

gene carrying and, selected by us disease with few symptoms As a whole, among the revealed in the population studies, and also verified in clinic of the persons with deficiency of erythrocyte G6PD there were marked different pathological phenotypes: hereditary nonspheryctary hemolytic anemia, acute drug-induced hemolytic anemia, asymptomatic gene carrying and, selected by us disease with few symptoms.

**Key words:** enzimopatya red blood cells, deficiency of G-6-FDG erythrocytes, prevalence, genotypes, phenotypes.

---

## ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

---

УДК 616-005.6+616.411-007.61-005.1

Надійшла 16.07.2011

Я. І. ВИГОВСЬКА, Ю. С. КАРОЛЬ, Ю. Л. ЄВСТАХЕВИЧ, Г. Л. ДЯКІВ,  
Н. Ф. БУЖЕРАК, О. Я. ВИГОВСЬКА, З. В. МАСЛЯК (Львів)

### ДВА ВИПАДКИ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПОРОДІЛЬ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ТРОМБОЦИТЕМІЄЮ

Відділення гематології Інституту патології крові та трансфузійної медицини АМН України  
<karolj@au.ru>

*У статті описано два клінічні випадки есенціальної тромбоцитемії (ЕТ), ускладненої тромбозом, у породіль. ЕТ була діагностована тільки після пологів при виникненні тромботичних ускладнень. Обидві хворі після встановлення діагнозу отримували анагрелід як препарат першої лінії терапії, а також клексан і пероральні антикоагулянти. Показано, що навіть у хворих з ЕТ молодого віку і групи низького ризику тромбозу вагітність і запальні процеси можуть бути причиною тяжких тромботичних ускладнень, що вимагає особливої уваги.*

---

**Ключові слова:** есенціальна тромбоцитемія, гіпертромбоцитоз, тромбоз, вагітність.

---

Есенціальна тромбоцитемія (ЕТ) – хронічне мієлопроліферативне захворювання, що характеризується збільшенням кількості тромбоцитів у периферичній крові, зумовленим клональною проліферацією мегакаріоцитів.

Частота захворювання на ЕТ становить 5–7 випадків на 1 000 000 популяції. ЕТ – хвороба старшого віку, середній вік – 60 років. Тільки у 10 % загальної кількості хворих ЕТ діагностують у віці < 40 років, а у віці < 20 років – у 0,1 % хворих.

Тривалий час захворювання перебігає безсимптомно і першим проявом хвороби може бути тромбоз вен чи артерій [11]. Тромботичні ускладнення спостерігаються у 70 % хворих, рідше (10–15 %) виникає кровотеча. Характерними для ЕТ є мікроциркуляторні судинні розлади, зокрема еритромелалгія (85 %). Тромбоз може мати різну локалізацію: тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, легеневих, ниркових, селезінкових та інших судин, у жінок молодого віку – повторний викидень. У 50 % хворих з ЕТ спостерігається незначне збільшення селезінки, а у 20–50 % одночасно й печінки. У периферичній крові виявляється стабільний тромбоцитоз  $> 400 \cdot 10^9$  в 1 л, у деяких хворих може дещо збільшитись кількість лейкоцитів (не більше  $20 \cdot 10^9$  в 1 л), нейтрофіліоз або базофілія. Тромбоцити великих розмірів утворюють агрегати. Порушена агрегаційна функція тромбоцитів під впливом колагену та тромбоксану  $A_2$ . У кістковому мозку збільшена кіль-

кість мегакаріоцитів, превалюють великі форми з гіпертрофованими нуклеолами та широкою цитоплазмою.

Діагноз ЕТ встановлюють згідно з критеріями Polycythemia vera study Group (1975) в модифікації S. Murphy та співавт. [9]:

- кількість тромбоцитів  $> 600 \cdot 10^9$  в 1 л;
- гемоглобін в межах 130 г/л, кількість еритроцитів у нормі;
- вміст сироваткового заліза в нормі;
- відсутній колагеновий фіброз кісткового мозку або він займає менше 1/3 площі;
- відсутність цитогенетичних або морфологічних ознак мієлодиспластичного синдрому;
- виключені причини вторинного тромбоцитозу.

Останнім часом до діагностичних критеріїв ЕТ запропоновано включити:

- кількість тромбоцитів  $> 450 \cdot 10^9$  в 1 л протягом тривалого часу;
- набуті патогенетичні мутації (JAK2 чи MPL гена);
- відсутність інших мієлопроліферативних процесів (справжня еритрема, хронічна мієлоїдна лейкемія, ідіопатичний мієлофіброз);
- виключення причин вторинного тромбоцитозу, нормальний вміст сироваткового заліза;
- у кістковому мозку збільшена кількість мегакаріоцитів [4].

Для підтвердження ЕТ та прогнозування перебігу хвороби вважають доцільним визначити JAK2V617F мутацію, яка спостерігається у 50 % хворих з ЕТ.

Диференціальну діагностику ЕТ слід проводити з іншими мієлопроліферативними хворобами та вторинним тромбоцитозом. Вторинний тромбоцитоз спостерігається при запальних станах (ревматоїдний артрит, виразковий коліт тощо), злоякісних пухлинах, після спленектомії та інших операційних втручань, при дефіциті заліза.

Залежно від схильності до тромботичних ускладнень у хворих з ЕТ виділяють три групи ризику [5]:

- високого: вік старше 60 років, судинні фактори ризику (гіпертонічна хвороба, діабет), попередній тромбоз чи геморагії, пов'язані з ЕТ, кількість тромбоцитів  $> 1000 \cdot 10^9$  в 1 л;
- середнього: вік 40–60 років, без судинних факторів ризику, без попереднього тромбозу чи геморагій, кількість тромбоцитів  $< 1000 \cdot 10^9$  в 1 л;
- низького: вік менше 40 років.

Останнім часом з'явилися дані літератури про те, що хворі з ЕТ, у яких виявлена JAK2V617F мутація, більш схильні до тромбозу [1, 3, 12]. JAK2V617F мутацію розглядають як підвищений ризик виникнення тромбозу мозкових, коронарних та портальних судин [8, 13]. Ряд дослідників такої закономірності не виявили [2, 6]. Враховуючи рідкісність ЕТ у молодому віці та складність діагностики під час вагітності, наводимо два випадки ЕТ, ускладненої тромбозом, у породіль.

1. Хвора П.Т.В., 23 років, 24.03.2011 р. госпіталізована до гематологічного відділення 5-ї міської клінічної лікарні Львова. Діагноз: есенціальна тромбоцитемія. Каваїлеофеморальний флеботромбоз в стадії реканалізації.

З анамнезу відомо, що 03.02.2011 р. народила 28-тижневу дитину (кесарський розтин), після чого розвинувся метроендометрит, а згодом ілеофеморальний флеботромбоз. Призначено клексан в дозі 0,6 мл 2 рази на день, антибіотики. В крові виявлено гіпертромбоцитоз (кількість тромбоцитів  $800 \cdot 10^9$  в 1 л). Призначено анагрелід по 2 таблетки і хвору переведено до гематологічного відділення.

При госпіталізації скаржилась на загальну слабкість, запаморочення, біль в лівій нозі.

При об'єктивному обстеженні виявлено набряк лівої нижньої кінцівки. Селезінка не збільшена.

Аналіз крові: Нв – 86 г/л; ер. –  $2,6 \cdot 10^{12}$  в 1 л; тр. –  $377 \cdot 10^9$  в 1 л; л. –  $10 \cdot 10^9$  в 1 л; п. – 2; с. – 63; лімф. – 26; мон. – 8; ШОЕ – 60 мм/год.

Час зсідання крові за Лі-Уайтом – 8 хв, у силіконовій посудині – 18 хв, час рекальцифікації плазми – 100 с, протромбіновий час плазми – 16 с, протромбіновий час сироватки

– 22 с, гепариновий час – 8 хв, утворення ендогенного тромбoplastину – 2 хв 8 с; 3 хв 5,8 с, 4 хв 6 с. Фібриноген – 7,91 г/л, час фібринолізу > 3 год. Агрегаційна активність тромбоцитів з АДФ – 7,8 с, з ристоміцином – 8,4 с.

Продовжено лікування: анагрелід по 1 таблетці на добу, дозу клексану поступово зменшено, одночасно призначено варфарин 1 таблетку на добу. Стан хворої значно покращився. Зникли біль, набряк кінцівки. Кількість тромбоцитів – в межах  $(150-170) \cdot 10^9$  в 1 л. Протромбіновий час плазми – 22 с (протромбіновий індекс 68 %), фібриноген – 3,91 г/л.

Хвора виписана із стаціонару з рекомендаціями: анагрелід по 1 таблетці на добу, варфарин – під контролем протромбінового часу плазми крові.

2. Хвора М.Н.П., 23 років. 09.02.2011 р. госпіталізована до хірургічного відділення клініки ДУ «ІПКТМАМНУ» із скаргами на загальну слабкість, важкість в нижніх кінцівках, набряк лівої кінцівки, підвищення температури тіла до 38,1 °С.

З анамнезу відомо, що 19.11.2010 р. народила здорову дитину. Наприкінці грудня 2010 р. з'явився біль в попереку та лівій нозі, підвищилась температура тіла. Госпіталізована до гінекологічного відділення обласної лікарні і встановлено діагноз: метроендометрит; тромбоз тазових вен зліва, каваїлеофеморальний флеботромбоз.

05.01.2011р. проведена операція – екстирпація матки з матковими трубами. Призначено тіenam, метрагіл, клексан, детралекс. Виписана в задовільному стані.

21.01.2011 р. госпіталізована до хірургічного відділення обласної лікарні з діагнозом ретромбозу системи нижньої порожнистої вени: нижня порожниста вена, клубово-стегново-підколінно-гомільковий сегмент зліва, тромбоз клубово-стегнового та стегнового сегмента справа. Проведена тромболітична терапія актилізою, призначено антибіотики, клексан. У зв'язку з високими показниками тромбоцитів хвору переведено до хірургічного відділення ДУ «ІПКТМАМНУ» і встановлено діагноз есенціальної тромбоцитемії.

Аналіз крові: Нb – 89 г/л; тр. –  $1005 \cdot 10^9$  в 1 л; ер. –  $3,8 \cdot 10^{12}$  в 1 л; л. –  $19,8 \cdot 10^9$  в 1 л; п. – 12; с. – 72; е. – 3; баз. – 1; мон. – 4; лімф. – 8; ШОЕ – 55 мм/год.

Коагулограма: час зсідання крові за Лі-Уайт – 6 хв 40 с, у силіконовій посудині – 9 хв 30 с, час рекальцифікації плазми – 1 хв 30 с, протромбіновий час плазми – 18 с, протромбіновий час сироватки – 24,2 с, гепариновий час – 5 хв, утворення ендогенного тромбoplastину: на 3-й хвилині – 6,4 с, фібриноген – 11,47 г/л, час фібринолізу > 3 год. Агрегаційна активність тромбоцитів: з АДФ – 6,8 с, з ристоміцином – 7 с.

Хворій продовжено терапію клексаном по 0,4 мл 2 рази на день, призначено анагрелід по 2 таблетки на добу. Кількість тромбоцитів знизилась до  $397 \cdot 10^9$  в 1 л. Поступово зменшено дозу клексану, призначено фенілін. Покращились показники коагулограми: протромбіновий час – 22 с (протромбіновий індекс – 68 %), фібриноген – 3,02 г/л.

У задовільному стані хвора виписана з рекомендаціями: анагрелід по 1 таблетці на добу, фенілін – під контролем протромбінового часу плазми крові.

Дані літератури про перебіг вагітності у хворих з ЕТ неоднозначні. Підсумовуючи спостереження за 106 вагітними з ЕТ, встановлено, що нормальний перебіг вагітності, пологів та народження здорових дітей спостерігається у 57 %, викидень та передчасні пологи – у 43 %. Ці ускладнення виникають переважно в першому триместрі вагітності та зумовлені тромбозом судин плаценти.

В обох хворих діагноз ЕТ був встановлений тільки після пологів при виникненні у них тромботичних ускладнень. Постає питання про причини несвоєчасного встановлення діагнозу. По-перше, молодий вік хворих (23 роки), хвороба перебігала безсимптомно і, очевидно, до вагітності, а можливо, і під час вагітності, адже кількість тромбоцитів у них не визначали.

Крім того, є дані про зниження під час вагітності кількості тромбоцитів у хворих з ЕТ [10]. У хворої М.Н.П. вагітність і пологи перебігали без ускладнень, народилась здорова доношена дитина. У хворої П.Т.В. виникли передчасні пологи, що завершилися кесарським розтином та народженням недоношеної дитини. У післяпологовому періоді в обох хворих розвинувся метроендометрит і одночасно виникли тромботичні ускладнення. Саме тоді виявлено тромбоцитоз, який можна було розглядати як реакцію на запальний процес. Більше того, рівень фібриногену був високий, а за деякими даними це є однією із диференціальних ознак вторинного тромбоцитозу.

Тільки після консультації гематолога встановлено діагноз ЕТ і призначено адекватне лікування.

Відомо, що хворі групи низького ризику виникнення тромбозу, до якого належали описані нами хворі до вагітності, повинні перебувати під спостереженням, циторедуктивну терапію їм не проводять, доцільно призначати дезагреганти.

Першою лінією терапії хворих групи високого ризику є гідроксисечовина й ацетилсаліцилова кислота (“золотий стандарт”), терапією другої лінії – анагрелід [4, 5]. Анагрелід гальмує дозрівання мегакаріоцитів, знижує продукування тромбоцитів і забезпечує швидке зниження кількості тромбоцитів, лейкемогенної дії він не виявляє. Із ускладнень під час лікування анагрелідом відмічають його вплив на серцево-судинну систему – головний біль, відчуття пульсації, тахікардія, порушення ритму серця, набряки. Саме тому анагрелід не рекомендують хворим старшого віку.

З метою циторедукції у хворих з ЕТ також застосовують інтерферон  $\alpha$ . Його рекомендують як препарат першої лінії жінкам молодого віку, які планують вагітність, а також під час вагітності [7].

Враховуючи молодий вік хворих, необхідність швидкого зниження кількості тромбоцитів, а також відсутність лейкемогенної дії як препарат першої лінії в обох хворих було застосовано анагрелід, що дозволило досягти нормалізації кількості тромбоцитів, а призначення клексану та пероральних антикоагулянтів привело до зупинення тромботичних ускладнень та початку реканалізації судин.

Наведені два випадки з історії хвороб можуть свідчити про те, що навіть у хворих з ЕТ молодого віку та групи низького ризику тромбозу вагітність і особливо запальні процеси можуть викликати тяжкі тромботичні ускладнення, що вимагає особливої уваги.

#### Список літератури

1. *Allegra A., Alonci A., Penna G. et al.* JAK2 V617F – positive latent essential thrombocythemia and splanchic vein thrombosis: the role of bone marrow biopsy for the diagnosis of myeloproliferative disease // *Acta Haematol.* – 2009. – Vol. 121, N 4. – P. 218–220.
2. *Antonoli E., Guglielmi P., Pancrazzi A. et al.* Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia // *Leukemia.* – 2005. – Vol. 19. – P. 1847–1849.
3. *Dahabreh I.J., Zoi K., Giannouli S. et al.* Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia // *Leukemia Research.* – 2009. – Vol. 33. – P. 67–73.
4. *Harrison C. N.* Management of essential thrombocythemia: lessons from the Primary-Thrombocythemia 1 trial // *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association.* – 2010. – Vol. 4. – P. 197–203.
5. *Harrison C. N., Bareford D., Butt N. et al.* Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis // *Br. J. Haematol.* – 2010. – Vol. 149. – P. 352–375.
6. *Kittur J., Knudson R. A., Lasho T. L. et al.* Clinical correlates of JAK2 V617F allele burden in essential thrombocythemia // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109. – P. 2279–2284.
7. *Lengfelder E., Griesshammer M., Hehlmann R.* Interferon-alpha in the treatment of essential thrombocythemia // *Leukemia & Lymphoma.* – 1996. – Vol. 22. – P. 135–142.
8. *Michiels J.J., Commandeur S. et al.* JAK2(V617F) positive early stage myeloproliferative disease (essential thrombocythemia) as the cause of portal vein thrombosis in two middle-aged women: therapeutic implication in view of the literature // *Ann. Hematol.* – 2007. – Vol. 86.
9. *Murphy S., Peterson P., Iland H., Laszlo J.* Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment // *Sem. of Hematol.* – 1997. – Vol. 34. – P. 29–39.
10. *Shpilberg O., Shiman J., Safer O. et al.* Transient normal platelet counts and decreased requirement for interferon during pregnancy in essential thrombocythaemia // *Brit. J. Haematol.* – 1996. – Vol. 92, N 2. – P. 491–493.
11. *Van Genderen P.J., Mudler P. G., Waleboer M. et al.* Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythemia: efficacy and safety of aspirin // *Brit. J. of Haematol.* – 1997. – Vol. 97. – P. 179–184.

12. *Vannucchi A. M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. Clinical profile of homozygous JAK2 V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia // Blood. – 2007. – Vol. 110. – P. 840–846.*
13. *Vanucchi A. M., Barbui T. Thrombocytosis and thrombosis // Am. Society of Hematol. Education Program Book. Atlanta, Georgia. – 2007. – Vol. 12. – P. 363–370.*

#### ДВА СЛУЧАЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РОЖЕНИЦ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

*Я. И. Выговская, Ю. С. Кароль, Ю. Л. Евстахевич, Г. Л. Дякив, Н. Ф. Бужерак,  
О. Я. Выговская, З. В. Масляк (Львов)*

В статье описаны два клинических случая эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), осложнённой тромбозом, у рожениц. ЭТ была диагностирована только после родов при возникновении тромботических осложнений. Обе больные после установления диагноза получали анагрелид как препарат первой линии терапии, а также клексан и пероральные антикоагулянты. Показано, что даже у больных с ЭТ молодого возраста и группы низкого риска тромбоза беременность и воспалительные процессы могут вызывать тяжёлые тромботические осложнения, что требует особого внимания.

**Ключевые слова:** эссенциальная тромбоцитемия, гипертромбоцитоз, тромбоз, беременность.

#### TWO CLINICAL CASES OF ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA COMPLICATED BY THROMBOSIS IN PARTURIENTS

*Ya. I. Vygovska, Yu. S. Karol, Yu. L. Evstakhevych, G. L. Diakiv, N. F. Buzherak,  
O. Ya. Vygovska, Z. V. Masliak (Lvov)*

The paper describes two clinical cases of essential thrombocythemia (ET) complicated by thrombosis in parturients. ET was diagnosed only postpartum when thrombotic complications occurred. Both patients received anagrelid as first-line therapy, as well as Clexane and oral anticoagulants. It is shown that even in younger ET patients with low-risk pregnancies thrombosis and inflammation may be a stimulus to serious thrombotic complications and require special attention.

**Key words:** essential thrombocythemia, hyperthrombocytosis, thrombosis, pregnancy.

УДК 616–006.443.04–006.35

Поступила 15.07.2011

*А. В. ЮРЧЕНКО, Н. А. МАРТЫНЧУК, Н. В. ВИХТЮК (Киев)*

#### СПИД-АССОЦИИРОВАННАЯ САРКОМА КАПОШИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ДИНАМИКА НА ФОНЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Городской центр профилактики и борьбы со СПИДом КГКБ № 5 <v\_gnv@ukr.net>

*Описаны особенности клинического течения саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных. Показано, что комбинированная антиретровирусная терапия с использованием ингибиторов протеазы приводит к полной регрессии элементов кожи через 12 мес, что позволяет улучшить качество жизни больных и свидетельствует о благоприятном прогнозе.*

---

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, саркома Капоши, клинические проявления, высокоактивная антиретровирусная терапия.

---

Саркома Капоши (СК) – заболевание, известное с конца XIX ст., когда К. Хетсман, а затем М. Капоши описали множественную идиопатическую пигментированную саркому.