

ЧАСТОТА, СТРУКТУРА, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

А.В.Семенихин, Л.П.Шуваева

РНПЦ гематологии и трансфузиологии, г. Минск

Проведен анализ состояния диспансерного учета больных с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) за 1995–2005 гг. Общий анализ крови (ОАК) исследовали у больных ЭТ при постановке на диспансерный учет и далее осуществляли контроль в 2006 г. Определялись изменения произошедшие в гемограмме за период наблюдения за больным. Установлены истинный уровень заболеваемости населения Беларуси эссенциальной тромбоцитемией, возрастная и половая структура заболевания, определены основные клинико-лабораторные параметры ЭТ у белорусской популяции больных.

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) относится к наиболее редким заболеваниям из группы хронических миелопролиферативных заболеваний системы кроветворения (ХМПЗ) [1, 2] с преимущественной пролиферацией мегакариоцитов и повышенным количеством тромбоцитов.

Сведения о частоте этого заболевания немногочисленны и противоречивы. Так, по данным американских авторов, заболеваемость ЭТ составляет 2,53 на 100 тыс. населения в год [3], по данным шведских ученых, – 1,5 на 100 тыс. населения в год [4], российские исследователи регистрируют один новый случай на 1 миллион населения в год [5]. До недавнего времени в Республике Беларусь количество этих больных, состоящих на диспансерном учете (ДУ), исчислялось единицами. В 1994 г. на ДУ состоял только один больной.

Нами проведен анализ состояния диспансерного учета больных с этой нозологией за 1995–2005 гг., а также анализ впервые выявленных больных в каждом году. Показатели заболеваемости ЭТ в Республике Беларусь, рассчитанные на 100 тыс. населения, за период с 1995 по 2005 год составили: в 1995 г. – 0,02⁰/₀₀₀₀; в 1996 – 0,01⁰/₀₀₀₀; в 1997 – 0,02⁰/₀₀₀₀; в 1998 – 0,04⁰/₀₀₀₀; в 1999 – 0,03⁰/₀₀₀₀; в 2000 – 0,04⁰/₀₀₀₀; в 2001 – 0,03⁰/₀₀₀₀; в 2002 – 0,09⁰/₀₀₀₀; в 2003 – 0,14⁰/₀₀₀₀; в 2004 – 0,11⁰/₀₀₀₀; в 2005 г. – 0,23⁰/₀₀₀₀. Таким образом, отмечается рост заболеваемости более чем в 10 раз (рис. 1). Такая динамика обусловлена, наиболее вероятно, улучшением диагностики. Наибольшее количество больных выявляется в г. Минске, что связано с более высокой обращаемостью столичного населения за медицинской помощью и, как следствие, большей частотой исследования уровня тромбоцитов.

В 2005–2006 гг. больные с ЭТ составили 4,5% всех больных с ХМПЗ, которые включают хронический миелолейкоз, идиопатический миелофиброз, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию.

В связи с тем, что ЭТ стала занимать заметное место в структуре гематологических заболеваний, проанализирован возрастной и половой состав больных, состоящих на ДУ. Диагноз ЭТ верифицировался

согласно общепринятым критериям, предложенным группой по изучению истинной полицитемии [6].

Анализ больных по полу показал достоверное преобладание женщин: 51 женщина и 26 мужчин, соотношение близко к 2:1, т.е. женщин с диагнозом ЭТ состоит на диспансерном учете почти в 2 раза больше, чем мужчин (рис. 2). Это согласуется с данными других авторов, указывающих на преобладание женщин в соотношении 1,8:1 в структуре этого заболевания [1, 2, 7].

Проведен анализ исследуемой совокупности по возрасту, причем учитывался возраст, в котором больной был поставлен на ДУ с диагнозом ЭТ. Исследова-

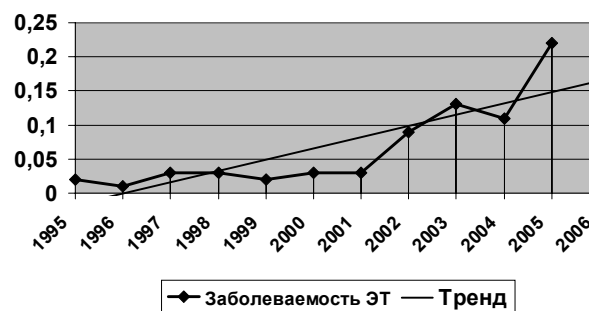


Рис. 1. Заболеваемость эссенциальной тромбоцитемией в Республике Беларусь (на 100 тыс. населения)

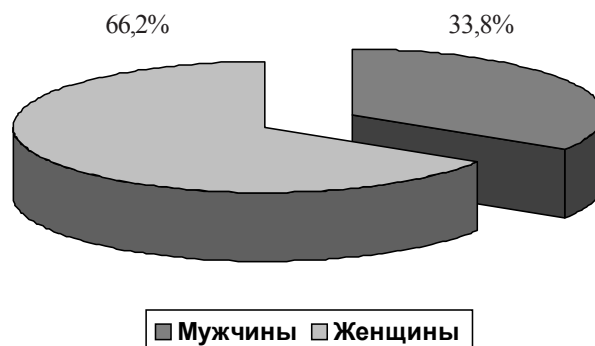


Рис. 2. Половая структура больных эссенциальной тромбоцитемией

ния показали, что средний возраст больных $54,32 \pm 1,84$ года ($n=77$). Пациенты моложе 60 лет составляют 57,1%, пациенты пожилого и старческого возраста – 42,9% (рис.3) Средний возраст мужчин ($n=26$), состоящих на ДУ, равен $58,28 \pm 1,92$ лет (минимальный – 21 год, максимальный – 77 лет). Средний возраст женщин ($n=51$) равен $52,17 \pm 2,12$ года (минимальный – 21 год, максимальный – 78 лет). Женщин в возрасте до 40 лет оказалось 21,6% ($n=11$), мужчин – 14,2% ($n=4$). Всего по исследуемой выборке больных, ставших на ДУ ($n=77$), лица до 40 лет составляют 19,5%. Возрастная структура заболевания важна с демографической точки зрения, поэтому возрастная структура женщин была исследована отдельно. Оказалось, что каждая третья женщина, ставшая на учет, находится в группе резерва родов (возраст от 18 до 40 лет). В настоящее время ЭТ не является абсолютным противопоказанием к беременности (как хронический миелолейкоз), однако количество самопроизвольных выкидышей в этой группе довольно велико, и вынашивание беременности представляет проблему [8, 9].

Проанализирована клиническая картина в динамике у 54 пациентов. Срок наблюдения от 12 лет до 6 месяцев, в среднем $3,54 \pm 1,42$ года. При обращении часть больных предъявляли жалобы, отражающие микроциркуляторные нарушения и характерные, согласно литературным данным, для ЭТ [10, 11]. Учитывали следующие жалобы: головная боль, онемение пальцев кистей и стоп, боли в мышцах, особенно в икроножных мышцах при ходьбе, кровоточивость. Подобные жалобы предъявляли 33 человека (61,1%), причем у некоторых больных эти жалобы сочетались. Наиболее частой жалобой является онемение кончиков пальцев кистей, которое имело место у 50% больных. Бессимптомное течение заболевания, без жалоб, отмечено у 21 человека (38,9%), это были преимущественно лица в возрасте до 40 лет. По данным литературы, на бессимптомное течение указывается в 30% случаев [12].

Больных разделили на две группы в соответствии с наличием и отсутствием жалоб: в первую группу вошло 33 человека, во вторую – 21. Средний уровень тромбоцитов в первой группе составил $1359,0 \pm 59,05 \times 10^9/\text{л}$, во второй группе – $1126,76 \pm 94,23 \times 10^9/\text{л}$, различия статистически достоверны при $p < 0,05$. Таким образом, бессимптомному течению соответствует более низкое количество тромбоцитов, однако корреляции между уровнем тромбоцитов и жалобами не выявлено. Оказалось, что указанные группы отличаются по возрасту: в группе больных, не предъявляющих жалоб, средний возраст составляет $47,9 \pm 3,2$ лет, а в группе больных, имеющих жалобы, средний возраст – $59,9 \pm 3,8$ лет (различия достоверны). Учитывая это, можно предположить, что микроциркуляторные жалобы могут быть связаны с сочетанием тромбоцитоза с атеросклеротическим поражением сосудов.

Со стороны сердца и легких существенной патологии не выявлено, у лиц старше 60 лет констатиру-

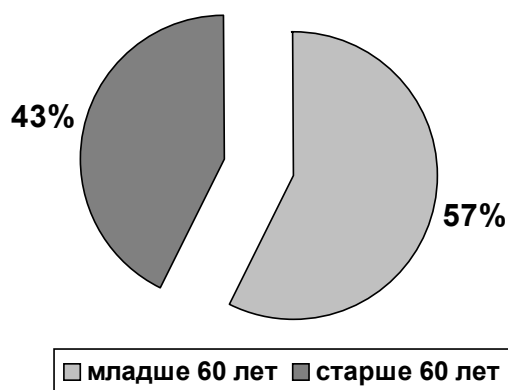


Рис. 3. Возрастная структура больных эссенциальной тромбоцитемией

ют ишемическую болезнь сердца, физикальные и электрокардиографические признаки соответствуют степени и характеру ишемической болезни сердца.

Печень и селезенка у большинства больных нормальных размеров при пальпации, по результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости. Селезенка была увеличена у 11 человек (21,2%). Спленомегалия подтверждена ультразвуковым исследованием органов брюшной полости. Размеры селезенки были незначительно увеличены: от ± 1 см до ± 4 см ниже края реберной дуги. Согласно литературным данным, спленомегалия встречается в 40–56% случаев [12]. Гепатомегалия выявлена нами у трех человек (5,7%). По литературным данным, гепатомегалия выявляется у 20% больных [11].

Трофических нарушений на нижних конечностях в группе наблюдения не выявлено. Тромботических эпизодов в виде тромбоза легочной артерии, инсультов в наблюдаемой группе не отмечено.

Общий анализ крови (ОАК) исследовали у больных при постановке на диспансерный учет и далее осуществляли контроль в 2006 г., чтобы определить, какие изменения произошли в гемограмме за период наблюдения за больным.

Уровень тромбоцитов в исследованной группе составил $1186,25 \pm 42,31 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень гемоглобина был равен $136,58 \pm 3,09$ г/л, уровень эритроцитов – $4,88 \pm 1,15 \times 10^{12}/\text{л}$. Таким образом, исходной анемии не отмечено.

Уровень лейкоцитов – $10,07 \pm 0,43 \times 10^9/\text{л}$. Отмечается незначительный лейкоцитоз $6,76–13,4 \times 10^9/\text{л}$, более 50% больных при постановке на учет имели уровень лейкоцитов в пределах физиологической нормы.

В лейкоцитарной формуле молодых форм (бластов, миелоцитов, метамиелоцитов) не обнаружено. Количество палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов составило $2,69 \pm 0,28\%$ при норме от 1 до 6%. Количество нейтрофильных сегментоядерных лейкоцитов $65,52 \pm 1,13\%$, что лежит в пределах физиологических колебаний (45–70%). Уровень эозинофильных лейкоцитов равен $2,95 \pm 0,38\%$ при норме 1–5%, абсо-

лютные цифры не превышают $0,3 \times 10^9/\text{л}$, что соответствует нормальным величинам. Уровень базофильных лейкоцитов равен $0,98 \pm 0,13\%$ при норме $0-1\%$, абсолютные цифры не превышают $0,1 \times 10^9/\text{л}$, что также соответствует норме [13]. Базофильно-эозинофильной ассоциации, характерной для хронического миелолейкоза, при ЭТ не отмечается. Показатель моноцитов составил $6,13 \pm 0,42\%$ при норме $2-9\%$, абсолютные цифры не превышают верхнюю границу нормы. Лимфоциты – $21,66 \pm 0,92\%$ при норме $18-40\%$, абсолютные цифры лежат в границах нормальных колебаний $1,2-3,5 \times 10^9/\text{л}$.

Величина СОЭ (без учета пола) находилась в пределах $7,85 \pm 0,81$ мм/час, что существенно и может быть дополнительным дифференциально-диагностическим признаком, поскольку ускоренная СОЭ характерна для воспалительных процессов и онкологических заболеваний, при которых встречаются реактивные симптоматические тромбоцитозы.

Морфологических изменений клеток белой крови не отмечено, каплевидных эритроцитов, характерных для идиопатического миелофиброза, а также других проявлений пойкилоцитоза не выявлено.

Таким образом, для ЭТ в дебюте этого заболевания наиболее характерными являются следующие показатели ОАК: нормальное или незначительно повышенное количество лейкоцитов (от $6,4$ до $13,6 \times 10^9/\text{л}$), нормальная лейкоцитарная формула, нормальная величина СОЭ, отсутствие изменений морфологии клеток крови, выраженный тромбоцитоз, уровень гемоглобина в пределах $119,6-153,5$ г/л, т.е. анемия или, наоборот, повышение уровня гемоглобина выше 170 г/л позволяют заподозрить другое заболевание из группы ХМПЗ (идиопатический миелофиброз или истинную полицитемию).

Оценены гемограммы на период контрольного года (2006 г.) при длительности течения заболевания от 12 лет до 0,5 года. При трактовке результатов следует иметь в виду, что около 70% больных получали цитостатическое лечение в виде монотерапии препаратом "Гидроксимочевина". Уровень гемоглобина составил $126,3 \pm 1,92$ г/л, уровень лейкоцитов $8,3 \pm 0,38 \times 10^9/\text{л}$, т.е. достоверно, но незначительно снизился на фоне цитостатической терапии и находится в пределах нормы. Уровень тромбоцитов в процессе течения и лечения заболевания при ЭТ составил $622,5 \pm 34,8 \times 10^9/\text{л}$, т.е. в этом случае отмечается существенное снижение и стабилизация уровня тромбоцитов (в дебюте $1186,25 \pm 42,31 \times 10^9/\text{л}$). Нормализации уровня тромбоцитов удалось достигнуть только у 16,6% больных. Спленомегалия, незначительная по размеру, отмечавшаяся у 21,2%, значительно уменьшилась и имеется только у 10,3% больных. В формуле крови не отмечается появления молодых форм – бластов, миелоцитов, метамиелоцитов.

Ретроспективный анализ миелограмм лиц, состоящих на диспансерном учете в течение более двух лет, показал, что у этих больных в дебюте заболевания при

исследовании аспиратов костного мозга имеются следующие особенности: аспираты клеточные, уровень миелобластов – $1,8 \pm 0,4\%$, омоложения гранулоцитарного роста не отмечается, однако соотношение Л:Э (лейкоциты: эритроциты) $5,3:1$ при колебаниях от $14:1$ до $2,5:1$. При этом 70% больных из проанализированной когорты ($n=48$) имели соотношение Л:Э $3-6:1$. Таким образом, существенной миелоидной пролиферации в костном мозге при ЭТ не отмечается, что находит свое отражение и в общем анализе крови. У всех больных при исследовании аспиратов костного мозга отмечается значительное количество мегакариоцитов, активно отшнуровывающих тромбоциты.

Эссенциальная тромбоцитемия – заболевание с минимальной степенью прогрессии. Так, при ретроспективном анализе 77 случаев (срок наблюдения от 12 до 0,5 лет) роста уровня лейкоцитов, омоложения лейкоцитарной формулы, анемии, органомегалии, рефрактерности к ранее проводимой терапии не отмечено.

Поскольку многие исследователи указывают на тромботические осложнения при ЭТ [9–11, 14], нами проведены исследования гемостаза у группы больных с ЭТ ($n=20$). Изменения гемостаза при эссенциальной тромбоцитемии носят разнонаправленный, неоднозначный характер. Скрининговые тесты, являющиеся лабораторным стандартом, не выявляют патологии. Так, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – $32,82 \pm 1,24$ сек., протромбиновое время (ПВ) – $12,1 \pm 0,4$ сек.; МНО – $1,11 \pm 0,02$; тромбиновое время (ТВ) – $15,22 \pm 1,43$; уровень фибриногена – $2,52 \pm 0,19$ г. В то же время тест-активированное время рекальцификации (АВР), учитывающее тромбоцитарный компонент гемостаза, демонстрирует гиперкоагуляцию – $53,7 \pm 3,18$ сек. (при норме $57,84 \pm 1,29$ сек.). С другой стороны, высокочувствительные маркеры гиперкоагуляции (АТ-III и уровень D-димеров) свидетельствуют о нормокоагуляции и отсутствии ДВС: уровень АТ-III – $92,18 \pm 8,24\%$, уровень D-димеров – $0,4 \pm 0,12$ нг/мл (при норме $0-0,5$ нг/мл). При исследовании свойств кровяного сгустка установлено усиление ретракции ($76,6 \pm 2,4\%$), что отражает гиперкоагуляцию, и фибринолиза – $38,46 \pm 2,42\%$, в итоге формируется уменьшенный по объему, гемостатически неполноценный сгусток, что отражает геморрагический риск. Первичный гемостаз, при значительно повышенном уровне тромбоцитов, угнетен: агрегация тромбоцитов в ответ на АДФ, адреналин снижена. В то же время тест – длительность кровотечения по Айви, характеризующий итоговую функцию первичного гемостаза, указывает на норму. Для оценки истинного тромбогенного риска при эссенциальной тромбоцитемии требуется выполнение комплекса методов, поскольку высокий уровень тромбоцитов при данной нозологии не всегда ассоциирован с тромбогенным риском.

Проведенное исследование позволило установить истинный уровень заболеваемости населения Беларуси эссенциальной тромбоцитемией, возраст-

ную и половую структуру заболевания, а также определить основные клинико-лабораторные пара-

метры эссенциальной тромбоцитемии у белорусской популяции больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкогематология / Ред. М.А.Волкова. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.
2. Руководство по гематологии / Ред. А.И.Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2002. – Т.2. – 280 с.
3. Kutti J., Ridell B. Epidemiology of the myeloproliferative disorders: essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis // Pathol. Biol. – 2001. – V.49(2). – P.164–166.
4. Mesa R.A., Silverstein M.N. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia // Amer. J. Hematol. – 1999. – Vol.61. – P.10–15.
5. Шулушко Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. – СПб., 2005. – 800 с.
6. Pand H., Laszlo J., Murphy S. // Polycythemia vera and the myeloproliferative disorders / Eds. L.R.Wasserman, P.D.Berk. – Philadelphia: Saunders, 1995. – P.292.
7. Tefferi A. Essential thrombocythemia: scientific advances and current practice // Curr. Opin. Hematol. – 2006. – Vol.13(2). – P.93–98.
8. Griesshamer M., Struver S., Harrison C.M. Essential thrombocythemia/polycythemia vera and pregnancy – the need for an observational study in Europe // Semin. Thromb. hemost. – 2006. – Vol.32. – P.422–429.
9. Griesshamer M., Bangerter M., Heimpel H. Clinical Course, Complications and Outcome of Essential thrombocythemia during Pregnancy // Brit. J. Haematol. – 1996. – Vol.7. – P.881–893.
10. Pearson T.C. The risk of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera // Semin. Oncol. – 2002. – Vol.29 (Suppl. 10). – P.16–21.
11. Tefferi A., Murphy S. Current opinion in essential thrombocythemia: pathogenesis, diagnosis, and management. // Blood Rev. – 2001. – Vol.15(3). – P.121–131.
12. Harrison C.N. Current trends in essential thrombocythaemia // Br. J. Haematol. – 2002. – Vol.117(4). – P.796–808.
13. Шарабчиев Ю.Т., Дудина Т.В. Показатели здоровья в цифрах и фактах: Справочник. – Минск, 2001. – 244 с.
14. Cortelazzo S., Viero P., Finazzi G. Incidents and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia / Clin. Oncol. – 1990. – Vol.8. – P.556–562.

Поступила 28.08.2006 г.

ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ И АЛКОГОЛЬНЫЕ ПСИХОЗЫ В БЕЛАРУСИ В 1970–2005 гг.

Ю.Е.Разводовский

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Проведен сравнительный анализ динамики уровня общей смертности и заболеваемости алкогольными психозами в Беларуси в период с 1970 по 2005 год. С помощью анализа временных серий установлено существование тесной взаимосвязи между двумя временными сериями на нулевом лаге. Результаты исследования свидетельствуют о важной роли алкогольного фактора в высокой смертности, наблюдающейся в Беларуси на протяжении последних десятилетий.

Уровень общей смертности является интегральным показателем, характеризующим состояние здоровья населения. Взаимосвязь между общей смертностью и злоупотреблением алкоголем на популяционном уровне в настоящее время не вызывает сомнений. В России в период с 1965 по 1999 гг. уровень общей смертности тесно коррелировал с общим уровнем потребления алкоголя на душу населения [1, 2]. Установлено, что изменения общего уровня потребления алкоголя на 1 литр сопровождаются из-

менением уровня смертности на 3,6% среди общей популяции (на 5,9% среди мужчин и 1,9% среди женщин). В кросс-секционном анализе данных из 25 стран Европы за период с 1980 по 1990 гг. также показано существование позитивной взаимосвязи между уровнем потребления алкоголя на душу населения и уровнем общей смертности [3]. При этом выявлена закономерность, согласно которой повышение уровня потребления алкоголя на 1 литр сопровождается ростом уровня смертности среди мужчин на 1%. В бо-