

Р.А. Майер, Л.А. Мхитарян, А.А. Набиева, Б.А. Бакиров
**ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования: проанализировать возникновение тромботических осложнений у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями.

Материал и методы. Проанализированы данные амбулаторных карт 224 пациентов с миелопролиферативными новообразованиями в ГБУЗ РБ ГКБ № 13 г. Уфы за период 2007-2018 гг.

Результаты. Из 224 проанализированных пациентов тромботические осложнения наблюдались у 26 (11,6%): у 11 (4,8%) пациентов выявлен инфаркт миокарда, у 13 (5,6%) – острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз вен верхних и нижних конечностей – по 1 пациенту (по 0,4%). Различные группы инвалидности установлены у 53 (23,7%) пациентов: I группа стойкой нетрудоспособности – 0, II группа – у 20 (8,7%), III группа – у 33 (14,3%) пациентов.

Выводы. При миелопролиферативных новообразованиях возрастает частота развития тромбозов и кровотечений. Часто кардиологом, неврологом, терапевтом пациент направляется к гематологу в связи с изменениями в общем анализе крови при лечении по поводу осложнений основного заболевания – состоявшегося инсульта, инфаркта, тромбоза вен нижних и верхних конечностей. Контроль и профилактика тромботических осложнений у данной группы больных позволяют уменьшить риск фатальных событий и улучшить качество жизни.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, тромботические осложнения, инвалидизация.

R.A. Maier, L.A. Mkhitaryan, A.A. Nabieva, B.A. Bakirov
**FREQUENCY OF THROMBOTIC COMPLICATIONS
IN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS**

Objective: to analyze the occurrence of thrombotic complications in patients with myeloproliferative neoplasms.

Material and methods. The data of 224 outpatient case histories of patients with myeloproliferative neoplasms were analyzed in City Clinical Hospital № 13 of Ufa for the period of 2007-2018.

Results. Of 224 patients, thrombotic complications were observed in 26 (11.6%): myocardial infarction - 11 (4.8%), acute cerebrovascular accident - 13 (5.6%), venous thrombosis of the upper extremities - 1 (0.4%), vein thrombosis of the lower extremities - 1 (0.4%). Different disability groups were given to 53 patients (23.7%): I disability group - 0, II group - 20 (8.7%), III group - 33 patients (14.3%).

Conclusions. Myeloproliferative neoplasms increase the risk of thrombosis and bleeding. Often the patient is referred to a hematologist by a cardiologist, neurologist, therapist in connection with an increased number of platelets or hemoglobin in the treatment of an already completed stroke, heart attack, vein thrombosis of the lower and upper extremities. Thrombosis and bleeding can be prevented if drugs are taken to prevent thrombotic complications.

Key words: myeloproliferative neoplasms, thrombotic complications, disability.

Республика Башкортостан является регионом с высокоразвитой нефтехимической промышленностью. Установлено, что у людей, которые проживают в таких районах, чаще других наблюдаются мутации, являющиеся существенными при развитии заболеваний кроветворной системы [12]. За период с 1999 по 2008 гг. в Республике Башкортостан зарегистрировано 3686 случаев гемобластозов, из которых миелопролиферативные Рh-негативные неоплазии выявили у 939 (25,5%) пациентов, что послужило поводом для анализа данной группы заболеваний с последующей оценкой тромботических осложнений [11]. Под миелопролиферативными новообразованиями (МПН) понимают категорию неопластических заболеваний (гемобластозов), при которых прослеживается множественная, реже селективная гиперплазия гемопоэтических клеток костного мозга. Согласно классификации ВОЗ (2016) МПН делятся на 2 группы: BCR-ABL+ (хронический миелолейкоз) и BCR-ABL- (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, мастоцитоз, хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз) [1,6].

В основе заболеваний Рh-негативных миелопролиферативных новообразований лежит трансформация предшественницы гемопоэза, в частности полипотентной клетки злокачественного характера, этому сопутствует гиперактивация JAK-STAT-пути, что приводит к неконтролируемой пролиферации патологически измененных мегакариоцитов [2–4]. При хроническом миелолейкозе мутация JAK2V617F отсутствует, хотя у большинства пациентов с истинной полицитемией, эссенциальной тромбоцитемией и первичным миелофиброзом данная мутация присутствует. Гиперплазия миелоидного ростка является следствием повышенной восприимчивости клеток-предшественниц к цитокинам. В патогенезе данного процесса основную роль играет отсутствие мутации JAK2V617F. Гиперпродукция гормона тромбопоэтина, которая присутствует у некоторых пациентов с идиопатическим миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией (5–10%), является следствием мутации гена MPL (мутация гена рецептора тромбопоэтина) [10]. В первые годы болезни, особенно при наличии сопутствующих

патологий, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, риск развития нежелательных явлений, а именно, тромбозов и тромбоэмболий, возрастает. Возникновение тромбозов обусловлены как основным заболеванием, так и сопутствующими факторами развития тромбообразования [8,9]. Основными факторами повышенного риска образования тромбов у пациентов являются отягощенный анамнез по поводу тромбозов, а также возраст больного (старше 60 лет) [13]. Основная терапия МПН (выжидательное наблюдение, медикаментозное лечение, хирургическое лечение, лучевая терапия, трансплантация костного мозга) может быть как результативной для пациента, так и приводящей к развитию нежелательных явлений [5,7].

Цель исследования – проанализировать возникновение тромботических осложнений у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями, изучить возрастно-гендерные особенности данных пациентов, частоту инвалидизации и оценить среднюю продолжительность заболевания.

Материал и методы

Для оценки и анализа данной проблемы был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 224 пациентов с миелопролиферативными новообразованиями в ГБУЗ РБ ГКБ № 13 г. Уфы за период 2007–2018 гг. Из них пациентов с истинной полицитемией было 122 (54,5%), с эссенциальной тромбоцитемией – 82 (36,6%), с миелофиброзом – 20 (8,9%). Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Microsoft Excel (7,0), а также параметрических и непараметрических методов оценки.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа выявлено, что среди исследуемых преобладали пациенты женского пола – 140 (62,5%) человек, мужчины – 84 (37,5%). Установлено соотношение мужчины : женщины – 1:1,6. Средний возраст на момент установления диагноза Ph-негативной неоплазии у мужчин составлял 60,6 года, у женщин – 59,1 года. Средний возраст по заболеваниям составил: эссенциальная тромбоцитемия – 58,6 года, первичный миелофиброз – 59,5, истинная полицитемия – 61,9 года. Количество пациентов, получивших медикаментозное лечение препаратом Гидреа (гидроксикарбамид), составило 82,1%, терапией интерферонами – 17,9%, иматинибом – 3,5%.

У 26 (11,3%) пациентов наблюдались тромботические осложнения: у 11 (4,8%) пациентов выявлен инфаркт миокарда, у 13 (5,6%) – острое нарушение мозгового кровообращения,

тромбоз вен верхних конечностей – у 1 (0,4%) пациента, тромбоз вен нижних конечностей – у 1 (0,4%) пациента (см. рисунок). В связи с данными осложнениями антитромбоцитарная терапия была назначена 100% пациентов (кардиомгил 75 мг, тромбо-асс 100 мг, ацекардол 100 мг), однако только 26 (11,6%) пациентов регулярно принимали назначенные препараты.

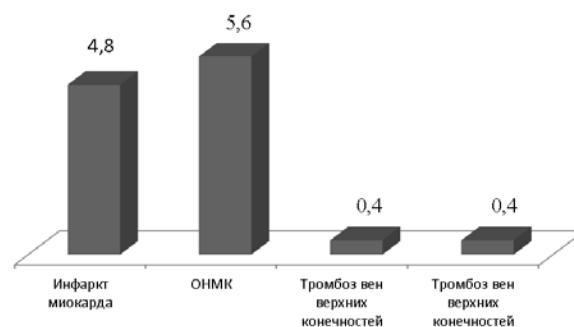


Рис. Структура тромботических осложнений у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями в г. Уфе

Инвалидность в связи с основным диагнозом была оформлена у 53 (23,7%) пациентов. Распределение по группам инвалидности: I группа – 0, II группа у 20 (8,7%), III группа у 33 (14,3%) пациентов. За период с 2007 по 2018 гг. умерли 30 (13,4%) пациентов, из них женщин – 18 (8,1%), мужчин – 12 (5,3%).

Основными причинами смерти явились: острая коронарная недостаточность – 4,8%, внутримозговое кровоизлияние – 3,5%, инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий – 5,1%.

Заключение

В результате проведенного исследования было установлено, что превалирует женская популяция. Средний возраст на момент установления диагноза у мужчин составляет 60,6, у женщин – 59,1 года.

Инвалидность оформлена у 53 (23,7%) пациентов, среди которых инвалидность III группы – у 20 (14,3%) пациентов, II группы – у 33 (8,7%) пациентов.

Среди тромботических осложнений наиболее часто наблюдались острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда (5,6 и 4,8% соответственно), наиболее редкими осложнениями явились тромбозы верхних и нижних конечностей – по 0,4%.

Таким образом, чрезвычайно важное значение для успешного лечения тромботических осложнений у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями имеет системное взаимодействие гематолога с врачами других специальностей (кардиолог, невролог, сосудистый хирург) с целью принятия оптимального решения в вопросах проведения анти-

ромботической терапии, выборе ее вариантов и продолжительности, а также приверженности терапии. Несоблюдение мер антитромбоцитарной терапии увеличивает риск развития неблагоприятных исходов, а также приводит к снижению эффективности вторичной профилактики. Для улучшения прогноза и качества

жизни пациентов, уменьшения риска развития тяжелых сосудистых осложнений большое значение имеют своевременная диагностика тромбоцитоза, установление его этиологии и дифференцированное лечение.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Майер Руслан Амирович – ассистент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ruslanmaier14@gmail.com.

Мхитарян Лилит Артуровна – врач-ординатор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mkh-lilit@yandex.ru.

Набиева Алина Артуровна – врач-ординатор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Alin4ik.nabieva@yandex.ru.

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bakirovb@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tefferi, A. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel / A. Tefferi, (J. Thiele, A. Orazi) [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. – 110., – 4. – P. 1092-1097.
2. Wu, Z. The mutation profile of JAK2 and CALR in Chinese Han patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms / Z. Wu, (X. Zhang, X. Xu) [et al.] // *J. Hematol. – Oncol.* – 2014. – Vol. – 48. – P. 735-740.
3. Hermouet, S. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: role and mechanisms of chronic inflammation / S. Hermouet, E. Bigot-Corbel, B. Gardie // *Mediators of inflammation*. – 2015. – Vol. – 17. – 4. – C. 135-136.
4. Nangalia, J. The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms / J. Nangalia, T.R. Green // *ASH Education Program Book*. – 2014. – Vol. – 2014. – 1. – P. 287-296.
5. Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови: в 2-х т. / под ред. В.Г. Савченко. – Москва : Практика, 2018. – 2 т. – 1264 с.
6. Меликян, А.Л. Классические Ph-негативные миелолифферативные неоплазии / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева // *Материалы 56-го конгресса американского гематологического общества*. – 2015. – Т.8, №2. – С. 20-25.
7. Абдулкадыров, К.М. Современные представления о диагностике и лечении истинной полицитемии / К.М. Абдулкадыров [и др.] // *Вестник гематологии*. – 2015. – Т.11, № 1. – С. 22-30.
8. Абдулкадыров, К.М. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные / К.М. Абдулкадыров, (В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич) // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2015. – Т.8, № 3. – С. 35-47.
9. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолифферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) / А.Л. Меликян [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2014. – №4. – 81 с.
10. Богданов, Б.А. Дифференциальная диагностика тромбоцитозов в клинической практике / А.Н. Богданов [и др.] // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – № 2(46). – С. 2014. – С.44-50.
11. Варшавский, А.В. Динамика заболеваемости гемобластозами в Республике Башкортостан (1999-2008 гг.) / А.В. Варшавский, Б.А. Бакиров // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2010. – Т.5, №3. – С.12-15.
12. Бакиров, Б.А. Исследование полиморфизма генов TNFA, MDM2 и NQO1 у работников нефтехимических предприятий Республики Башкортостан / Б.А. Бакиров Б.А., Д.О. Каримов // *Казанский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 91, №4. – С. 12-15.
13. Жернякова, А.А. Факторы риска развития тромбоцитических и геморрагических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии / Жернякова А.А. [и др.] // *Онкогематология*. – 2017. – Т.12, № 2. – С.30-38.

REFERENCES

1. Tefferi, A. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel / A. Tefferi, (J. Thiele, A. Orazi) [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. – 110., – 4. – P. 1092-1097.
2. Wu, Z. The mutation profile of JAK2 and CALR in Chinese Han patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms / Z. Wu, (X. Zhang, X. Xu) [et al.] // *J. Hematol. – Oncol.* – 2014. – Vol. – 48. – P. 735-740.
3. Hermouet, S. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: role and mechanisms of chronic inflammation / S. Hermouet, E. Bigot-Corbel, B. Gardie // *Mediators of inflammation*. – 2015. – Vol. – 17. – 4. – S. 135-136.
4. Nangalia, J. The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms / J. Nangalia, T.R. Green // *ASH Education Program Book*. – 2014. – Vol. – 2014. – 1. – P. 287-296.
5. Algoritmy diagnostiki i lecheniya zabolevanij sistemy krovi: v 2-h t. / pod red. V.G. Savchenko. – Moskva : Praktika, 2018. – 2 t. – 1264s. (In Russ).
6. Melikyan, A.L. Klassicheskie Ph-negativnye mieloproliferativnye neoplazii / A.L. Melikyan, I.N. Suborцева // *Materialy 56-go kongressa amerikanskogo gematologicheskogo obshchestva*. – 2015. – Т.8, №2. – S. 20-25. (In Russ).
7. Abdulkadyrov, K.M. Sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii istinnoj policitemii / K.M. Abdulkadyrov [i dr.]. // *Vestnik gematologii*. – 2015. – Т.11, № 1. – С. 22-30. (In Russ).
8. Abdulkadyrov, K.M. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu essencional'noj trombocitemii: obzor literatury i sobstvennye dannye / K.M. Abdulkadyrov, (V.A. Shuvaev, I.S. Martynkevich) // *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. – 2015. – Т.8, № 3. – S. 35-47. (In Russ).
9. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i terapii Ph-negativnyh mieloproliferativnyh zabolevanij (istinnaya policitemiya, essencional'naya trombocitemiya, pervichnyj mielofibrozy) / A.L. Melikyan [i dr.]. // *Gematologiya i transfuziologiya*. – 2014. – №4. – 81s. (In Russ).
10. Bogdanov, B.A. Differencial'naya diagnostika trombocitozov v klinicheskoy praktike / A.N. Bogdanov [i dr.]. // *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. – № 2(46). – S. 2014. – S.44-50. (In Russ).
11. Varshavskij, A.V. Dinamika zabolevaemosti gemoblastozami v Respublike Bashkortostan (1999-2008 gg.) / A.V. Varshavskij, B.A. Bakirov // *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. – 2010. – Т.5, №3. – С.12-15. (In Russ).
12. Bakirov, B.A. Issledovanie polimorfizma genov TNFA, MDM2 i NQO1 u rabotnikov neftekhimicheskikh predpriyatij Respubliki Bashkortostan / B.A. Bakirov B.A., D.O. Karimov // *Kazanskij medicinskij zhurnal*. – 2010. – Т. 91, №4. – S. 12-15. (In Russ).
13. Zhernyakova, A.A. Faktory riska razvitiya tromboticheskikh i gemoragicheskikh oslozhnenij pri essencional'noj trombocitemii / Zhernyakova A.A. [i dr.]. // *Onkogematologiya*. – 2017. – Т.12, № 2. – S.30-38. (In Russ).