

## **ЩОДО ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

*КЗ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня №4 ОДА»*

*(гол. лікар – к. мед. н., доц. К.О. Чебанов)*

*м. Дніпропетровськ*

### **Ключові слова:**

*мієлопроліферативні  
захворювання, судинні ускладнення,  
відхилення лабораторних  
показників*

**Key words:** *myeloproliferative  
diseases, vascular complications,  
deviation of laboratory data*

**Резюме.** *Неуклонный рост численности больных с заболеваниями, осложнившимися тромбозами и эмболиями, требует углубленного изучения. Практически у всех онкологических и онкогематологических пациентов готовность к развитию тромботических осложнений формируются еще до изменений в гемостазиограмме. В гематологической клинике проблема тромботических осложнений особенно остро обстоит у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ): проявления заболевания в возрасте 50-70 лет, доброкачественное длительное его течение с присоединением факторов,отягощающих сосудисто-тромбоцитарные изменения, - гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром - усугубляют прогноз заболевания. Целью работы являлась оценка зависимости тромбообразования от комплексного влияния факторов риска у больных с ХМПЗ. Исследовались возможные факторы риска в развитии тромботических осложнений у 110 пациентов с ХМПЗ. У 38 из них имели место сосудистые осложнения, которые проявлялись в возрастной группе 50 и более лет. При выраженной плеворе и/или прогрессировании миелопролиферативного синдрома в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим поражением сосудов и изменениями лабораторных показателей (повышении уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов; высоком уровне холестерина, ЛДГ, мочевой кислоты, СРБ в сочетании с высокой степенью агрегации тромбоцитов) риск тромботических осложнений очень велик. С учетом комплекса этих изменений и назначении соответствующей комплексной терапии возможно предупреждение угрожающих жизни состояний.*

**Summary.** *Steady increasing number of patients with the diseases complicated by thromboses and embolisms requires intensified study. Practically in all oncologic and oncogematologic patients readiness for the development of thrombotic complications is formed even before changes in hemostasiogramm. In the hematologic clinic the problem of thrombotic complications especially acute in patients with chronic myeloproliferative diseases (CMD): the manifestation of disease at the age of 50-70 years, its benign prolonged course with factors, which burden vascularly - thrombocytic changes – hypertonic disease, ischemic heart disease, metabolic syndrome - they aggravate the forecast of disease. The purpose of the work was to estimate influence of the risk factors of thrombotic complications in patients with CMD. Possible risk factors in the development of thrombotic complication in 110 patients with CMD were investigated. In 38 of them vascular complications, occurred which manifested in the age group of 50 years and over. During the expressed plethora and or progression of myeloproliferative syndrome in combination with arterial hypertension, coronary heart disease, atherothrombosis of lower extremities vessels as well as changed laboratory data (significant increase of Hb, RBC, WBC, PLT; high level of cholesterol, LDH, uric acid in connection with high level of thrombotic aggregation greatly) enhance the risk of thrombotic complications. Taking into account complex of these changes and administration of the corresponding complex therapy it is possible to warn life threatening states.*

У структурі інвалідизації і смертності населення України судинні катастрофи посідають значне місце. За показниками Фрамінгемського дослідження (2006р.), у країнах Європи з високим рівнем життя також констатується значна кількість тромбозів будь-якої локалізації, які призводять до фатальних наслідків - до 50% випадків смерті припадає на частку тромботичних ускладнень. У Росії і країнах СНД відзначається неухильне зростання кількості хворих з патологічними процесами, які ускладнюються тромбозами та емболіями [4, 5, 10], серед них значне місце посідають хворі на онкологічні та онкогематологічні захворювання [1, 6].

В умовах гематологічної клініки проблема тромбо-геморагічних ускладнень стоїть вкрай гостро у хворих на мієлопроліферативні захворювання [11]. До цієї групи захворювань відносять Рн-негативні хронічні мієлопроліферативні захворювання (ХМПЗ) з фенотиповою мімікрією, зокрема, справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія, ідіопатичний мієлофіброз. За сучасними поглядами ці патологічні стани розглядають як стадії одного процесу [12, 14]. Згідно з останніми рекомендаціями ВООЗ, необхідно виявляти генетичну мутацію JAK2, наявність якої підвищує ризик розвитку тромбо-геморагічних ускладнень за рахунок активації цитокінів, формування якісних дефектів тромбоцитів, лейкоцитів та дисфункції ендотелію [9,13,17].

Передумови до розвитку тромботичних ускладнень формуються ще до змін у гемостазіограмі, оскільки постійне субклінічне тромбоутворення призводить до мікросудинних порушень у вигляді випадків периферичної судинної ішемії і зустрічається майже у всіх пацієнтів. Із зазначеною патологією у 40% пацієнтів тромбо-геморагічні ускладнення були безпосередньою причиною смерті [1, 2, 5].

Оскільки тривалий доброякісний перебіг хронічних мієлопроліферативних захворювань реєструється у віковий період 50-70 років, можливе поєднання обтяжуючих факторів щодо тромбоутворення, зокрема метаболічного синдрому, гіпертонічної та ішемічної хвороби, ожиріння, цукрового діабету. Результати досліджень свідчать про те, що поєднання декількох тромбогенних факторів зустрічається часто і значно погіршує прогноз захворювання [1]. Тому постає питання своєчасного встановлення комплексних порушень гемостазу і призначення терапевтичних заходів для мінімізації ризику тромбоутворення.

Мета роботи – оцінити залежність тромбоутворення від комплексного впливу факторів ризику у хворих на хронічні мієлопроліферативні захворювання.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено аналіз клінічних проявів, клініко-лабораторних особливостей за період спостереження і лікування 110 хворих з ХМПЗ за період 2006-2011 р.р. Хворі були включені до обстеження за госпітально-орєнтованими принципами. До програми обстеження були включені пацієнти, що лікувалися в умовах міських відділень гематології та хірургії судин МБКЛ №4 м. Дніпропетровська. Діагноз ХМПЗ вважали обґрунтованим у випадках, коли він відповідав цитоморфологічним критеріям. За захворювання класифікували згідно з Міжнародною статистичною класифікацією захворювань 10 перегляду [8].

Крім загальноклінічного статусу та рутинних методів обстеження пацієнтів, особлива увага надавалась визначенню рівня еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів, гематокриту, біохімічних показників: загальний білок, ліпідограма, С-реактивний білок (СРБ), рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), сечової кислоти; розгорнутій гемостазіограмі [3] як найбільш вагомим компонентам у формуванні тромботичного стану. Статистична обробка результатів проводилась згідно із загальноприйнятими стандартами з використанням методів варіаційної статистики і кореляційного аналізу.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік хворих становив від 22 до 75 років. У 31 хворого встановлена справжня поліцитемія, у 75 – ідіопатичний мієлофіброз, у 4 – есенціальна тромбоцитемія. У третини (38) пацієнтів були судинні ускладнення у вигляді гострих порушень мозкового кровообігу, інфарктів міокарда, епізодів тромбозу артерій нижніх кінцівок, а саме – у 13 хворих на поліцитемію, 22 хворих на мієлофіброз, у 3 – на есенціальну тромбоцитемію, що дозволяє вважати наявність діагнозу як значного додаткового фактора ризику розвитку судинної катастрофи. Серед контингенту хворих на ХМПЗ було більше чоловіків – 69, відсоток судинних ускладнень (26 пацієнтів) у них також був вищим, ніж у жінок. Прояви захворювання у більшості хворих виявлялись у вікових групах від 50 років. Практично у всіх хворих на ХМПЗ з судинними ускладненнями встановлена артеріальна гіпертензія, стенокардія на фоні ішемічної хвороби серця, атеросклеротичне ураження судин нижніх кінцівок.

Судинні ускладнення відбувалися на висоті проявів плеторичного синдрому з високими показниками артеріального тиску (призначені гіпотензивні препарати були неефективними), при прогресуванні проявів мієлопроліферативного синдрому зі збільшенням розмірів печінки й се-

лезінки та зростанням рівня лейкоцитів і тромбоцитів. У більшості випадків діагноз ХМПЗ встановлювався під час лікування судинних ускладнень у відповідних клініках при виявленні характерних змін у лабораторних показниках.

### Основні критерії щодо ризику формування тромбоутворення (M±m)

	Хворі на ХМПЗ	Хворі на ХМПЗ з ускладненнями	Група контролю
Гепатоспленомегалія	+	+++	-
Рівень гемоглобіну, Г/л	162±15	190±20	137±18
Кількість еритроцитів, Т/л	6,07±0,5	6,9±1,7	4,34±0,5
Кількість лейкоцитів, Г/л	17,97±1,9	18 ±2,8	8,66±2,3
Кількість тромбоцитів, Г/л	589±53	770± 84	244±54
Вміст холестерину, г/л	5,6±0,4	6,8±0,4	3,8±1,2
Вміст тригліцеридів	1,8±0,4	2,14±0,7	1,3±0,4
Рівень ЛДГ, Г/л	350±53	530±64	190±34
Рівень сечової кислоти, г/л	340±45	400±56	276±34
Спонтанна агрегація тромбоцитів, %	31,7±4	35,9±1,5	29±4

У хворих на поліцитемію рівень гемоглобіну був 190 ± 20 Г/л, еритроцитів – 6,9 ± 1,7 Т/л, у пацієнтів з мієлофіброзом та есенціальною тромбоцитемією рівень лейкоцитів 18 ± 2,8 Г/л, тромбоцитів – 770 ± 84 Г/л, у біохімічних показниках визначався високий рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) – 530 ± 64 г/л, який корелював з СРБ +++++, сечової кислоти – 400 ± 56 г/л, підвищенні рівня холестерину – 6,8 ± 0,4 г/л, тригліцеридів – 2,14 ± 0,70 г/л та значне підвищення показників спонтанної агрегації тромбоцитів – 35,9 ± 1,5%.

Отримані дані свідчать, що факторами ризику судинних ускладнень у хворих на ХМПЗ є плеторичний синдром, прогресія мієлопроліферативного синдрому, обтяжуючими факторами можуть бути гіпертонічна та ішемічна хвороба, атеросклеротичне ураження судин.

Своєчасне призначення і постійна корекція цитостатичної терапії препаратами нітрозосечевини, дезагрегантів – кардіомагнілу у дозі 75-150 мг/добу чи/та клопідогрелю у дозі 75 мг/добу,

введення препаратів, які поліпшують реологічний стан крові та ендотелію судин (реополіглюкін, реосорбілакт, корвітин) з проведенням обмінних ексфузій крові у комплексі можуть запобігати розвитку судинних ускладнень.

#### ПІДСУМОК

Хворі на хронічні мієлопроліферативні захворювання з супутніми обтяжуючими факторами у вигляді артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, атеросклеротичного ураження судин є групою високого ризику щодо ймовірності розвитку тромботичних ускладнень, що потребує пильного спостереження і призначення комплексної терапії. Особливо небезпечними факторами можуть бути прояви плеторичного і мієлопроліферативного синдромів з лабораторними змінами – підвищення рівня гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів зі значним підвищенням їх агрегаційної функції, високими показниками ЛДГ, сечової кислоти, рівня холестерину і тригліцеридів.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гусева С.А. Истинная полицитемия / С.А. Гусева, С.С. Бессмельцев, Я.П. Гончаров. – К., Санкт-Петербург: Логос, 2009. – 405с.

2. Демидова А.В. Истинная полицитемия // Клиническая онкогематология / под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – С. 272-289.

3. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В.С. Камышников. – Минск: Интерпрессервис, 2003. – 463с.
4. Клигуненко Е.Н. Система гемостаза и венозный тромбоз: метод. рекомендации для врачей / Е.Н. Клигуненко, В.В. Доценко. – Днепропетровск, 2008. – 44с.
5. Кобза І.І. Використання подвійної антитромбоцитарної терапії в пацієнтів з оклюзійно-стенозуючими ураженнями артерій нижніх кінцівок у поєднанні з ішемічною хворобою серця та ураженням сонних артерій // І.І.Кобза, Р.М. Трутяк, Т.П. Кобза // Медицина неотложных состояний. – 2009. – №5. – С. 67-69.
6. Ковалева Л.Г. Состояние свертывающей системы крови при хронических миелопролиферативных заболеваниях / Л.Г. Ковалева, Л.М. Мещерякова, Н.А. Горбунова // Вестник гематологии. – 2007. – №2. – С.75-76.
7. Коцюбинский Н.И. Онкогематологические заболевания // Н.И.Коцюбинский, А.Г. Максимов // Клиническая гематология / под ред. проф. А.Н.Богданова. – СПб., Фолиант, 2008.- С. 307-321.
8. Международная классификация болезней (МКБ 10) // Рос. Академия Медицинских наук, Московский центр МКБ.- С. 52-56.
9. Мисюрин А.В. Молекулярный патогенез миелопролиферативных заболеваний / А.В Мисюрин // Клинич. онкогематология. – 2009. – Т.2, №3. – С. 211-219.
10. Момот А.П. Патология гемостаза / А.П. Момот. – СПб., 2006. – 208с.
11. Стан системи гемостазу та особливості периферичної гемодинаміки та вазорегуляції у пацієнтів із тромботичними та геморагічними ускладненнями справжньої поліцитемії / В.П. Вознюк // Укр.журнал гематології та трансфузіології. – 2010. – №2 (10). – С. 5-12.
12. Bellucci S. Роль JAK2 V617F мутации в спонтанном эритропозе и мегакариоцитопозе с гиперчувствительностью тромбоцитов, активированных лейкоцитов и эндотелиальных клеток в этиологии тромбоцитарных осложнений истинной полицитемии и тромбоцитемии / S. Bellucci, J. Michls // Revue Source.- 2006. - Vol.32, N 4. – P. 381-398.
13. Tefferi A. Classification Diagnosis and Management of Myeloproliferative disorders in the JAK2V617F / A.Tefferi // Era Hematology. – 2006. – Vol. 92. – P.674-677.
14. Tefferi A. Oncogenes in myeloproliferative disorders / A.Tefferi, D.G.Gillund // Cell.Cycle. – 2007. – N 6. – P. 550-556.
15. Spontaneous and cytokine-evoked production of matrix metalloproteinase by bone marrow and peripheral blood pre-B cells in childhood acute lymphoblastic leukaemia / Regahi, Poyer, Legrand // Eur. Cytokine Netw. – 2005. – Vol.16, N 3. –P.223-232.
16. White C.R. The stress off 'it all: the cell membrane and mechanochemical transduction / C. White, J.A. Frangos // Philos.Trans. R. Soc.Lond. B. Biol.Sci.-2007. – Vol.362. – P.1459-1467.
17. Zaleskas M. Молекулярный патогенез и терапия полицитемии, индуцированной у мышей при мутации JAK2 V617F / M. Zaleskas, Д. Крауз, К. Лазаридес // Br.J.Haematol. – 2008. – Vol. 5. – P.205.

