

*Т. Н. Александрова, В. Н. Ядрихинская, И. И. Мулина, И. Е. Соловьева,
Л. Д. Терехова, Н. И. Павлова, Л. Р. Жожиков, Х. А. Куртанов*

ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗОВ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Аннотация. Rh-негативные хронические миелопролиферативные заболевания характеризуются избыточной пролиферацией клеток миелоидного ростка и высоким риском тромботических осложнений. Целью данной работы явился анализ частоты встречаемости и факторов риска развития тромботических осложнений среди больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Тромбозы были зарегистрированы у 42,5% пациентов с истинной полицитемией, у 30,8% пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и у 28,0% с первичным миелофиброзом. Результаты исследования показали высокую частоту тромботических осложнений среди лиц моложе 60 лет и распространенность латентного начала заболевания. По локализации преобладали тромбозы артериальных сосудов – острые нарушения мозгового кровообращения и инфаркты миокарда.

Ключевые слова: Rh-негативные хронические миелопролиферативные заболевания, тромбозы, риск сердечно-сосудистых осложнений, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, первичный миелофиброз.

АЛЕКСАНДРОВА Туйара Никоновна – младший научный сотрудник лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП, врач-гематолог. Тел.: +79248748134. E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru.

ALEKSANDROVA Tuiara Nikonovna – Junior Researcher, Laboratory of Heritable Pathology, Hematologist, National Centre of Medicine. E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru;

ЯДРИХИНСКАЯ Вера Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни, клиническая фармакология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова». E-mail: yadrvera@mail.ru

YADRIKHINSKAYA Vera Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Professional Diseases, Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, North-Eastern Federal University.

МУЛИНА Инна Ивановна – главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия), заведующий отделением гематологии КЦ ГАУ РС(Я) «РБ№1 НЦМ».

MULINA Inna Ivanovna – Head, Department of Hematology, National Centre of Medicine;

СОЛОВЬЕВА Ирина Еремеевна – врач-гематолог КДЦ ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ».

SOLOVIEVA Irina Eremeevna – Hematologist, National Centre of Medicine

ТЕРЕХОВА Лена Дмитриевна – врач-гематолог КДЦ ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ».

TEREKHOVA Lena Dmitrievna – Hematologist, National Centre of Medicine

ПАВЛОВА Надежда Ивановна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП. E-mail: solnishko_84@inbox.ru.

PAVLOVA Nadezhda Ivanovna – Candidate of Biological Sciences, Head, Laboratory of Heritable Pathology. E-mail: solnishko_84@inbox.ru

КУРТАНОВ Харитон Алексеевич – кандидат медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП. E-mail: hariton_kurtanov@mail.ru.

Kurtanov Khariton Alekseevich – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcherscientific, – Head, Department of Molecular Genetics.

ЖОЖИКОВ Леонид Русланович – студент 5 курса Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова».

ZHOZHNIKOV Leonid Ruslanovich - 5th year student, Institute of Medicine, North-Eastern Federal University.

*T. N. Aleksandrova, V. N. Yadrikhinskaya, I. I. Mulina, I. E. Solovieva,
L. D. Terekhova, N. I. Pavlova, L. R. Zhozhikov, H. A. Kurtanov*

Cardiovascular risk factors in patients with chronic myeloproliferative diseases

Abstract. Ph-negative chronic myeloproliferative diseases are characterized by excessive proliferation of myeloid cell lines and a high risk of thrombotic complications. The purpose of this research was to analyze the prevalence and risk factors of developmтn thrombotic complications. Thrombosis was registered in 42.5% of patients with polycythemia vera, 30.8% of patients with essential thrombocytemia and 28.0% with primary myelofibrosis. The study demonstrated high prevalence of thrombotic events among individuals younger than 60 years and the prevalence of the latent onset of the disease. Arterial thrombosis such as acute disorders of cerebral circulation and myocardial infarction occurred most often.

Keywords: Ph-negative chronic myeloproliferative diseases, thrombosis, cardiovascular risk, essential thrombocytemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis.

Актуальность. Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) возникают в результате злокачественной трансформации полипотентной гемопоэтической стволовой клетки костного мозга и последующей клональной пролиферации клеток одного или нескольких ростков гемопоэза (эритроидного, миелоидного, мегакариоцитарного), дифференцирующихся до зрелых форм [1]. К группе Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний относятся эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ).

Основной клинической проблемой пациентов с ХМПЗ, приводящей к инвалидизации и летальному исходу, являются тромботические осложнения [2]. Смертность больных с ХМПЗ в результате цереброваскулярных заболеваний в 1,5 раза выше, чем в популяции [3]. ХМПЗ встречаются в основном среди лиц старшего возраста (средний возраст 55 лет), соматический статус которых значимоотягощен факторами сердечно-сосудистого риска. Такие коморбидные состояния, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, метаболические нарушения, и образ жизни в разы повышают риск сосудистых катастроф в данной когорте больных.

Венозные тромбозы, хотя и встречаются реже, оказывают влияние на выживаемость пациентов, а микроциркуляторные нарушения являются причиной снижения качества жизни пациентов. Среди пациентов с ПМФ тромботические осложнения встречаются относительно реже, что может быть объяснено трансформацией во вторичный острый миелоидный лейкоз и низкой выживаемостью пациентов [4].

В дебюте заболеваний возможно длительное латентное течение заболевания без явных признаков миелопролиферации, что затрудняет своевременную диагностику заболеваний и увеличивает риск развития осложнений.

Цель работы: проанализировать частоту развития и факторы риска тромботических осложнений среди пациентов с ХМПЗ.

Материалы и методы.

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, наблюдавшихся у гематологов г. Якутска с 1995 по 2018 гг. В исследование включено 104 пациента, у 39 из которых диагностирована эссенциальная тромбоцитемия (27 женщин и 12 мужчин), у 40 – истинная полицитемия (21 женщина и 19 мужчин), у 25 – первичный миелофиброз (11 женщин и 14 мужчин). Риск тромботических осложнений среди пациентов с ЭТ оценивался по шкале IPSET-thrombosis, разработанной ВОЗ в 2012 году [5].

Таблица 1

Международная прогностическая шкала риска развития тромбозов ВОЗ-ЭТ (IPSET-thrombosis)

Критерии	Балл по шкале
Возраст старше 60 лет	1
Сердечно-сосудистые факторы риска (сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия)	1
Тромбозы в анамнезе	2
<i>JAK2V617F</i>	2
Риски: низкий – 0-1 балл, промежуточный – 2 балла, высокий – 3 и более балла	

Результаты. ХМПЗ в основном встречаются среди лиц пожилого возраста. Медиана возраста пациентов в дебюте заболеваний составила при ЭТ – 50 лет (от 38 до 77 лет), ИП – 56 лет (от 21 до 80 лет), ПМФ – 60 лет (от 28 до 80 лет). Медиана наблюдения составила 48 месяцев (от 2 месяцев до 23 лет).

В дебюте заболевания у пациентов с ЭТ в общем анализе крови наблюдался изолированный тромбоцитоз, когда как при ИП чаще наблюдались признаки гиперплазии трех ростков кроветворения, а при ПМФ – лейкоцитоз в сочетании с тромбоцитозом (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов в дебюте заболевания

	ЭТ	ИП	ПМФ
Среднее значение эритроцитов	4,7±0,9	6,6±1,4	5,1±1,4
Среднее значение гемоглобина	135±19,6	171±25,2	127±30,5
Среднее значение гематокрита	46,5±4,6	51,3±7,7	41,7±42,6
Среднее значение лейкоцитов	9,4±2,7	14,1±13,3	31,4±9,0
Тромбоциты	1113±442,2	711,8±445,3	881,5±615,2

Из 104 пациентов у 36 (34,6%) были зарегистрированы тромбозы. Тромботические осложнения наблюдались у 42,5% пациентов с ИП (17/40), 30,8% пациентов с ЭТ (12/39) и 28,0% (7/25) – с ПМФ. В 58,3% (21/36) случаев тромбозы являлись первым клиническим симптомом заболеваний. В среднем время от момента тромбоза до диагностики заболевания составило 1 год. Из 36 больных (34,6%) с миелопролиферативными заболеваниями, осложнившимися тромбозами, половина случаев относится к возрастной группе меньше 60 лет. Среди тромботических осложнений у пациентов с ИП преобладали тромбозы артериальных сосудов – острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и инфаркт миокарда, реже встречались венозные тромбозы. Тромбозы у пациентов с ЭТ в 12,8% случаев представлены острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и инфарктом миокарда, в 6% – тромбозом глубоких вен (ТГВ). У пациентов с ПМФ в 14,3% наблюдались ОНМК, в 9,5% – ТГВ и тромбозы висцеральных вен, а в 4,7% – инфаркт миокарда. Медиана интервала времени между диагностикой заболевания и развитием тромбоза составила 3 года (от 0 до 30 лет). Повторные эпизоды тромботических осложнений наблюдались у 19,4% (7/36) пациентов, перенесших тромбозы.

Анализ риска развития тромбозов у пациентов с ЭТ по шкале IPSET-thrombosis [5] продемонстрировал, что большинство пациентов с тромбозами относились к группе высокого риска (75%), когда как пациенты без тромбозов в основном к группе низкого и промежуточного риска (66,7% и 29,6%, соответственно, табл. 3).

Группы риска по шкале IPSET-thrombosis среди пациентов с эссенциальной тромбоцитемией с тромбозами и без них

Группа риска	Эссенциальная тромбоцитемия	
	Без тромбозов, % (n) (n=27)	С тромбозами, % (n) (n=12)
низкого	66,7 (18)	8,3 (1)
промежуточного	29,6 (8)	16,7 (2)
высокого	3,5 (1)	75 (9)

Обсуждение. Особенностью течения ХМПЗ является высокий риск развития тромбоцических осложнений. Согласно литературным данным, тромбозы чаще встречаются среди пациентов с ИП (12-39% случаев на момент диагностики и 10-25% по мере прогрессирования заболевания) [6, 7], что связано с резким увеличением числа форменных элементов крови, гематокрита и повышением вязкости крови. Среди пациентов с ЭТ частота тромбозов составляет 7,14-26,3% на момент диагностики, 8-31% по мере прогрессирования, а при ПМФ — 4-7% в дебюте и 2-4% по мере прогрессирования [8].

Общепризнанными факторами риска тромбоцических осложнений являются: возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение), а также наличие мутации *JAK2V617F* [9]. В клинической практике адекватная профилактика тромбозов у пациентов с ХМПЗ затруднена в связи с отсутствием единых прогностических шкал для стратификации риска осложнений. Утвержденная ВОЗ шкала IPSET-thrombosis применима только для больных ЭТ и не учитывает такие дополнительные факторы риска как лейкоцитоз и гипертромбоцитоз.

Заключение.

Тромбоцические осложнения, являющиеся серьезной клинической проблемой, наблюдаются у пациентов с ХМПЗ в 28-42,5% случаев. В половине случаев тромбозы встречаются у лиц трудоспособного возраста и являются первым симптомом ХМПЗ. Длительное латентное течение заболевания, отсутствие патогномичных симптомов и единых шкал для стратификации риска развития осложнений затрудняет раннюю диагностику и лечение ХМПЗ.

Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) / А.Л. Меликян, А.Г. Туркина, К.М. Абдулкадыров [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 31-56.
2. Факторы риска развития тромбоцических и геморрагических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии / А.А. Жернякова, И.С. Мартынкевич, В.А. Шуваев [и др.] // Онкогематология. – 2017. – Т.12, № 2. – С. 30-38.
3. Некоторые аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями / М.М. Танашян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев // Неврология. – 2017. – Т.4, № 1. – С.40-43.
4. Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms / D. Duangnapasatit, E. Rattaritramrong, T. Rattanathammethee // Asian Pac J Cancer Prev. – 2015. – Vol.16(12). – P. 5013-5018.
5. Development and validation of an International Prognostic Score of Thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) / T. Barbui, G. Finazzi, A. Carobbio [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 120(26). – P.5128–33.
6. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management / A. Casini, P. Fontana, TP. Lecompte // J Thromb Haemost. – 2013. – Vol. 11(7). – P.1215-1227.

7. Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные) / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // Онкогематология. – 2015. – Т.10, № 3. – С. 28-42.

8. Генетические маркеры наследственной тромбофилии и риск тромботических осложнений у больных с истинной полицитемией / Д.И. Шихбабаева, Л.Б. Полущкина, В.А. Шуваев [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т.10, № 1. – С. 85-92.

9. Миелопролиферативные заболевания и ишемические инсульты / М.М. Танашян, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. – Т.8, № 2. – С. 41-45.

References

1. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i terapii Ph-negativnykh mieloproliferativnykh zabolevanij (istinnaya politsitemiya, ehssentsial'naya trombotsitemiya, pervichnyj mielofibroz) [Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis)] / A.L. Melikyan, A.G. Turkina, K.M. Abdulkadyrov [i dr.] // Gematologiya i transfuziologiya. 2014. T. 59, № 4. P.31-56.

2. Faktory riska razvitiya tromboticheskikh i gemorragicheskikh oslozhnenij pri ehssentsial'noj trombotsitemii [Thrombotic and bleeding risk factors in essential thrombocythemia] / A.A. ZHernyakova, I.S. Martynkevich, V.A. SHuvaev [i dr.] // Onkogematologiya. 2017. T.12, № 2. P.30-38.

3. Nekotorye aspekty profilaktiki narushenij mozgovogo krovoobrashheniya u patsientov s mieloproliferativnymi zabolevaniami [Certain aspects of stroke prevention in patients with myeloproliferative diseases] / M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, A.A. Raskurazhev // Nevrologiya. 2017. – Т.4, № 1. P.40-43.

4. Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms / D. Duangnapasatit, E. Rattarittamrong, T. Rattanathammethee // Asian Pac J Cancer Prev. 2015. Vol.16(12). P.5013-5018

5. Development and validation of an International Prognostic Score of Thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) / T. Barbui, G. Finazzi, A. Carobbio [et al.] // Blood. 2012. Vol.120(26). P.5128–33.

6. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management / A. Casini, P. Fontana, TP. Lecompte // J Thromb Haemost. 2013. Vol.11(7). P.1215-1227.

7. Chto nam izvestno ob istinnoj politsitemii (obzor literatury i sobstvennyye dannye) [All we know about polycythemia vera: literature review and own experience] / K.M. Abdulkadyrov, V.A. SHuvaev, I.S. Martynkevich // Onkogematologiya. 2015. T.10, № 3. P.28-42.

8. Geneticheskie markery nasledstvennoj trombofilii i risk tromboticheskikh oslozhnenij u bol'nykh s istinnoj politsitemiej [Genetic markers of hereditary thrombophilia and risk of thrombotic complications in patients with polycythemia vera] / D.I. SHikhbabaeva, L.B. Polushkina, V.A. SHuvaev [i dr.] // Klinicheskaya onkogematologiya. 2017. T.10, № 1. P.85-92.

9. Mieloproliferativnye zabolevaniya i ishemicheskie insul'ty [Myeloproliferative diseases and ischemic stroke] / M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, O.V. Lagoda // Annaly klinicheskoy i ehksperimental'noj nevrologii. 2014. T.8, № 2. – P. 41-45.