

# ГІПЕРТРОМБОЦИТОЗ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ТЕРАПЕВТА

*I.O. Родіонова*

*ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка*

---

**Резюме.** У статті розглядаються питання діагностики та лікування пацієнтів із уперше виявленим тромбозом. На підставі власних клінічних випадків надано рекомендації щодо призначення антиагрегантної терапії з метою профілактики тромботичних ускладнень.

**Ключові слова:** тромбоцити, реактивний тромбоцитоз, есенціальна тромбоцитемія, антиагрегантні препарати.

## **Hyperthrombocytosis in the practice of a physician**

**I.O. Rodionova**

*Kyiv National University named after Taras Shevchenko*

**Abstract.** The article considers the issues of diagnosis and treatment of patients with newly diagnosed thrombocytosis. Based on their own clinical cases recommendations for the appointment of antiplatelet therapy to prevent thrombotic complications.

**Keywords:** platelets, reactive thrombocytosis, essential thrombocythemia, antiplatelet drugs.



---

DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-4.17

© I.O. Родіонова

## Вступ

Тромбоцити — це формені елементи крові, що виробляються в кістковому мозку та відіграють життєво важливу роль у процесі згортання крові. Нормальна кількість тромбоцитів у дорослих та дітей становить від 150 000/мкл до 450 000/мкл (від 150 до  $450 \times 10^9/\text{л}$ ), але нормальний діапазон може змінюватись за даними різних клінічних лабораторій.

Тромбоцитоз або тромбоцитемія — це стан, при якому кількість тромбоцитів перевищує 450 000/мкл. Тромбоцитоз можна розділити на дві групи: первинний та вторинний (реактивний) тромбоцитоз.

Поділ на первинний і вторинний тромбоцитоз важливий, оскільки це має значення для прогнозу та лікування [1].

Первинний тромбоцитоз виникає через неконтрольоване порушення вироблення тромбоцитів клітинами-попередниками кісткового мозку. Зазвичай ці порушення пов'язані з групою хронічних мієлопроліферативних захворювань. У пацієнтів із первинним тромбоцитозом, есенціальною тромбоцитемією або справжньою поліцитемією має місце підвищений ризик тромбозу та кровотеч порівняно із вторинним тромбоцитозом.

Вторинний тромбоцитоз, або реактивний, характеризується високою кількістю тромбоцитів унаслідок різних захворювань або використання певних ліків. Даний тип тромбоцитозу найбільш поширений, виявляється при рутинних лабораторних дослідженнях та, за даними багатьох досліджень, на нього припадає 80-90% випадків серед усіх тромбоцитозів [2].

Поява реактивного тромбоцитозу може бути внаслідок таких процесів, як гостра крововтрата, інфекція, хронічні залізодефіцитні стани, наявність хронічних або онкологічних захворювань, а також у пацієнтів після видалення селезінки. Цей патологічний стан може зникати після усунення основної причини.

Лікарям різних спеціальностей слід пам'ятати, що вторинний тромбоцитоз як реакція з боку системи крові на наявність цих захворювань може призвести до виникнення тромботичних ускладнень, насамперед гострого інфаркту міокарда, тромбозу брижової вени та тромбоемболії легеневої артерії [3].

Отримані дані низки когортних досліджень свідчать про те, що дорослі з уперше виявленим тромбоцитозом піддаються підвищеному ризику розвитку кількох типів раку та підлягають відповідним обстеженням.

Злоякісне захворювання системи крові, або есенціальна тромбоцитемія (первинна тромбоцитемія) — хронічне мієлопроліферативне захворювання, при якому стійка проліферація мегакаріоцитів призводить до збільшення кількості циркулюючих тромбоцитів. Мутації *JAK2*, *CALR* або *MPL* виявляються приблизно в 90% пацієнтів із цією тромбоцитемією [4].

**Мета** — привернути увагу лікарів-терапевтів до діагностики вперше виявленого тромбоцитозу за допомогою рутинних лабораторно-інструментальних методів обстеження та до профілактики можливих тромботичних ускладнень.

## Результати та обговорення

Наводимо клінічні приклади пацієнток із виявленим тромбоцитозом.

**Клінічний випадок 1.** Пацієнтка М., 44 років, звернулася до терапевта зі скаргами на болі в суглобах кистей, ранкову скутість до двох годин у променево-зап'ясткових, п'ястнофалангових суглобах, загальну слабкість.

З анамнезу: рік тому консультувана ревматологом із проведенням стандартних лабораторних та інструментальних обстежень, даних за ревматоїдний артрит виявлено не було. В аналізі крові на той час: еритроцити —  $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін — 124 г/л, лейкоцити —  $6,7 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцити —  $509,0 \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ — 15 мм/год, у лейкоцитарній формулі: паличкоядерні нейтрофіли — 8%, сегментоядерні нейтрофіли — 62%, лімфоцити — 34%, моноцити — 3%, еозинофіли — 3%.

На прийомі в терапевта: стан пацієнтки задовільний. Шкірні покриви чисті, звичайного кольору. Пальпаторно: збільшення периферичних лімфатичних вузлів, печінки та селезінки не виявлено. У загальному аналізі крові порівняно з минулим роком без суттєвих змін (еритроцити —  $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін — 128 г/л, лейкоцити —  $4,9 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцити —  $517,0 \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ — 12 мм/год). С-реактивний протеїн — негативний, ревматоїдний фактор (РФ) — негативний. Даних за реактивний артрит, асоційований з уrogenітальною інфекцією, за даними лабораторних досліджень також виявлено не було (був виключений уrogenітальний хламідіоз та уреapлазмоз). При рентгенологічному обстеженні кистей виявлено звуження суглобових щілин, кістоподібні просвітлення, узур не виявлено.

На підставі проведених досліджень встановлено діагноз деформуючого остеоартрозу суглобів кистей I стадії з призначенням відповідного патогенетичного лікування.

**Клінічний випадок 2.** На консультацію до гематолога звернулася пацієнтка Л., 40 років, зі скаргами на підвищену втомлюваність, інших скарг не мала. При проведенні загального аналізу крові лікар-терапевт звернув увагу на підвищену кількість лейкоцитів та тромбоцитів, призначив додаткові обстеження (біохімічний аналіз крові, УЗД черевної порожнини) та скерував на консультацію до гематолога. З анамнезу стало відомо, що показники тромбоцитів протягом останніх 3 років були вищими за норму ( $637,0-705,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

На прийомі в гематолога: стан пацієнтки задовільний. Шкіра звичайного кольору. Геморагічних проявів на шкірі та слизових не виявлено. Периферичні лімфатичні вузли, печінка та селезінка пальпаторно не збільшені. В аналізі крові: еритроцити —  $4,86 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін — 137 г/л, лейкоцити —  $11,4 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцити —  $711,0 \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ — 10 мм/год, у лейкоцитарній формулі: паличкоядерні нейтрофіли — 8%, сегментоядерні нейтрофіли — 62%, лімфоцити — 34%, моноцити — 3%, еозинофіли — 3%. За даними УЗД черевної порожнини: печінка не збільшена. Селезінка збільшена, розмірами  $140 \times 100$  мм. Лікар-гематолог не зміг виключити хронічне мієлопроліферативне захворювання — Есенціальна тромбоцитемія?

Були призначені додаткові обстеження (мутація гена *JAK2 V617F*, трепанобіопсія з наступним гістологічним описом препарату). Пацієнтці також рекомендовано проведення агрегатограми тромбоцитів із метою патогенетичного призначення антиагрегантних препаратів, насамперед малих доз ацетилсаліцилової кислоти.

Після отримання результатів обстежень наявність захворювання системи крові підтвердилося і пацієнтці було призначено патогенетичне лікування.

Слід нагадати, що підвищений біосинтез тромбоксану  $A_2$ , який має місце при есенціальній тромбоцитемії, пояснює патогенетичне застосування малих доз ацетилсаліцилової кислоти для лікування есенціальної тромбоцитемії, хоча в тромбогенезі при есенціальній тромбоцитемії є і певний внесок із боку лейкоцитів (клітинна адгезія з тромбоцитами, розеткоутворення) та еритроцитів (індуктори агрегації тромбоцитів), а також зниження активності ристоцетинового кофактора Віллебранда,

підвищення молекулярної маси мультимерів фактора Віллебранда, дефіцит антитромбіну III, протеїнів C та S.

До цього часу залишається остаточно нез'ясованою роль ацетилсаліцилової кислоти в первинній профілактиці тромбозів.

За даними численних досліджень, не рекомендується прийом аспірину при кровотечах в анамнезі та рівні тромбоцитів вище від  $1500,0 \times 10^9/\text{л}$ , коли підвищується схильність до кровотеч зі шлунково-кишкового тракту в молодих пацієнтів. Це пояснюється тим, що розвивається набутий синдром Віллебранда та знижується активність фактора Віллебранда (абсорбція на тромбоцитах мультимерів фактора Віллебранда, протеоліз фактора Віллебранда).

Тому перед призначенням ацетилсаліцилової кислоти при тромбоцитозі більше за  $1000,0 \times 10^9/\text{л}$  необхідно переконатися, що активність фактора ристоцетину більше як 30%.

Вторинний реактивний тромбоцитоз трапляється приблизно в 75% людей без будь-яких попередньо встановлених діагнозів із боку системи крові. Зазвичай наявність реактивного тромбоцитозу при залізодефіцитній анемії становить близько 30%. Згідно з китайськими дослідженнями, у дітей розвиваються тромбоцитози при кількості тромбоцитів  $\geq 500 \times 10^9/\text{л}$  при інфекціях дихальних шляхів (25,9%).

За даними багатьох досліджень, схильності до вторинного реактивного тромбоцитозу за ознакою раси, статі чи віку не встановлено [5].

Що стосується патогенезу виникнення тромбоцитозу, то спочатку в кістковому мозку стовбурові клітини перетворюються на дуже великі клітини, попередники тромбоцитів, мегакаріоцити. Мегакаріоцит утворює фрагменти клітин — тромбоцити, і може виробляти від 5000 до 10 000 тромбоцитів.

Патофізіологія вторинного тромбоцитозу може відрізнитися залежно від причини, що призвела до цього. Кількість тромбоцитів збільшується внаслідок гіперпродукції тромбopoетину, інтерлейкіну-6, інших цитокінів або катехоламінів при запальних, інфекційних або неопластичних станах, а також у стресових ситуаціях [6].

Проліферація мегакаріоцитів продукує підвищену кількість тромбоцитів при залізодефіцитній анемії внаслідок хронічної крововтрати. Водночас, як після видалення селезінки, спостерігається зниження секвестрації тромбоцитів і також з'являється стійкий тромбоцитоз.

У більшості випадків тромбоцитоз перебігає безсимптомно і зазвичай виявляється за результатами рутинних лабораторних досліджень.

За даними анамнезу необхідно оцінити стан, який міг спричинити тромбоцитоз: попередня травма чи операція; спленектомія в анамнезі або наявність гемолітичної анемії, інфекційного захворювання. З'ясувати факт можливої кровотечі в анамнезі (шлунково-кишкова, наявність менорагій).

З анамнезу життя лікарю-терапевту треба поцікавитися в пацієнта випадками артеріального або венозного тромбозу, прийомом різних медикаментів, шкідливих звичок (паління, вживання алкоголю) або раніше встановленого діагнозу хронічного мієлопроліферативного захворювання. Звернути увагу на лихоманку нез'ясованого генезу, пітливість, втрату ваги, появу втоми або інших скарг як можливих симптомів злоякісного захворювання.

При фізикальному обстеженні оцінити шкірні покриви та слизові (наявність кровотеч, синців), збільшення периферичних лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалії, ознак артеріального або венозного тромбозу.

Лабораторне обстеження при вторинному реактивному тромбоцитозі повинно включати: 1) загальний аналіз крові (звернути увагу на кількість тромбоцитів, відсутність патологічних змін у лейкоцитарній формулі, швидкість осідання еритроцитів); 2) С-реактивний білок; 3) антинуклеарні антитіла; 4) ревматоїдний фактор; 5) дослідження заліза (сироваткове залізо, феритин).

Якщо клінічний стан не дозволяє віддиференціювати первинний від вторинного тромбоцитозу, слід призначити додаткові тести, такі як молекулярно-генетичне дослідження, біопсія кісткового мозку.

Вторинний тромбоцитоз не потребує спеціального лікування, але найважливішим є встановлення причини, що призвела до стійкого збільшення кількості тромбоцитів, із метою призначення відповідного лікування. Наприклад, нормалізація кількості тромбоцитів може бути досягнута шляхом прийому препаратів заліза в пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника [7].

Лікування антиагрегантними препаратами, такими як, наприклад, ацетилсаліцилова кислота, зазвичай не показане, оскільки при вторинному реактивному тромбоцитозі ризик тромбозу дуже низький. Проте їх можна розглядати для пацієнтів із групи ризику за наявності супутніх захворювань та кількістю тромбоцитів

більше за  $1000,0 \times 10^9/\text{л}$  із профілактичною метою й обов'язково попередньо проведеною агрегатограмою тромбоцитів.

Не виключається і застосування тромбоцитозоферезу в пацієнтів з ознаками тромбозу та активної кровотечі. Хоча тромбоцитозоферез має тимчасовий ефект, все ж таки він допомагає швидко знизити кількість тромбоцитів [8].

Лікарям-терапевтам слід знати, що вторинний тромбоцитоз зазвичай минає після усунення основного захворювання. Прогноз залежить від причини, яка призвела до цього. Так, наявність тромбоцитозу вважається несприятливим при таких захворюваннях, як хронічне обструктивне захворювання легень, злоякісне захворювання шлунково-кишкового тракту, насамперед рак стравоходу або колоректальний рак.

Лікарям необхідно знати і про ускладнення, що пов'язані з наявністю стійкого підвищення кількості тромбоцитів, хоча ускладнення при реактивному тромбоцитозі досить рідкісні: 1) артеріальний та венозний тромбоз, що призводить до інсульту, інфаркту міокарда; 2) кровотеча; 3) мимовільний аборт; 3) внутрішньоутробна загибель плода / затримка внутрішньоутробного розвитку; 4) трансформація в гостру мієлобластну лейкемію або первинний мієлофіброз [9].

Дуже цікавий факт канадського популяційного когортного дослідження. У Канаді з 1 січня 2007 р. по 31 грудня 2017 р. проводилося дослідження з наступним аналізом даних у грудні 2020 р. Було обстежено 53 339 дорослих пацієнтів віком від 40 до 75 років, у яких був уперше виявлений тромбоцитоз на підставі результатів загального аналізу крові, але нормальна кількість тромбоцитів спостерігалась у попередні 2 роки.

Результати цього дослідження показали, що підвищена кількість тромбоцитів в обстежуваних пацієнтів була пов'язана з підвищеним ризиком виникнення ракового захворювання протягом щонайменше 2 років. Тому були надані рекомендації пацієнтам із нез'ясованим генезом тромбоцитозу проводити скринінг на наявність кількох видів раку.

Встановлено підвищений ризик виникнення таких солідних пухлин, як рак легень, яєчників, нирок та шлунково-кишкового тракту [10].

## Висновки

1. Збільшення кількості тромбоцитів зазвичай спостерігається при хронічних запальних

захворюваннях у гострий період або при пошкодженні тканин, наявності злоякісних новоутворень.

2. Необхідно ретельно зібрати анамнез і провести фізикальне обстеження, щоб виключити вторинний реактивний тромбоцитоз. У пацієнтів із вторинним тромбоцитозом, у яких не вдалося встановити основну причину такого стану, необхідно призначити додаткові обстеження, щоб виключити приховане захворювання (доброякісне або злоякісне).
3. У частини пацієнтів, у яких важко віддиференціювати первинний тромбоцитоз від

вторинного (різниця між ними має важливі терапевтичні та прогностичні наслідки), рекомендується експертний висновок лікаря-гематолога.

4. Роль ацетилсаліцилової кислоти в профілактиці тромботичних ускладнень при первинному та вторинному тромбоцитозі остаточно не з'ясована. Тому перед призначенням ацетилсаліцилової кислоти при тромбоцитозі більше за  $1000,0 \times 10^9/\text{л}$  необхідно провести агрегометрію тромбоцитів та переконатися, що активність фактора ристоцетину більше як 30%.

## Список використаної літератури

1. Schafer AJ. Thrombocytosis. *JAMA*. 2015 Sep 15;98(4):701-5.
2. McMullin MF. Diagnostic workflow for hereditary erythrocytosis and thrombocytosis. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2019 Dec 6;63:42-5. 102(3):41-3.
3. Sałacki AJ, Wysockiński A. Reactive thrombocytosis resulting from frequent blood donations as an extremely rare cause of ST Segment Elevation Myocardial Infarction in the case of a 19-year-old male. *Annals of agricultural and environmental medicine. AAEM*. 2018 Dec 20;93:57-4.
4. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017 Feb 9;68: 41-3.
5. Al-Samkari H, Kessler CM, Auerbach M. Recognition of thrombotic risk of thrombocytosis in iron deficiency. *Haematologica*. 2021 Mar;106(3):661-3.
6. Scharf RE. Do we need antiplatelet therapy in thrombocytosis? *Contra. Proposal for an individualized risk-adapted treatment. Hamostaseologie*. 2016 Nov 7;89:69-3.
7. Schattner A, Kadi J, Dubin I. Reactive thrombocytosis in acute infectious diseases: Prevalence, characteristics and timing. *Eur J Intern Med*. 2019 May 1;63:42-5.
8. Alberio L. Do we need antiplatelet therapy in thrombocytosis? *Pro. Diagnostic and pathophysiologic considerations for a treatment choice. Hamostaseologie*. 2016 Nov 7;109(5):397-2.
9. Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, Sunami E, Kitayama J. Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer. *World journal of surgery*. 2012 Jan;87:46-8.
10. Moulis G, et al. Platelet counts of adults upon acute hospital admission to internal medicine units are a predictor of mortality. *Ann Hematol*. 2020 Mar; 99(3):451-7.

**Для цитування:** Родіонова ІО. Гіпертромбоцитоз у практиці лікаря-терапевта. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2021;2(4):17-21. DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-4. 17

**Адреса для листування:** Родіонова Ірина Олександрівна, irodionova@ukr.net; КНУ імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини», вул. Володимирська, 64/13, Київ, 01601, Україна.

**Відомості про авторів:** Родіонова Ірина Олександрівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини, ORCID: 0000-0002-7893-8563.

**Особистий внесок:** Родіонова І.О. — аналіз проблеми та результатів, написання статті.

**Фінансування:** Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування КНУ імені Тараса Шевченка.

**Декларація з етики:** Автор задекларувала відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Проходження статті:** Надійшла до редакції 06.12.2021 року; перероблена 09.12.2021 року; прийнята до друку 15.12.2021 року; надрукована 28.12.2021 року.

**For citation:** Rodionova IO. Hyperthrombocytosis in the practice of a physician. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnysky* 2021;2(4):17-21. DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-4. 17

**Correspondence address:** Rodionova Iryna Olexandrivna, irodionova@ukr.net; Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska Street, 64/13, Kyiv, 01601, Ukraine.

**Information about the authors:** Rodionova Iryna Olexandrivna, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv, ORCID: 0000-0002-7893-8563.

**Personal contribution:** Rodionova IO — analysis of the problem and results, writing an article.

**Funding:** The article was prepared in the framework of self-financing.  
**Declaration of Ethics:** The author declare that there is no conflict of interest or financial obligations.

**Article:** Received 06 December 2021; revised on 09 December 2021; accepted 15 December 2021; published 28 December 2021.