

М. В. Пучинская, А. Ю. Почтавец

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ В КАРДИОЛОГИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Тромбоцитарные индексы (PLT, MPV, PCT, PDW) являются характеристиками морфологии тромбоцитов, но в определенной степени отражают и их функциональную активность и тромбогенность. Показано, что более крупные тромбоциты являются более активными и способны сильнее влиять на атерогенез. Тромбоцитарные индексы могут быть определены с помощью автоматических гемонализаторов. Они часто изменяются при различных заболеваниях человека, в том числе при ишемической болезни сердца.

В ряде исследований показано prognostическое значение тромбоцитарных индексов у пациентов с инфарктом миокарда и после хирургических вмешательств на коронарных сосудах. Дальнейшее изучение тромбоцитарных индексов позволит более точно определить их место в клинической практике.

Ключевые слова: тромбоцитарные индексы, PLT, MPV, PCT, PDW, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атерогенез, автоматические гемоанализаторы, клиническое значение.

M. V. Puchinskaya, A. Yu. Pochtavtsev

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PLATELET INDICES IN CARDIOLOGY

Platelet indices (PLT, MPV, PCT, PDW) describe some morphologic features of platelets, but also reflect their functional activity and thrombogenicity. Bigger platelets were shown to be more active and to have greater influence on the process of atherogenesis. Platelet indices can be evaluated by automated hemoanalysers. They are often changed in different diseases, particularly in ischaemic heart disease. Several studies showed prognostic significance of platelet indices in patients with myocardial infarction and after surgical manipulations on coronary arteries. Further studies of platelet indices will allow us to evaluate the clinical significance of platelet indices more carefully.

Key words: platelet indices, PLT, MPV, PCT, PDW, ischaemic heart disease, myocardial infarction, atherogenesis, automated hemoanalysers, clinical significance.

Несмотря на огромные достижения современной медицины, все еще существуют заболевания, частота которых не снижается и смертность от которых остается стабильно высокой. В числе их следует назвать прежде всего ишемическую болезнь сердца (ИБС), злокачественные новообразования, инсульты и ряд других. Актуальным является поиск новых факторов, влияющих на патогенез этих заболеваний, а также разработка новых технических методов, позволяющих улучшить их диагностику.

Материал и методы

В основе многих серьезных заболеваний лежит атеросклеротическое поражение сосудов. В настоящее время существует множество теорий, объясняющих механизмы атерогенеза, однако общей картины причин и путей развития этого процесса пока не существует. Появляется все больше данных, показывающих важную роль тромбоцитов в процессах атерогенеза [8, 21, 31]. Ранее считалось, что тромбоциты участвуют лишь в образовании тромбов на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки, однако в последующем появились убедительные данные о влиянии тромбоцитов уже на самых ранних стадиях формирования бляшек. Тромбоциты, активированные под воздействием различных стимулов, взаимодействуют с активированным эндотелием, начинают экспрессировать на своей поверхности молекулы адгезии, привлекающие лейкоциты, в том числе моноциты, и таким образом способствуют проникновению их в субинтимальное пространство сосудистой стенки.

Прямые исследования степени активности тромбоцитов возможны, однако они технически сложны и дорогостоящи, поэтому постоянно ведется поиск более простых в определении параметров, отражающих функцию тромбоцитов [11]. Достаточно давно было замечено, что разные по размерам тромбоциты обладают и различной функциональной активностью и тромбогенностью [13]. Было показано, что более крупные тромбоциты активнее участвуют в процессах тромбообразования. Таким образом, размер и некоторые другие морфологические характеристики тромбоцитов могут косвенно отражать их активность и могут быть применены в клинике для ее оценки. Такие характеристики кровяных пластинок получили название тромбоцитарных индексов (ТИ). В настоящее время наиболее часто определяются следующие ТИ:

-PLT (platelets) – общее число тромбоцитов,

-MPV (mean platelet volume) – средний объем тромбоцита, измеряется в фемтолитрах (фл), отражает размеры тромбоцитов у пациента,

-PCT (plateletcrit) – тромбокрит, показывает отношение объема тромбоцитов в крови к общему объему крови (ана-

лог гематокрита для эритроцитов), зависит от числа тромбоцитов и их размеров,

-PDW (platelet size distribution width) – ширина распределения тромбоцитов по объему, отражает степень гетерогенности тромбоцитов,

-P-LCR (platelets large cell ratio) – число крупных тромбоцитов. При этом пороговое значение размера тромбоцитов, разделяющее их популяцию на крупные и обычные может в определенной степени устанавливаться произвольно.

Результаты и обсуждение

Определение ТИ в клинической практике стало возможно после появления автоматических гемоанализаторов. В основе работы этих приборов лежит метод проточной цитометрии. Кровь проходит через тонкий капилляр, в котором форменные элементы располагаются «в один слой» и могут быть подсчитаны аппаратом. Для подсчета клеток и определения их типа в анализаторах применяются различные методы детекции: электрический импеданс, лазерное или световое излучение, радиочастотная детекция, флюоресцентные техники. Автоматические гемоанализаторы находят все большее применение в клинической практике, однако они имеют и некоторые недостатки [4]. Так, в определенных условиях существуют объективные трудности при подсчете и дифференциации типов клеток. При прохождении через детектирующее устройство двух клеток одновременно они могут быть учтены как одна клетка. Анализаторы не всегда четко различают виды лейкоцитов, особенно моноциты и базофилы, и могут ошибаться при подсчете их числа. Ошибки могут происходить и при подсчете числа тромбоцитов и ТИ, особенно при малом числе тромбоцитов у пациента. Так, Oqura M. et al. [22] определяли ТИ у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой с помощью автоматического анализатора и установили, что ТИ анализатором не были определены в 48% случаев при числе тромбоцитов у пациента менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и в 23% случаев при числе тромбоцитов $50 - 100 \cdot 10^9/\text{л}$. При малом числе тромбоцитов также были отмечены достаточно высокие коэффициенты вариации значений ТИ при повторных измерениях. Для учета возможных ошибок при подсчете форменных элементов крови в современных анализаторах вводятся так называемые «флаги» — специальные символы, указывающие на возможную неточность или технические трудности при подсчете и необходимость повторного анализа или определения форменных элементов «на глаз». Также, учитывая конструктивные особенности разных анализаторов и различные методы детекции клеток в разных моделях, для правильного сравнения ТИ в динамике или у разных пациентов необходимо определение этих показателей на одном гемоанализаторе.

Кроме типа используемого анализатора и применяемого в нем метода детектирования, на значения ТИ, в частности MPV, большое влияние могут оказывать используемый антикоагулянт и время, прошедшее от момента забора крови до ее анализа. В ряде работ было показано, что использование в качестве антикоагулянта этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) приводило к набуханию тромбоцитов и увеличению их размера при хранении в течение нескольких десятков часов после сбора крови, в то время как использование цитрата не вызывало подобных изменений. Reardon D. M. et al. [25] провели исследование, в котором определяли MPV у 29 здоровых людей с помощью двух различных анализаторов, с использованием ЭДТА и цитрата. Они показали, что при использовании ЭДТА для консервации крови в пределах 39 ч, разница в значениях MPV, определенных на разных анализаторах составила до 40%, в то время как использование цитрата не изменяло значения MPV при консервации в течение 7 ч по итогам измерений на одном анализаторе и несколько снижало MPV в случае второго. Тем не менее Dastjerdi M. S. et al. [7] считают, что при измерении ТИ в пределах 1 ч от сбора крови могут использоваться оба метода консервации без существенного влияния на результаты измерений.

Впервые широкое применение ТИ в клинической практике началось в гематологии, где они, будучи непосредственными характеристиками размеров тромбоцитов, нашли применение в диагностике таких заболеваний, как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Виллебранда и ряда состояний, сопровождающихся гипопродукцией тромбоцитов. Позже было показано значение ТИ в кардиологии, где они изучались у пациентов с ИБС. В последние годы определение ТИ находит применение во флебологии, в частности у пациентов с венозным тромбозом, в неврологии при ишемических инсультах. Также эти показатели исследуют при ряде других заболеваний, к примеру, легочной туберкулезе, циррозе печени, однако их диагностическая или прогностическая ценность при этих заболеваниях точно не установлена.

Возможность применения определения ТИ у пациентов с ИБС следует из роли тромбоцитов в развитии атеросклеротического поражения артерий. Значения ТИ при ИБС изучались группами авторов в различных странах [23, 24, 26], и в большинстве работ были получены сходные результаты. Наиболее часто в исследованиях сравнивались значения ТИ у пациентов с различными клиническими формами ИБС (стабильная и нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ) с или без подъема сегмента ST) и некоронарогенной болью в грудной клетке. При этом число тромбоцитов оказывалось ниже, а их размеры больше у пациентов с ИМ или нестабильной стенокардией, то есть состояниями «обострения» ИБС, чем в случае отсутствия этой болезни или стабильного ее течения. В некоторых случаях, однако, обнаруживалось лишь различие MPV в этих группах пациентов, при отсутствии достоверных различий в числе тромбоцитов. Различия между значениями ТИ при ИМ или нестабильной стенокардии обычно отсутствовали. Также не было отмечено связи ТИ с числом и степенью поражения коронарных артерий атеросклеротическим процессом, определенными с помощью коронарной ангиографии. В некоторых работах отмечено также изменение ТИ под воздействием лекарственных средств [9]. Можно заметить, что наиболее четко разница в ТИ, в частности MPV, прослеживалась между пациентами с развитием тромбоза на поверхности атеросклеротической бляшки, что клинически проявляется в развитии ИМ или нестабильной стенокар-

дии, и пациентами с относительно стабильными бляшками, что соответствует данным экспериментальных исследований о большей тромбогенности крупных тромбоцитов.

Было также показано прогностическое значение показателя MPV у пациентов с ИБС. При ИМ увеличение размеров тромбоцитов на момент поступления в стационар или через определенное время после инфаркта оказывалось неблагоприятным прогностическим признаком в отношении развития впоследствии повторного ИМ или смерти пациента [6, 16]. Martin J. F. et al. [15] показали, что измененный через 6 месяцев после ИМ MPV был выше у пациентов, у которых в течение двух последующих лет возникали сердечно-сосудистые катастрофы, а среди них этот показатель был выше у пациентов, которые в результате них умерли. При этом MPV не коррелировал с известными факторами риска ИБС (артериальным давлением, содержанием липидов или фибриногена в крови, числом лейкоцитов, вязкостью плазмы). Это позволило предположить, что MPV является независимым фактором риска развития повторного ИМ. Высокие значения MPV в начале заболевания также чаще вызывали неблагоприятный исход у пациента [20]. Считается, что размер тромбоцитов является прогностическим фактором в отношении развития ИМ, в том числе повторного, и сердечно-сосудистой смерти, но не коронарного атеросклероза [30].

Chu S. G. et al. [17] провели мета-анализ, в котором проанализировали результаты более 100 клинических исследований, определявших ТИ у пациентов с ИБС, и показали, что при ИМ MPV был достоверно выше, чем у пациентов без ИМ, и риск смерти повышался у пациентов с ИМ и относительно более крупными тромбоцитами. Также высокие значения MPV увеличивали риск рестеноза после чрескожной ангиопластики.

В ряде работ была отмечена обратная корреляционная связь числа тромбоцитов и их размеров. Для объяснения этого факта была выдвинута гипотеза, говорящая о возможности поддержания в организме определенной эффективной массы тромбоцитов, зависящей как от их числа, так и от размеров. При изменении по различным причинам одной из этих характеристик тромбоцитов вследствие механизмов регуляции соответственно изменяется и другая характеристика.

Таким образом, по данным многих авторов MPV, отражающий размеры тромбоцитов, в наибольшей степени различается у пациентов с различными формами ИБС и имеет наибольшее прогностическое значение, в то время как значение для клиники других ТИ требует уточнения [2, 10, 28]. Определение MPV может быть одним из быстрых, несложных в определении показателей тромбоцитического риска [14]. В настоящее время предлагается определять MPV у пациентов с ИБС, но необходима более точная стандартизация методов консервации крови и работы с гемонализаторами.

Механизмы, лежащие в основе увеличения размеров тромбоцитов (MPV), точно не установлены. Отмечено, что размеры тромбоцитов не меняются в течение их жизни в кровеносном русле и не зависят от возраста тромбоцитов [27], следовательно, появление в крови крупных кровяных пластинок является следствием их образования из мегакариоцитов. Регуляторные механизмы, определяющие размеры образующихся тромбоцитов на уровне их предшественников, точно не выяснены, но известно, что изменения в плоидности мегакариоцитов могут быть связаны с образованием более крупных тромбоцитов [29]. На мегакариоциты костного мозга оказывает влияние большое количество

гемопозитических факторов (к примеру, тромбозостин), но какой из них в наибольшей степени ответствен за размеры образующихся тромбоцитов, не известно. На основании этих данных учеными было высказано предположение, что изменения не только в тромбоцитах, но и в их предшественниках связаны с поражением сосудов.

Ozdemir O. et al. [1] предположили другой механизм увеличения MPV у пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией. Они отметили, что повышение активности симпатической нервной системы и повышение содержания в крови ее медиаторов, имеющее место при указанных формах ИБС, может непосредственно влиять на тромбоциты, приводить к их активации и увеличению размеров. Тем не менее, на данный момент нельзя однозначно говорить о том, является ли увеличение размеров тромбоцитов первоначальным и в последующем ведущим к увеличению их активности процессом или же крупный размер лишь отражает большую активность тромбоцита и является ее следствием.

Изменения TI были обнаружены не только у пациентов с ИБС, но и при ряде состояний и заболеваний, являющихся фактором риска ее развития. Так, MPV оказался выше при наличии у пациента нарушения толерантности к глюкозе и еще более высоким при наличии сахарного диабета (СД) [32]. Изменения этого показателя отмечались и у пациентов с метаболическим синдромом [18]. Bath P. M. et al. [3] показали отсутствие изменений числа и размеров тромбоцитов у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Размеры тромбоцитов могут также повышаться при ожирении [5] и при курении у пожилых пациентов с наличием других факторов риска атеросклероза [12].

Ранее считалось, что тромбоциты, играют роль преимущественно при артериальном тромбозе, в то время как при флеботромбозах большее значение придавалось свертывающей системе крови. Однако было показано, что тромбоциты могут влиять и на формирование венозных тромбов, а TI изменяются при тромбозе в венозном русле. Braekkan S. K. et al. [19] показали, что высокий MPV увеличивал риск развития венозного тромбоза у пациентов в 1,3 раза, а спонтанного венозного тромбоза – в 1,5 раза, независимо от пола, возраста, индекса массы тела или числа тромбоцитов. В то же время увеличение числа тромбоцитов не влияло на риск флеботромбоза. Эти данные свидетельствуют о важной роли реактивности тромбоцитов в патогенезе тромботического поражения венозного русла.

Несмотря на то, что TI отражают морфологические характеристики тромбоцитов, они часто коррелируют и с их функциональной активностью и рядом лабораторных характеристик, отражающих тромбогенный потенциал крови. Так, у пациентов с ИБС была установлена прямая корреляционная связь между MPV, PDW, P-LCR и уровнем комплекса «тромбин-антитромбин III», отрицательная корреляционная связь PLT с уровнем фактора фон Виллебранда и положительная связь PLT. Уровень Д-димера не коррелировал с тромбоцитарными индексами. В группе здоровых людей корреляции этих параметров были иными.

Таким образом, на основании данных литературы можно сделать следующие выводы. Тромбоцитарные индексы являются относительно новым и малоизученным параметром, определяющим морфологию и функциональную активность тромбоцитов, значение и роль их определения в клинике требуют уточнения. Активированные тромбоциты играют роль в развитии атеросклеротического поражения сосудов на различных его этапах, косвенной характеристикой активности тромбоцитов является их размер. Для определения TI в клинике необходима стандартизация методов

исследования (использование одного анализатора для определения динамики TI в течение заболевания и для сравнения TI у разных пациентов) и способов консервации крови. Тромбоцитарные индексы могут различаться при ИБС у пациентов с различными клиническими формами этого заболевания. Наиболее четко и достоверно данные различия установлены для показателя MPV. Он выше у пациентов с ИМ, и при этом заболевании имеет отрицательное прогностическое значение. Перспективным направлением исследований является дальнейшее определение клинического значения TI не только в кардиологии, но также при флеботромбозах, ишемических инсультах, сахарном диабете и ряде других заболеваний. Определение TI может стать относительно простым и дешевым методом получения дополнительной информации о состоянии пациента, а разработка новых препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов, поможет улучшить методы профилактики и лечения ИБС.

Дальнейшее изучение роли тромбоцитов в патогенезе атеросклероза и места определения тромбоцитарных индексов в клинической практике необходимо для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе многих тяжелых заболеваний человека.

Литература

1. Association between mean platelet volume and autonomic nervous system functions: Increased mean platelet volume reflects sympathetic overactivity // O. Ozdemir [et al.] // *Exp Clin Cardiol*. 2004. Vol. 9 (4). P. 243 – 247.
2. Bath, P. M. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease / P. M. Bath, R. J. Butterworth // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996. Vol. 7. P. 157 – 161.
3. Bath, P. M. Platelet volume is not increased in essential hypertension / P. M. Bath [et al.] // *J Hum Hypertens*. 1994. Vol. 8. P. 457 – 459.
4. Buttarello, M. Automated Blood Cell Counts. State of the Art / M. Buttarello, M. Plebani // *Am J Clin Pathol*. 2008. Vol. 130. P. 104 – 116.
5. Coban, E. The mean platelet volume in patients with obesity / E. Coban [et al.] // *Int J Clin Pract*. 2005. Vol. 59. P. 981 – 982.
6. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? // N. Kilicli-Camur [et al.] // *Med Sci Monit*. 2005. Vol. 11. P. 387 – 392.
7. Dastjerdi, M. S. Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate? / M. S. Dastjerdi [et al.] // *Hematology*. 2006. Vol. 11. P. 317 – 319.
8. Davi, G. Platelet Activation and Atherothrombosis / G. Davi, C. Patrono // *New Engl J Med*. 2007. Vol. 357. P. 2482 – 2494.
9. Demirtunc, R. Effects of doxazosine and amlodipine on mean platelet volume and serum serotonin level in patients with metabolic syndrome: a randomized, controlled study / R. Demirtunc, D. Duman, M. Basar // *Clin Drug Invest*. 2007. Vol. 27 (6). P. 435 – 441.
10. Jackson, S. R. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application / S. R. Jackson, J. M. Carter // *Blood Reviews*. 1993. Vol. 7. P. 104 – 113.
11. Kamath, S. Platelet activation: assessment and quantification / S. Kamath, A. D. Blann, G. Y. H. Lip // *European Heart Journal*. 2001. Vol. 22. P. 1561 – 1571.
12. Kario, K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis / K. Kario, T. Matsuo, K. Nakao // *Clin Lab Haematol*. 1992. Vol. 14. P. 281 – 287.
13. Karpatkin, S. Heterogeneity of human platelets. VI. Correlation of platelet function with platelet volume / S. Karpatkin // *Blood*. 1978. Vol. 51. P. 307 – 316.
14. Machin, S. J. Mean platelet volume: a quick, easy determinant of thrombotic risk? / S. J. Machin, C. Briggs // *J Thromb Haemost*. 2010. Vol. 8. P. 146 – 147.

15. *Martin, J. F.* Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction / J. F. Martin, P. M. W. Bath, M. L. Burr // *The Lancet*. 1991. Vol. 338. P. 1409 – 1411.

16. *Martin, J. F.* Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction / J. F. Martin [et al.] // *British Medical Journal*. 1983. Vol. 287. P. 456 – 459.

17. *Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis.* / S. G. Chu [et al.] // *J Thromb Haemost*. 2010. Vol. 8. P. 148 – 156.

18. *Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease* / Y. Tavil [et al.] // *Thromb Res*. 2007. Vol. 120 (2). P. 245 – 250.

19. *Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromso study* / S. K. Braekkan [et al.] // *J Thromb Haemost*. 2010. Vol. 8. P. 157 – 162.

20. *Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention* // Z. Huczek [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2005. Vol. 46. P. 284 – 290.

21. *Nieswandt, B.* Platelets in atherothrombosis: lessons from mouse models / B. Nieswandt [et al.] // *J Thromb Haemost*. 2005. Vol. 3. P. 1725 – 1736.

22. *Oqura, M.* Clinical significance of platelet volume indices estimated by automated blood cell analyzer / M. Oqura [et al.] // *Rinsho byori*. 1995. Vol. 43 (4). P. 385 – 390.

23. *Pizzulli, L.* Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain / L. Pizzulli [et al.] // *European Heart Journal*. 1998. Vol. 19. P. 80 – 84.

24. *Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario* / M. M. Khandekar [et al.] // *J Clin Pathol*. 2006. Vol. 59. P. 146 – 149.

25. *Reardon, D. M.* The routine measurement of platelet volume: a comparison of aperture-impedance and flow cytometric systems / D. M. Reardon [et al.] // *Clin Lab Haematol*. 1985. Vol. 7. P. 251 – 257.

26. *Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease* / M. P. Ranjith, R. Divya // *Clinical Pathology*. 2009. Vol. 62. P. 830 – 833.

27. *Thompson, C. B.* Platelet size does not correlate with platelet age / C. B. Thompson [et al.] // *Blood*. 1983. Vol. 62. P. 487 – 494.

28. *Threatte, G. A.* Usefulness of the mean platelet volume / G. A. Threatte // *Clin Lab Med*. 1993. Vol. 13. P. 937 – 950.

29. *Van der Loo, B.* Megakaryocytes and platelets in vascular disease / B. Van der Loo, J. F. Martin // *Baillieres Clin Haematol*. 1997. Vol. 10. P. 109 – 123.

30. *Vizioli, L.* The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases / L. Vizioli, S. Muscari, A. Muscari // *Int J Clin Pract*. 2009. Vol. 63. P. 1509 – 1515.

31. *Vorchheimer, D. A.* Platelets in Atherothrombosis / D. A. Vorchheimer, R. Becker // *Mayo Clin Proc*. 2006. Vol. 81 (1). P. 59 – 68.

32. *Zuberi, B. F.* Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects / B. F. Zuberi, N. Akhtar, S. Afsar // *Singapore Med J*. 2008. Vol. 49 (2). P. 114 – 116.

Поступила 24.02.2011 г.