиферацию МКЦ, созревание и / или ускоренное высвобождение Plt из костного мозга. Реактивный тромбоцитоз обычно не увеличивает риск развития тромботических или геморрагических осложнений, если только пациенты не имеют тяжёлых заболеваний артерий или длительное время не находятся в неподвижности. При вторичном тромбоцитозе количество Plt обычно  $< 1000000/\text{мкл}$  ( $< 1000 \times 10^9/\text{л}$ ), и причину этих отклонений можно установить, исходя из анамнеза и объективного обследования (возможно, с применением подтверждающих исследований) [5,6].

**Автономный (первичный) тромбоцитоз** вызывается внутренними клеточными механизмами (то есть процессами, которые лежат внутри МКЦ или клеток-предшественников тромбоцитарного ряда кроветворения), возникает при наличии дефекта самих гемопоэтических стволовых клеток, которые являются опухолевыми в случае хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ), имеют повышенную чувствительность к ТПО и мало зависят от экзокринной (внешней) стимуляции. Производство Plt в данном случае является неконтролируемым процессом, сами Plt при этом функционально дефектны, что проявляется нарушением их взаимодействие с другими клетками и субстанциями, которые стимулируют образование тромбов.

Большинство автономных тромбоцитозов у взрослых являются клональными (то есть злокачественными) и вызваны приобретёнными (соматическими) мутациями генов, которые регулируют тромбоцитопоэз (например, JAK2, CALR или MPL), связаны с миелопролиферативными новообразованиями (MPN) или другими гематологическими злокачественными неоплазиями. Тромбоцитоз у младенцев и детей может быть вызван приобретёнными мутациями или (реже) унаследованными генетическими аномалиями, связанными с семейными синдромами тромбоцитоза [1,2,5].

Причины тромбоцитоза варьируются в зависимости от характеристик, изучаемых популя-

ций: например, различаются у амбулаторных и госпитализированных пациентов, у младенцев и взрослых. В большинстве случаев тромбоцитоз во всех возрастных группах и клинических условиях является реактивным состоянием. Наиболее частые причины реактивного тромбоцитоза представлены в таблице 1 [1,2,5,6].

Развитие тромбоцитоза после спленэктомии и при асплении обусловлено ролью селезёнки в регуляции Plt, прежде всего как основного места их разрушения. После спленэктомии у 75–82% пациентов возникает реактивный тромбоцитоз с максимальным количеством Plt через 1–3 недели после операции и нормализацией в течение последующих нескольких недель или месяцев, в редких случаях тромбоцитоз сохраняется несколько лет. При уровне Plt выше  $600\text{--}800 \times 10^9/\text{л}$  у 5% пациентов возникают венозные постспленэктомические тромбозы, значительно реже — артериальные тромбозы. Помимо спленэктомии (по поводу травмы, опухоли, аутоиммунной тромбоцитопении, микроцифероцитоза), причиной аспления могут быть генетические заболевания (гетеротаксический синдром) или нарушение функции селезёнки (серповидно-клеточная анемия, эмболизация сосудов селезёнки, амилоидоз селезёнки). При асплении резко увеличивается риск развития сепсиса, вызванного инкапсулированными бактериями (пневмококк, менингококк, *Haemophilus influenzae*), что требует вакцинации и антибактериальной профилактики при планирующихся оперативных вмешательствах [1,2,5,6].

Представляет интерес значение интерлейкина-6 (IL-6) в развитии тромбоцитоза при ряде заболеваний. IL-6 обладает мощной тромбопоэтической функцией. Показано, что он индуцирует мегакариоцитопоэз *in vitro* и тромбоцитоз *in vivo*, играет ключевую роль в иммунном ответе, гемопоэзе и формировании острофазовой реакции, принимает участие в патогенезе различных воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, а именно множественной миеломы, ревматоидного артрита, болезни Кастлемана, саркомы Капоши, мезангиопролиферативного гломерулонефрита, псориаза, сепсиса и остеопороза. Выяснено, что концентрации интерлейкина-6 (IL6) в сыворотке, плазме, плевре и синовиальной жидкости увеличиваются у пациентов с воспалительными заболеваниями (например, при ревматоидном артрите и др.). При таких солидных опухолях, как рак кишечника, лёгкого, почек, яичников, шейки матки и эндометрия, злокачественная мезотелиома, прогноз заболевания при тромбоцитозе ухудшался. Это связано с тем, что Plt играют важную роль в развитии метастазирования за счёт активации мегакариоцитопоэза и развития агрегатов опухолевых клеток

**Возможные причины реактивного тромбоцитоза**

Неопухолевые гематологические состояния
Острая кровопотеря
Острая гемолитическая анемия
Хроническая железодефицитная анемия
Выздоровление после тромбоцитопении, спровоцированной алкоголем или дефицитом витамина В <sub>12</sub>
Эффект после лечения первичной тромбоцитопенической пурпуры
Опухолевые состояния
Метастатический рак
Опухоли (рак желудка, яичников, лёгких, поджелудочной железы, лимфома, болезнь Ходжкина, особенно нейробластома, гепатобластома)
Лимфома
Феномен рикошета после миелосупрессии после исключения миелосупрессивного агента
Острые и хронические заболевания
Ревматические заболевания (ревматоидный артрит, юношеский ревматоидный артрит; спондилоартрит)
Аутоиммунные заболевания (болезнь Шенлейн-Геноха, системный васкулит, коллагенозы)
Хроническое воспалительное заболевание кишечника (язвенный колит)
Хронические воспалительные заболевания печени
Целиакия
Болезнь Кавасаки
Невротический синдром
РОEMS-синдром, болезнь Кастлемана
Саркоидоз
Повреждение тканей
Термические ожоги
Серьезная травма
Переломы костей
Острый панкреатит
Хирургические вмешательства, сопровождающиеся большой операционной травмой, особенно при заболеваниях с обширными некрозами тканей (послеоперационный период)
Состояние после спленэктомии, гипоспленизм или отсутствие селезёнки
Функциональная аспления (например, серповидно-клеточная анемия)
Инфекции
Острые и хронические инфекции: бактериальные (воспаление лёгких, менингит), вирусные (гепатиты, энцефалиты, вирусные поражения ЖКТ, COVID-19), паразитарные, грибковые (кандидоз, аспергиллез)
Туберкулез
Острые вирусные инфекции (в том числе детские)
Другие причины
Физические нагрузки
Аллергические реакции
Реакция на медикаменты
Винкристин, эпинефрин, глюкокортикостероиды, антимикотики, витамин В <sub>12</sub> , эритропоэтин, андрогены, симпатомиметики (адреналин, изопреналин, изадрин), интерлейкин-6, all-trans-ретиноевая кислота, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, ТПО

с Plt. Развитию тромбоцитоза при этой патологии способствует распад опухоли, кровотечения, появление дефицита железа [5,6,7].

При HHV-8 (HumanHerpesVirus 8, герпес-вирус саркомы Капоши (KSHV)) — ассоциированных заболеваниях (мультицентрический вариант болезни Кастлемана-МБК, саркома Капоши, первичная лимфома серозных оболочек) выработка вирусного интерлейкина-6 (vIL-6) обуславливает формирование системных симптомов заболевания, включая РОЕМС-синдром (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, поражения кожи). Этот синдром вызывается, по всей вероятности, циркулирующими в крови иммуноглобулинами вследствие дефекта плазматических клеток. Регресс системных симптомов (в том числе РОЕМС синдрома, тромбоцитоза) после анти IL-6 терапии доказывает определяющую роль IL-6 в развитии этих состояний [8,9].

Кроме того, интерлейкин-6 (IL-6) играет важную роль в развитии реактивного тромбоцитоза в острой фазе туберкулёза. Ситуация с туберкулёзом в мире постоянно ухудшается из-за появления штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью и практически не поддающихся лечению штаммов *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью. Это является причиной ежегодно фиксируемых 1,4 миллиона смертей и 8,7 миллиона новых случаев заболевания. У пациентов с туберкулёзной инфекцией была показана корреляция более высокой концентрации IL-6 в сыворотке крови с реактивным тромбоцитозом, более обширными рентгенологическими изменениями и симптомами в виде лихорадки, ночной потливости, потери веса, чем у пациентов с туберкулёзом при нормальном количестве Plt. Это позволило сделать вывод о том, что концентрация IL-6 в плазме может служить маркером для оценки активности заболевания с точки зрения клеточной иммунной реакции [10].

Обычно уровень Plt при реактивных тромбоцитозах  $< 1000 \times 10^9$  /л, но изредка может быть выше. Морфология Plt и их функциональная активность нормальны. Количество МКЦ в костном мозге увеличено, их морфология остается нормальной.

Риск тромбообразования и кровоточивости при реактивных тромбоцитозах, как правило, значимо не повышается. По мнению ряда авторов, профилактика указанных осложнений требуется лишь при значительном повышении уровня Plt в крови более  $1000 \times 10^9$  /л, например, после спленэктомии, когда целесообразно назначать антиагреганты коротким курсом. Однако оценка факторов риска развития тромбоэмболических осложнений должна проводиться в каждом конкретном случае с учётом возрас-

та, наличия тромбозов в анамнезе, сердечно-сосудистых заболеваний и т.д. Излечение основного заболевания, вызвавшего тромбоцитоз, приводит к нормализации уровня Plt [1,2,5,6].

Редким наследственным синдромом, который проявляется только тромбоцитозом (отсутствуют лейкоцитоз или полицитемия) является **семейный тромбоцитоз (СТ)** (семейная эссенциальная тромбоцитемия), который характеризуется высокой пенетрантностью, поликлональным кроветворением, гетерогенностью по генетическим маркерам и клинико-лабораторным данным. Причинами СТ могут быть мутации гена ТПО (в настоящее время описано 4 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 [11].

**Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ)** представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки. ХМПЗ характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки гемопоэтических клеток и сопровождаются изменением показателей периферической крови. Согласно классификации миелоидных новообразований ВОЗ (2016), выделяют хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз, истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), хронический эозинофильный лейкоз, миелопролиферативное новообразование неклассифицируемое (диагноз исключения). Среди миелопролиферативных/миелодиспластических заболеваний выделяют хронический миеломоноцитарный лейкоз, атипичный хронический миелоидный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз [12].

При ХМПЗ показано, что предрасположенность к болезни реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной гемопоэтической клетки и приводящих к её злокачественной трансформации. Первичным гуморальным регулятором продукции тромбоцитов является тромбопоэтин, который селективно индуцирует тромбоцитоз *in vivo*. Генетические перестройки играют важную роль в патогенезе ХМПЗ. Мутации генов тромбопоэтиновых рецепторов MPL и JAK-2 выявляются при тромбоцитозе у большинства больных ХМПЗ.

Таблица 2

## Дифференциально-диагностические клиничко-лабораторные признаки ХМПЗ

Клиничко-лабораторные признаки	ЭТ	ИП	ПМФ	ХМЛ	МДС
Вазомоторные симптомы	++	+++	++	-	-
Плеторический синдром	-	+++	+	-	-
Конституциональные симптомы	+	++ на поздних стадиях	+++	++ на поздних стадиях	++
Тромбозы необычные, любой локализации	+++, у 11-25%	+++, у 12-39%	у 48%	не характерны	-
Геморрагический синдром	+++	++	12% на поздних стадиях	+ на поздних стадиях	++
Спленомегалия	-	++	+++ у >90% больных	++ у >75% больных	Умеренная
Портальная гипертензия	+	++	в 10-20% случаев		
Эритроцитоз	+/-	+++	++ эритремическая форма	-	-
Лейкоцитоз	+/-	++	Со сдвигом влево до метамиелоцитов и миелоцитов	Со сдвигом влево до миелоцитов, промиелоцитов, иногда бластов, часто эозинофилия и базофилия	Бластные клетки
Тромбоцитоз	++++	++	++ тромбоцитемическая форма	+	+
Нормобласты	-	-	++	-	-
Каплевидные эритроциты	-	-	++	-	-
Анемия	В стадии пост ЭТ миелофиброза	В стадии пост-ИП миелофиброза	++ на поздних стадиях	++ на поздних стадиях	+++ рефрактерная к противоанемической терапии
Мочевая кислота	-/+	+	У 40% урикемия, урикозурия	↑↑	+/-
ЛДГ			↑↑	↑	
Щелочная фосфатаза нейтрофилов			↑↑	↓	
В миелограмме	Панцитоз Гиперплазия МКЦ-ного ростка	Гиперплазия 3-х ростков, преимущественно эритроидного	«Сухая» пункция	Резкая гиперплазия и омоложение миелоидного ростка, ↑ эозинофилов и базофилов	Признаки дисплазии эритроидного ростка, ↑ количество кольцевых сидеробластов
Трепанобиопсия	Пролиферации МКЦ с преобладанием крупных и гигантских МКЦ со зрелой морфологией	Гиперплазия трёх ростков кроветворения	Коллагеновый или ретикулиновый фиброз	То же	Превалирование жировой ткани при гипопластическом варианте
Генетические исследования	JAK2V617F ++	JAK2 V617F +++	JAK2 V617F ++	Хромосомная аномалия t(9; 22), Ph-хромосома Определение химерного гена BCR/ABL	Изменения хромосомы 7 и множественные аберрации, ассоциация с неблагоприятным прогнозом

25–50% пациентов с ХМПЗ имеет точечную мутацию в гене JAK2V617F, что приводит к развитию повышенной чувствительности клеток-предшественниц к цитокинам и тромбопоэтину, далее — к гиперплазии миелоидного ростка (в том числе мегакариоцитарного ряда клеток) [12,13].

Наличие тромбоцитоза в сочетании с определёнными клинико-лабораторными проявлениями позволяют заподозрить ХМПЗ (табл. 2) [12,13].

Важными диагностическими признаками ИП и эритремической стадии ПМФ являются вазомоторные симптомы, связанные с плеторическим синдромом («плетора» — полнокровие). Характерно увеличение массы циркулирующих эритроцитов (Er), что приводит к появлению жалоб на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд (особенно после водных процедур), приступы стенокардии. Нарушения микроциркуляции, характерные для ИП и ЭТ, проявляются эритромелалгиями (приступобразные покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью, жжением), парестезиями, нарушением зрения, перемежающейся хромотой, приапизмом (очень редко), более частым развитием язвенной болезни желудка при ИП. Миелопролиферативный синдром включает лейкоцитоз, тромбоцитоз конституциональный — лихорадку, потливость, потерю веса, боли в костях. При ИП важным диагностическим критерием является снижение уровня эндогенного эритропоэтина ниже нижней границы нормы. Если же показатель субнормальный, то требуется поиск мутации гена JAK2 в экзоне 12 [12,13].

Было показано, что при ПМФ повышение уровня Plt коррелирует с частотой развития тромбозов. В то время как при ИП и ЭТ многочисленными исследованиями не была доказана роль концентрации Plt в развитии тромбозов, однако высокий тромбоцитоз (более  $1000 \times 10^9/\text{л}$ ) является риском для геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда [1,12,13].

При тромбоцитозе ведущим в диагностике ХМЛ является выявление транслокации t(9;22)(q34;q11) (Ph-хромосомы) при цитогенетическом исследовании клеток костного мозга, выявление химерного гена BCR/ABL при молекулярно-цитогенетическом исследовании (FISH-методом). Тромбоцитоз возможен при МДС с изолированной делецией 5q и рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами.

Выявление мутации в генах JAK2, MPL, CALR, BCR/ABL свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ, ХМЛ от ряда других миелоидных неоплазий, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов (табл. 3) [1,12,13].

Диагноз Ph-негативное МПЗ, особенно при отсутствии мутаций JAK2, MPL, устанавливают после исключения других заболеваний, в первую очередь ХМЛ.

При СТ мутация JAK246/1 служит фактором риска для мутации JAK2 V617F, которая характерна для ИП, ПМФ, ЭТ. Это может объяснять возникновение описанных в литературе случаев различных МПН у членов одной семьи [5,6].

**Обследование пациента при впервые вы-**

Таблица 3

### Встречаемость мутаций и их прогностическое значение при ХМПЗ

Мутации\нозологии	ЭТ	ИП	ПМФ	СТ	ХМЛ
JAK2V617F высокая аллельная нагрузка — пожилой возраст, ↑Hb, лейкоцитоз и тромбоцитопения	55% высокая аллельная нагрузка — увеличение риска артериальных тромбозов и низкий риск прогрессии в пост-ЭТ МФ	96% высокая аллельная нагрузка — появление симптомов интоксикации и часто трансформация в пост-ИП миелофиброз	45–68%	+	–
JAK2Экзон12 эритропоэтин субнормальный, более молодой возраст на момент диагностики	Редко	2%	Редко	–	–
MPLW515L/K в экзоне 10 — ассоциирована с пожилым возрастом, женским полом, низким Hb и числом Plt	4%	редко	8%	+	–
MPLS505N	+			+	–
Изолированная в экзоне 9 гена CALR, более низкий риск тромбозов и более высокая выживаемость в сравнении с мутированным геном JAK2	67%	–	88%		–

**явленном тромбоцитозе** должно быть в первую очередь нацелено на выявление причин реактивного тромбоцитоза. Оно включает следующее:

- первичный осмотр со сбором анамнеза, исследованием объективного статуса пациента с обязательным определением размеров печени и селезенки, оценкой жалоб пациента;
- общий анализ крови, развернутый, с визуальным исследованием мазков, для морфологической характеристики гранулоцитов (нарушение созревания нейтрофилов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, базофилия, эозинофилия), выявления патологии размеров и формы тромбоцитов, эритроцитов, наличия нормобластов, дополнительно исследуется уровень ретикулоцитов;
- биохимический анализ крови: билирубин (прямой и непрямой), АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор);
- определение концентрации сывороточного железа, ферритина, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, уровня эритропоэтина при наличии анемии;
- исследование уровня СРБ количественно;
- УЗИ или КТ органов брюшной полости;
- Фиброгастродуоденоскопию для выявления причин вторичного тромбоцитоза на фоне патологии желудочно-кишечного тракта, а также при наличии признаков портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода и желудка, что может быть при ХМПЗ в фазе посттромбоцитемического миелофиброза;
- колоноскопию в целях исключения опухолевого поражения толстого кишечника;
- рентгенографию или КТ органов грудной клетки для исключения вторичного тромбоцитоза на фоне хронических заболеваний и новообразований лёгких;
- консультации гинеколога и уролога;
- проведение исследований, направленных на обнаружение онкопроцесса в органах малого таза;
- при подозрении на конкретную нозологию — дополнительные исследования [13].

Ключи к разгадке причины тромбоцитоза могут быть получены при повторном, неоднократном исследовании клинического анализа крови с дифференциальным подсчётом клеток крови с использованием автоматического анализатора. Определение гематокрита, подсчёт числа ретикулоцитов, тромбоцитов, средних значений эритроцитарных индексов (MCV — средний объём эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, RDW — ширина распределения эритроцитов по объёму), визуального

исследования морфологии Eг, тромбоцитов, нейтрофилов, СОЭ важны для уточнения причины тромбоцитоза.

Срочность обследования определяется клиническим состоянием пациента, наличием тревожных результатов и степенью тромбоцитоза, так как лечение осложнений и неотложных состояний требует срочных мер и не должно затягиваться оценкой причины тромбоцитоза. К состояниям, требующим госпитализации, относятся следующие:

- неотложные клинические ситуации (например, нестабильность гемодинамики, нарушения дыхания) или бластные клетки в мазке крови;
- наличие тромбоза или кровотечения.

Пациентам с количеством тромбоцитов  $\geq 1000000$ /мкл необходимо обследование в течение ближайших нескольких дней от момента выявления тромбоцитоза [14,15].

Необходима визуальная оценка мазка крови для оценки морфологии тромбоцитов, выявления других гематологических нарушений и исключения ложного тромбоцитоза (псевдотромбоцитоз).

Микросфероциты (Eг-малых размеров) позволяют заподозрить железодефицитные состояния (требуется исследование уровня ферритина); нейтрофилез со сдвигом влево — воспалительный процесс или ХМПЗ: аномальные Plt (при повышении среднего объёма Plt MPV  $\geq 11$  мкл, крупные, гигантские Plt, конгломераты Plt, причудливые формы Plt, мегакариоцитарные фрагменты, гипогранулярность Plt) — ХМПЗ или семейный тромбоцитоз; тельца Хауэлла-Джолли / или Eгс ядрами — асплению хирургическую (спленэктомия) или функциональную (серповидно-клеточная анемия); лейко-эритробластическая картина крови с каплевидными Eг, Eг с ядрами и незрелыми гранулоцитами — инфильтрацию костного мозга; шистоцитоз, фрагментация Eг (маршевая гемоглобинурия, искусственные клапаны сердца и т.д.) — гемолитический процесс.

При тромбоцитозе возможна псевдогиперкалиемия (искусственное повышение уровня калия в сыворотке, когда большое количество Plt агрегируется *in vitro*, но не в плазме), может быть подтверждена одновременным тестированием уровней калия в сыворотке и плазме [14,15].

Псевдотромбоцитоз возможен при криоглобулинемии (повышение Plt при тестировании образцов крови при температуре  $\leq 30^\circ\text{C}$  из-за осаждённых частиц криоглобулина, которые учитываются как Plt в автоматических анализаторах). Этот эффект исчезает, если образец крови поддерживать при температуре тела до проведения тестирования. В редких случаях циркулирующие

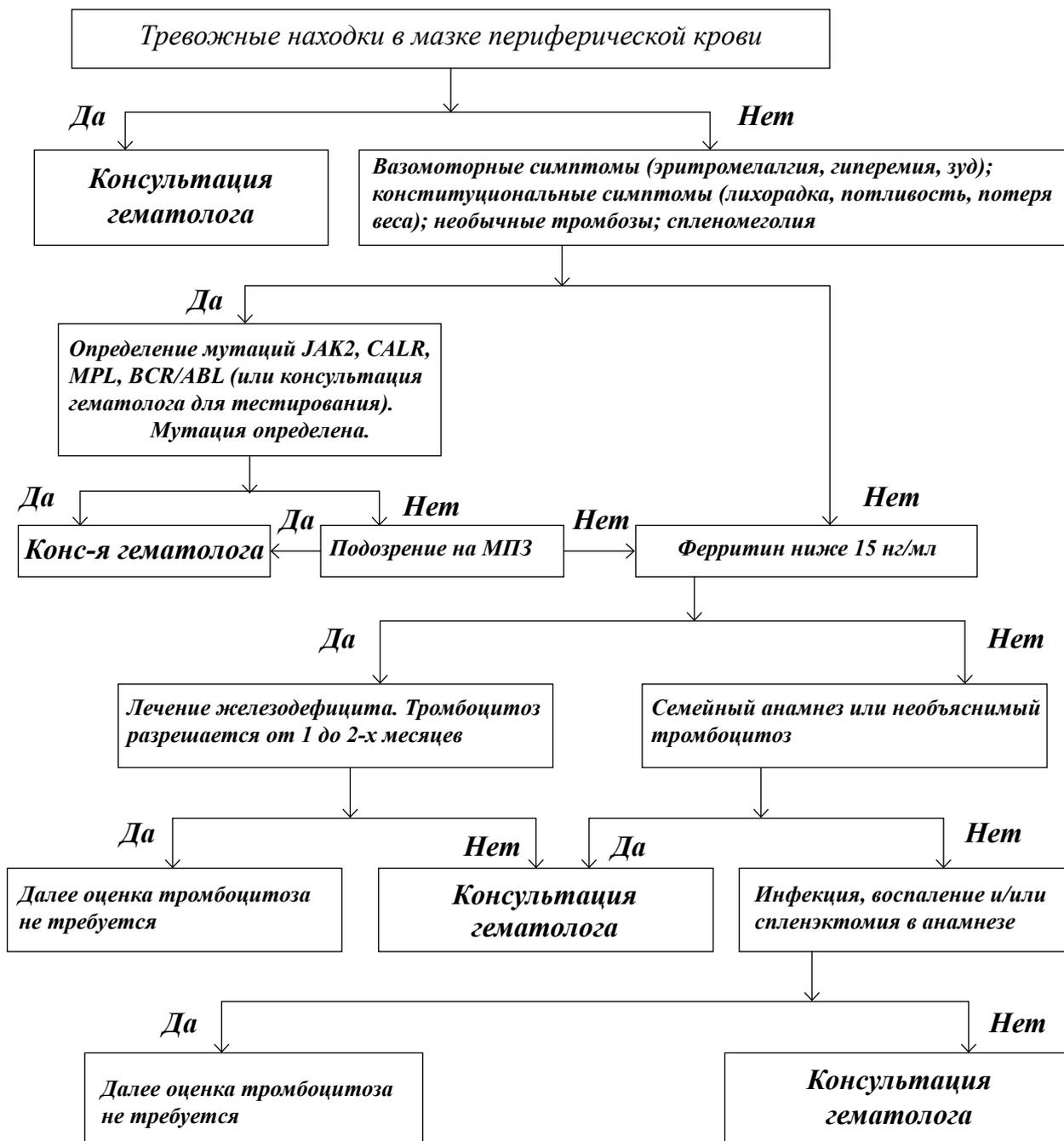


Рисунок. Алгоритм оценки персистирующего тромбоцитоза [15].

фрагменты цитоплазмы (например, бластные клетки или мелкие лимфоциты) или фрагментированные E<sub>g</sub> (при тяжёлом гемолизе или ожогах) могут быть ошибочно интерпретированы автоматическими анализаторами как Plt [14,15].

Реактивный тромбоцитоз может быть транзиторным (травма, операция, острое кровотечение) или персистировать в течение длительного времени (ЖДА, хронические воспалительные и инфекционные процессы, злокачественные опухоли). Алгоритм оценки персистирующего тромбоцитоза представлен на схеме 1[15].

Таким образом, необходимо помнить, что тромбоцитоз — это лабораторный синдром, который является одним из проявлений основного заболевания. Надеемся, что представленные данные позволят лучше ориентироваться в сложной клинической ситуации при дифференциальной диагностике тромбоцитозов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Клиническая онкогематология*. Под ред. М.А. Волковой. Москва: Медицина, 2007.
2. *Гематология: национальное руководство*. Под ред. О.А. Рукавицына. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
3. Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Солопова А.Г., Цибилова В.И., Якубова Ф., и др. Роль тромбоцитов в противовирусном иммунитете. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(2):204–212. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.30
4. Dame C, Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol*. 2005;129(2):165-77. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05329.x
5. Богданов А.Н., Тыренко В.В., Носков Я.А., Семелёв В.Н. Дифференциальная диагностика тромбоцитозов в клинической практике. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014;46(2):44-50. eLIBRARY ID: 21623532 EDN: SFEWTV
6. Смирнова Л.А., Цвирко Д.Г., Новик Д.К., Змачинский В.А. Тромбоцитозы в клинической практике: критерии диагноза и дифференциальная диагностика. *Лечебное дело*. 2019;5(69):47-52. eLIBRARY ID: 41196895 EDN: KKSNAE
7. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. *Thrombosis*. 2011;2011:536062. DOI: 10.1155/2011/536062
8. Tefferi A, Ho TC, Ahmann GJ, Katzmann JA, Greipp PR. Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *Am J Med*. 1994;97(4):374-8. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90306-9
9. Меликян А.Л., Егорова Е.К., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Караголян С.Р., и др. Клинико-морфологические особенности различных вариантов болезни Кастлемана. *Терапевтический архив*. 2015;87(7):64-71. DOI:10.17116/terarkh201587764-71
10. Сингх П.П., Гоял А. Интерлейкин-6: мощный биомаркер микобактериальной инфекции. *Springerplus*. 2013;2:686.
11. Ding J, Komatsu H, Wakita A, Kato-Uranishi M, Ito M, Satoh A, et al. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. *Blood*. 2004;103(11):4198-200. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3471
12. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Морозова Е.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). *Клиническая онкогематология*. 2021;14(2):262–298. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
13. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. [и др.] Ph-негативные миелопролиферативные заболевания: особенности цитогенетической и молекулярно-генетической диагностики и мониторинга: учебное пособие. Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2021.
14. Liesveld J. Реактивный тромбоцитоз (вторичная тромбоцитемия). *Справочник MSD. Профессиональная версия*. 2020.
15. Tefferi A. *Approach to the patient with thrombocytosis*. 2022.

## Информация об авторах

**Шатохин Юрий Васильевич**, д.м.н., проф., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0003-0002-2246-2858; shatokhin\_yv@rostgmu.ru

**Снежко Ирина Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-0688-0435; snezhko\_iv@rostgmu.ru

**Бурнашева Ева Владимировна**, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7818-4776; burnasheva\_ev@rostgmu.ru

**Мацуга Андрей Александрович**, асс. кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3557-3373; andrey.matsuga@yandex.ru

**Рябикина Елена Витальевна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7382-8827; ryabikina@rostgmu.ru

**Дегтерева Елена Валентиновна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3286-3930; degtereva\_ev@rostgmu.ru

## Information about the authors

**Shatokhin Yuriy V.**, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0003-0002-2246-2858; shatokhin\_yv@rostgmu.ru

**Snezhko Irina V.**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0003-0688-0435; snezhko\_iv@rostgmu.ru

**Burnasheva Eva V.**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0001-7818-4776; burnasheva\_ev@rostgmu.ru

**Matsuga Andrey A.**, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0002-3557-3373; andrey.matsuga@yandex.ru

**Ryabikina Elena V.**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0001-7382-8827; ryabikina@rostgmu.ru

**Degtereva Elena V.**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0002-3286-3930; degtereva\_ev@rostgmu.ru

Получено / Received: 30.05.2023

Принято к печати / Accepted: 11.07.2023