

## Опыт лечения портальных тромбозов у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями

А.А. МЕЛИКЯН<sup>1</sup>, Г.А. СУХАНОВА<sup>2</sup>, М.В. ВАХРУШЕВА<sup>1</sup>, И.Н. СУБОРЦЕВА<sup>1</sup>, Е.Б. ОРЕЛ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

### Experience in treating portal thromboses in patients with chronic myeloproliferative diseases

A.L. MELIKYAN<sup>1</sup>, G.A. SUKHANDOVA<sup>2</sup>, M.V. VAKHRUSHEVA<sup>1</sup>, I.N. SUBORTSEVA<sup>1</sup>, E.B. OREL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

#### Аннотация

У больных миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ) отмечается высокий риск развития портальных тромбозов. Без своевременного лечения либо при резистентности к проводимой терапии данная проблема приводит к инвалидности. Представлен опыт поликлинического отделения Гематологического научного центра МЗ РФ по применению анти-тромбина III у больных МПЗ (3 пациента с первичным миелофиброзом, 3 с эссенциальной тромбоцитемией) с острыми и подострыми тромбозами сосудов портальной системы, резистентными к терапии прямыми антикоагулянтами. Во всех 5 случаях применения анти-тромбина III в комбинации с низкомолекулярным гепарином отмечен положительный клинический эффект в виде быстрого купирования болевого синдрома и сравнительно ранней реканализации тромбированных сосудов (от 3 нед до 1,5—2 мес). Приводится детальное описание 3 клинических наблюдений.

*Ключевые слова:* анти-тромбин III, тромбоз, тромбофилия, хронические миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, мутация V617F гена JAK2, лечение тромбозов.

Patients with myeloproliferative diseases (MPD) are noted to be at high risk for portal thromboses. This problem gives rise to disability if it is timely treated or resistant to therapy. The paper gives the experience of the Outpatient Department of the Hematology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, in using antithrombin III in MPD patients (3 patients with primary myelofibrosis, 3 with essential thrombocythemia) and acute and subacute portal vein thromboses resistant to therapy with direct anticoagulants. In all 5 cases, the use of antithrombin III in combination with low-molecular-weight heparin showed a positive clinical effect as rapid relief of pain syndrome and comparatively early (3-week to 1.5—2-month) recanalization of thrombosed vessels. Three clinical cases are described in detail.

*Keywords:* antithrombin III, thrombosis, thrombophilia, chronic myeloproliferative diseases, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, JAK2 V617F mutation, treatment of thromboses.

АСК — ацетилсалициловая кислота  
АТ-III — анти-тромбин III  
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время  
ВРВП — варикозное расширение вен пищевода  
ИП — истинная полицитемия  
МПЗ — миелопролиферативные заболевания  
НМГ — низкомолекулярный гепарин  
НФГ — нефракционированный гепарин  
ПКТ — пиковая концентрация тромбина

ПМФ — первичный миелофиброз  
ПТИ — протромбиновый индекс  
РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы  
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии  
УЗДГ — ультразвуковая доплерография  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ХМЗ — хронические миелопролиферативные заболевания  
ХМЛ — хронический миелолейкоз  
ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия  
ЭТП — эндогенный тромбиновый потенциал

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, и характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей в периферической крови [1]. В соответствии с классификацией ВОЗ (2008) к МПЗ относят 8 нозологических форм [1]. Внутри этой группы болезней выделяют хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), при котором отмечается патогномичный специфический маркер — филадельфийская хромосома (Ph) и заболевания, не ассоциированные с филадельфийской хромосомой (Ph-негативные МПЗ). Четыре нозологические формы (истинная полицитемия (ИП), первич-

ный миелофиброз (ПМФ), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и хроническое МПЗ, неклассифицируемое) отнесены в группу классических МПЗ [1, 2].

Общие характеристики, которые объединяют эти болезни, включают кроме пролиферации гранулоцитарного ростка костного мозга и дизмегакариотопоза спленомегалию, склонность к тромбогеморрагическим осложнениям, риск лейкозной трансформации и развитие фиброза в процессе прогрессирования болезни [2].

МПЗ характеризуются высокой частотой развития сосудистых осложнений. Тромбозы различной локализации и ТЭЛА наблюдаются у 30—35% больных МПЗ. Венозные тромбозы встречаются при всех формах МПЗ и представлены тромбозами глубо-

ких вен нижних конечностей, тромбозами вен брюшной полости с локализацией в портальных, мезентериальных сосудах, а также печеночных венах (синдром Бадда—Киари). Частой локализацией тромбозов, сопровождающих течение МПЗ, являются сосуды портальной системы. Частота портальных тромбозов составляет 10—20% при МПЗ. Тромботические эпизоды могут возникать на любой стадии болезни как до установления диагноза, так и после. В ряде случаев тромботические осложнения на несколько лет предшествуют гематологической манифестации заболевания [3—6].

Патогенез тромбозов при МПЗ остается до конца не ясным. Происхождение этих осложнений может зависеть от многих факторов. Синдром гипервязкости, накопление лейкоэмических клеток в сосудах, повреждение эндотелия и самих клеток крови, аномальная функция тромбоцитов и их активное взаимодействие с лейкоцитами и эндотелиальными клетками — все это возможные патогенетические факторы в развитии тромботических состояний при классических МПЗ [7—9].

В последние годы выявлена специфическая для этих заболеваний молекулярная аномалия — приобретенная точечная мутация V617F гена *Янус-киназы-2* (*JAK2*), обнаруживаемая у большинства пациентов с ИП и у 50—60% пациентов с ЭТ и ПМФ [10]. По данным международных исследований, больные МПЗ с мутацией *JAK2* имеют более высокий риск развития венозного тромбоза по сравнению с пациентами без этой мутации [10, 11]. В то же время не менее 40% пациентов с портальными венозными тромбозами без отчетливых признаков МПЗ являются носителями мутации *JAK2* V617F [12, 13].

При острых портальных тромбозах проводится антикоагулянтная терапия (гепарин, низкомолекулярный гепарин — НМГ), которая сопровождается полным или частичным восстановлением просвета вен у 70—80% больных, однако у 20—30% пациентов лечение оказывается неэффективным [14]. Неполное (на 50—60%) восстановление кровотока по воротной вене, которое формально рассценивается как эффективное применение антикоагулянтной терапии, приводит к развитию коллатералей и варикозному расширению вен пищевода и желудка. Частота рецидивов тромбозов портальной системы варьирует от 6 до 40%, поэтому большинство авторов рекомендуют длительную антикоагулянтную терапию (не менее 6 мес). Применение антикоагулянтов оправдано, так как снижает риск развития такого тяжелого осложнения, как инфаркт кишечника, но при этом увеличивает риск кровотечений [14—17].

В случаях позднего выявления тромбоза портальной системы, более 6 мес давности, терапия гепаринами, как правило, неэффективна. В этих случаях в повседневной практике пациентам с профилактической целью назначаются антиагреганты [18].

Опираясь на имеющиеся данные о роли эндогенного анти-тромбина III (АТ-III) в процессе антикоагуляции, в научно-поликлиническом отделении Гематологического научного центра для лечения острых и подострых портальных тромбозов у 5 больных МПЗ мы использовали АТ-III. Он применен независимо от активности эндогенного АТ-III. Препарат использован в сочетании с НМГ в лечебных или профилактических дозах. Используемая дозировка АТ-III составила 1000 МЕ 1 раз в 3 дня, 3—5 введений, т.е. курс лечения составлял 3000—5000 МЕ.

#### Сведения об авторах:

*Суханова Галина Александровна* — д.м.н., врач-гематолог научно-консультативного отд-ния Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; e-mail: galsuhan@mail.ru

*Вахрушева Марина Васильевна* — к.м.н., врач-гематолог научно-клинического отделения амбулаторно-поликлинической помощи ФГБУ ГНЦ МЗ РФ; e-mail: poliklinicagnc@mail.ru

*Суборцева Ирина Николаевна* — к.м.н., с.н.с., врач-онколог научно-клинического отделения амбулаторно-поликлинической помощи ФГБУ ГНЦ МЗ РФ; e-mail: subortseva@yandex.ru

*Орел Елена Борисовна* — зам. зав. научно-клинической лаб. клинической коагулологии; e-mail: orelhelena@blood.ru

Из 5 пациентов с МПЗ у 3 верифицирован диагноз ПМФ, у 2 — ЭТ. У 3 пациентов с ПМФ определена низкая группа риска по IPSS (0 баллов). Давность заболевания составляла 5, 10 и 15 лет. У всех больных выявлена мутация гена *JAK2* (в 25, 31 и 35% клеток соответственно). Всем пациентам проводилась базовая специфическая терапия: в 2 случаях гидроксимочевинной в дозе 1000—1500 мг/сут, в одном случае — реафероном по 3000 МЕ 3 раза в неделю в сочетании с профилактической антиагрегантной и антикоагулянтной терапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) по 75 мг/сут и сулодексидом по 250 МЕ 2 раза в сутки. В результате лечения поддерживались клинико-гематологическая компенсация, субнормальные значения количества тромбоцитов и умеренное увеличение селезенки.

Без отчетливого воздействия экзогенных тромбогенных факторов у одной больной из этой группы развились окклюзивные тромбозы портальной и селезеночной вен, во втором случае — тромбоз портальной, внутривенных и селезеночной вен и в третьем наблюдении — тромбоз портальной, селезеночной и верхнебрыжеечной вен с выраженным болевым и диспептическим синдромами. У 2 больных проводилась терапия гепаринами (у одного больного надропарином в дозе по 0,3 мл 2 раза в сутки в течение 2 мес, у второй больной нефракционированным гепарином (НФГ) в дозе 1000 ЕД/ч внутривенно круглосуточно в течение 2 нед) без существенного эффекта. У третьей больной с тромбозом портальной и селезеночной вены через 2 дня после возникновения болей и сразу после диагностики тромбоза начата терапия АТ-III по 1000 ЕД в сочетании с надропарином по 0,3 мл/сут. У 2 описанных выше пациентов аналогичная терапия начата после констатации неэффективности лечения по стандартной программе и развития осложнений в виде признаков портальной гипертензии — расширение просвета воротной и селезеночной вен, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП), увеличение размеров печени и селезенки на сроках 1,5 и 2 мес от появления клинической картины тромбоза.

У всех 3 больных после начала терапии АТ-III отмечена положительная динамика клинических проявлений: у 2 пациентов регресс болевого синдрома после первого введения препарата с полным купированием после второго введения, у одного больного отмечено полное купирование болей после первого же введения препарата. У 2 больных отмечается полная реканализация тромбированных сосудов, у 1 больного — частичная реканализация с обратным развитием последствий. Срок наступления эффекта: у пациентки с началом терапии АТ-III на ранних сроках без предшествующей безуспешной терапии антикоагулянтами через 4 нед, у 2 других с подострыми тромбозами (2 и 5 мес давности), безуспешно леченных по стандартным программам, — через 1 мес соответственно полная и частичная.

В дальнейшем больные переведены на поддерживающую противотромботическую терапию дальтепаринном по 2500 ЕД 2 раза в сутки в течение 1 мес с последующим переходом на терапию сулодексидом по 250 ЕД 2 раза в сутки в сочетании с антиагрегантами (клопидогрел по 75 мг/сут).

Приводим два клинических примера применения АТ-III.

**Клинический случай 1.** Пациентка *В.Т.*, 37 лет, находится под наблюдением научно-поликлинического отделения ГНЦ МЗ РФ с июня 2012 г., когда выявлена спленомегалия 250×94 мм без признаков тромбоза, но с явлениями портальной гипертензии (воротная вена 21 мм, ВРВП и варикозное расширение вен желудка II—III степени). При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга выявлена типичная для МПЗ гистологическая картина (гиперклеточный костный мозг, мегакариоцитоз с атипией мегакариоцитов, отсутствие фиброза). Более вероятный диагноз — эссенциальная тромбоцитемия. При молекулярном исследовании мутация V617F гена *JAK2* выявлена в 20% клеток.

При анализе клинико-гематологических данных обращало внимание несоответствие морфологических, молекулярно-гене-

#### Контактная информация:

*Меликян Анаит Левоновна* — д.м.н., зав. научно-клиническим отд-нием амбулаторно-поликлинической помощи ФГБУ ГНЦ МЗ РФ; e-mail: anoblood@mail.ru

Таблица 1. Динамика клинических и лабораторных показателей пациентки В.Т. до и в процессе лечения АТ-III

Дата	Данные УЗИ	Терапия	Коагулограмма	Число тромбоцитов
08.2012	Селезенка 250×94 мм, воротная вена 21 мм, селезеночная вена кавернозная трансформация	Гидроксимочевина 1000 мг/сут	АЧТВ 44 с, ПТИ 68%, фибриноген 2 г/л, зависимый от ХIIа фибринолиз 10 мин	(202—274) · 10 <sup>9</sup> /л
17.04.13		Спленэктомия		
22.04.13	Окклюзивный тромбоз основного ствола и левой ветви воротной вены	Гепарин 24—25 тыс. ЕД/сут, АСК 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут	АЧТВ 36 с, ПТИ 76%, фибриноген 6,2 г/л, зависимый от ХIIа фибринолиз 12 мин	2000 · 10 <sup>9</sup> /л
12.05.13	Сохраняющийся окклюзивный тромбоз основного ствола и левой ветви воротной вены	Эноксапарин 0,4 мл/сут подкожно, АСК 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут	АЧТВ 40 с, ПТИ 71%, фибриноген 6,2 г/л	730 · 10 <sup>9</sup> /л
03.06.13	Окклюзивный тромбоз основного ствола и левой ветви воротной вены	АТ-III 1000 МЕ Эноксапарин 0,4 мл/сут подкожно, клопидогрел 75 мг/сут, гидроксимочевина 2000 мг/сут	D-димер 713 ммоль/л, РФМК 11 г/л, анти-Ха-активность 0,18. АЧТВ 34 с, ПТИ 92%, тромбиновое время 14 с, фибриноген 3,1 г/л, АТ-III 108%, зависимый от ХIIа фибринолиз 4 мин	(1186—1470) · 10 <sup>9</sup> /л
06.06.13		АТ-III 1000 МЕ Эноксапарин 0,4 мл/сут подкожно, клопидогрел 75 мг/сут, гидроксимочевина 2000 мг/сут	РФМК 10 г/л, АТ-III 112%, анти-Ха-активность 0,66	—
10.06.13		АТ-III 1000 МЕ Эноксапарин 0,4 мл/сут подкожно, клопидогрел 75 мг/сут, гидроксимочевина 2000 мг/сут	АТ-III 105%, анти-Ха-активность 0,53	—
13.06.13	Тромбоз основного ствола воротной вены, реканализация левой ветви воротной вены	АТ-III 1000 МЕ Эноксапарин 0,4 мл/сут подкожно, клопидогрел 75 мг/сут, гидроксимочевина 2000 мг/сут	АТ-III 107%, анти-Ха-активность 0,5	—
17.06.13		АТ-III 1000 МЕ Эноксапарин 0,4 мл/сут подкожно, клопидогрел 75 мг/сут, гидроксимочевина 2000 мг/сут	АТ-III 101%, анти-Ха-активность 0,62	882 · 10 <sup>9</sup> /л
25.07.13	Частичная реканализация основного ствола воротной вены и реканализация левой ветви воротной вены	Варфарин 5 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут	АЧТВ 41 с, ПТИ 83%, ТВ 14 с, фибриноген 2,6 г/л, АТ-III 107%, зависимый от ХIIа фибринолиз 5 мин, АДФ-агрегация тромбоцитов 52%, анти-Ха-активность 0,59, D-димер 310 ммоль/л	951 · 10 <sup>9</sup> /л

Примечание. ПТИ — протромбиновый индекс; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

тических показателей, с несомненностью указывающих на наличие МПЗ и размеров селезенки (250×100 мм) и склонностью к лейко- и тромбоцитопении. Возможным объяснением могло служить проявление гиперспленизма, который нивелировал гематологический синдром, характерный для ЭТ, в виде тромбоцитоза. Попытки медикаментозной терапии (α-интерферон, талидамин, гидроксимочевина) не дали эффекта. Отмечались плохая переносимость препаратов и развитие цитопении. С учетом спленомегалии, протекающей с нарушением функции смежных органов, наличием портальной гипертензии, ВРВП и варикозного расширения вен и желудка, желудочного кровотечения в анамнезе, повышенного риска развития геморрагических осложнений, синдрома гиперспленизма и неэффективности медикаментозной терапии принято решение выполнить спленэктомию. В апреле 2013 г. пациентке выполнена спленэктомия. Масса удаленной селезенки 1500 г, размер 240×170×100 мм. Гистологическое исследование подтвердило диагноз ЭТ, в селезенке не выявлено признаков экстрамедуллярного кроветворения.

В послеоперационном периоде на 2-е сутки на фоне аспленического тромбоцитоза 2000 · 10<sup>9</sup>/л появился болевой синдром в эпигастриальной области, по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) вен брюшной полости от 22.04.13 выявлен окклюзионный тромбоз основного ствола и левой ветви воротной вены. Проводилось лечение НФГ по 1000 ед/ч внутривенно капельно круглосуточно в течение 20 дней с последующим переводом на НМГ (эноксапарин по 0,9 мл/сут), терапия антиагрегантами — АСК 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут и циторедуктивная терапия гидроксимочевиной 1000 мг/сут.

Через 1,5 мес от начала лечения по данным контрольной УЗДГ сосудов брюшной полости динамика отсутствовала. При исследовании в июне 2013 г. сохранялся окклюзивный тромбоз основного ствола воротной вены, включая внутрипеченочную часть и ее левой ветви.

По данным коагулограммы, сохранялось повышенное содержание D-димера 713 ммоль/л, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) 11 г/л и низкая анти-Ха-активность

**Таблица 2. Динамика клинических показателей после лечения АТ-III**

Пациент	Диагноз	Локализация тромбоза	Предварительное лечение антикоагулянтами. Препараты, длительность	Лечение АТ-III 1000 МЕ		
				число введений	общая доза	эффективность, продолжительность лечения
1. Л.Т.	ПМФ, JAK2 31%, тромбоцитоз, лейкоцитоз.	Воротная и верхняя брыжеечная вены (полная окклюзия)	НФГ, клопидогрел, АСК, 2 нед	3	3000 МЕ	Купирование болевого синдрома после первого введения Через 3 нед полная реканализация воротной и верхней брыжеечной вен
2. Д.Т.	ПМФ, JAK2 83%, кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки в анамнезе	Окклюзивный тромбоз воротной и селезеночной вен, флотирующая верхушка в селезеночной вене	Не проводилось. Пациентка длительно получала антиагреганты	5	5000 МЕ	Через 8 дней частичная реканализация воротной вены, полная реканализация селезеночной вены, отсутствие флотирующей верхушки, через 4 нед полная реканализация воротной вены
3. В.Т.	ЭТ, ВРВП II—III степени, желудочное кровотечение в анамнезе, гиперспленизм. Спленэктомия с аспленическим тромбоцитозом	Окклюзивный тромбоз основного ствола и левой ветви воротной вены	НФГ, НМГ, АСК, клопидогрел — 1,5 мес	5	5000 МЕ	Через 10 дней (после третьего введения) реканализация левой ветви воротной вены, через 1,5 мес частичная реканализация воротной вены
4. Ц.И.	ПМФ, JAK2 25%, лучевая терапия селезенки в анамнезе	Тромбоз основного ствола и левой ветви воротной вены, селезеночной вены	НФГ, НМГ 5 мес	5	5000 МЕ	Через 2 нед купирован болевой синдром, через 1 мес реканализация левой ветви воротной вены, появление кровотока в печеночной части воротной вены
5. И.Р.	ЭТ, JAK2 34%, генетическая тромбофилия — мутация гена протромбина <i>G20210A</i> (het)	Во время беременности 22—23 нед — тромбоз печеночных вен (синдром Багдала—Киари). Асцит, значительное увеличение печени и селезенки	НФГ, НМГ — 2 мес	3	3000 МЕ	Через 2 мес отсутствие болей и асцита, частичная реканализация собственных вен печени, значительное уменьшение размеров печени и селезенки, нормализация D-димера

— 0,18 (при норме 0,3—0,7). Активность АТ-III была в норме —108%.

Увеличение дозы НМГ было нежелательным в связи с возможными геморрагическими осложнениями из-за варикозно-расширенных вен пищевода и желудка II—III степени и наличия в анамнезе желудочного кровотечения.

Консилиумом принято решение провести терапию АТ-III 1000 МЕ внутривенно с интервалом 3 дня (суммарно 5 введений) в сочетании с уменьшенной дозой НМГ эноксапарином по 0,4 мл/сут подкожно.

После первого введения АТ-III в коагулограмме отмечено восстановление чувствительности к НМГ по данным анти-Ха-активности. После пятого введения достигнута полная нормализация показателей коагулограммы (табл. 1).

После второго введения АТ-III у пациентки отмечалось значительное клиническое улучшение — исчезновение болевого синдрома.

По данным УЗИ сосудов брюшной полости через 10 дней (после третьего введения АТ-III) отмечена реканализация левой ветви воротной вены с сохранением окклюзивного тромбоза основного ствола воротной вены, а через 1,5 мес после очередного контрольного УЗИ выявлена частичная реканализация основного ствола воротной вены.

**Клинический случай 2.** Пациентка И.Р., 36 лет, с отягощенным акушерским анамнезом (2 самопроизвольных выкидыша: в 8 нед беременности в 2006 г., в 5—6 нед беременности в 2010 г.). В

марте 2012 г. в срок 20 нед беременности отмечено увеличение размеров живота, превышающее срок беременности. В апреле в сроке беременности 22—23 нед пациентка госпитализирована в ГКБ №70 Москвы, где по данным УЗИ диагностирован синдром Багдала—Киари брюшной полости. В стационаре произошел самопроизвольный выкидыш на сроке 22—23 нед.

Пациентка переведена в хирургическое отделение, где по данным компьютерной томографии отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания асцита, увеличения размеров левой доли печени, подтвержден синдром Багдала—Киари.

В стационаре осуществлялось дренирование брюшной полости с ежедневным удалением по дренажу 4—5 л асцитической жидкости. Проводилось лечение альбумином, мочегонными препаратами и НФГ по 7500 ЕД 3 раза в день под кожу живота.

В результате лечения гепарином отмечалась положительная динамика по асциту, но сохранялся тромбоз собственно вен печени. Проведена смена терапии: НФГ заменен на НМГ — над-ропарин 0,3 мл 2 раза в день.

При обследовании в поликлиническом отделении Гематологического научного центра Минздрава России обнаружена тяжелая форма генетической тромбофилии: мутации генов протромбина *G20210A* II (het), *MTGFR* (het), *PAI-1* (het).

По данным УЗИ брюшной полости, сохранялись увеличенными размеры печени, диаметры воротной и селезеночной вен, отмечалось резкое снижение кровотока по собственным венам печени.

Таблица 3. Показатели коагулограммы до и после курсового введения АТ-III

№	Общая доза АТ-III	До и после введения АТ-III	Показатель коагулограммы					
			АТ-III, %	РФМК, г/л	D-димер, ммоль/л	АЧТВ, с	фибриноген, г/л	зависимый от ХIIа фибринолиз, мин
1	3000 МЕ	До	56	17	3828	48	6,7	140
		После	84	6	487	47	3,2	21
2	5000 МЕ	До	99	10	561	32	2,1	21
		После	124	4	232	37	2,4	8
3	5000 МЕ	До	108	11	713	34	3,6	12
		После	132	4,5	340	36	2,4	4
4	5000 МЕ	До	94	8	470	39	2,9	15
		После	110	4	345	38	2,7	12
5	3000 МЕ	До	63	10	865	46	3,2	14
		После	115	3,5	346	42	2,8	7
Референтные значения			80—120	До 4,0	До 500	28—45	2—4	4—12

С учетом результатов лабораторного обследования обращает внимание снижение уровня АТ-III до 63%, ПТИ до 56%, значительная активация свертывания крови с потреблением тромбоцитов. Пациентке назначен курс лечения АТ-III по 1000 МЕ — 3 введения с интервалом 3 дня в амбулаторных условиях по месту жительства и подкожное введение надропарина по 0,3 мл 2 раза в день. К моменту лечения АТ-III давность тромбоза составила 2 мес.

Через 2 мес отмечалось исчезновение дискомфорта и болей в правом подреберье.

По данным УЗИ брюшной полости отмечена выраженная положительная динамика: уменьшение размеров печени, диаметра воротной вены с 13 до 11 мм, селезеночной вены с 9 до 6 мм, отсутствие свободной жидкости в брюшной полости. Выявлена частичная реканализация собственно вен печени.

По данным показателей коагулограммы отмечались нормализация концентрации АТ-III и активности фактора VIII свертывания крови, увеличение ПТИ. В биохимическом анализе крови выявлено снижение активности печеночных ферментов аспартатаминотрансферазы с 73 до 52 ед/л, аланинаминотрансферазы с 73 до 56 ед/л.

Однако в гемограмме впервые выявлен тромбоцитоз до  $918 \cdot 10^9$ /л. По данным трепанобиопсии, положительного маркера JAK-2 V617F в 34% клеток, верифицирована эссенциальная тромбоцитемия. Назначена гидроксимочевина по 500—1000 мг через день и пациентка переведена на комбинированную антитромботическую терапию — сулодексид по 250 МЕ 2 раза в день, клопидогрел 75 мг/сут.

Таким образом, у пациентки с тяжелой комбинированной патологией — генетической тромбофилией (мутацией протромбина G20210A) и эссенциальной тромбоцитемией с наличием мутации гена JAK2 (34%) во время беременности произошел тромбоз печеночных вен. Через 2 мес лечения НФГ и НМГ сохранились гепатоспленомегалия, высокая активность печеночных ферментов и отмечалась выраженная активация свертывания крови с потреблением АТ-III и тромбоцитов. После лечения АТ-III отмечена выраженная положительная динамика — исчезновение дискомфорта и болей в животе, частичная реканализация тромбозов собственно вен печени, уменьшение размеров печени и селезенки, улучшение показателей свертывания крови, в том числе нормализация концентрации эндогенного АТ-III. В дальнейшем после установления диагноза ЭТ и назначения циторедуктивной терапии все показатели коагулограммы сохранялись в норме, отмечались уменьшение размеров печени и селезенки и положительная динамика по биохимическим показателям.

## Обсуждение

АТ-III в клинической практике используется в качестве заместительной терапии при врожденном или приобретенном де-

фиците эндогенного АТ-III. Эндогенный АТ-III является антикоагулянтом, ингибирующим тромбин и целый ряд активированных факторов свертывания крови — факторы Ха, IXa, XIa, XIIa, VIIa. Такой широкий спектр активности АТ-III делает его ключевым регулятором коагуляционной системы. На долю АТ-III приходится 75—90% всей спонтанной антикоагулянтной активности крови, в том числе механизм противосвертывающего действия НФГ и НМГ обусловлен их взаимодействием с АТ-III [19—21].

В плазме крови циркулируют две изоформы АТ-III —  $\alpha$  и  $\beta$ , не отличающиеся друг от друга по ингибирующему эффекту на тромбин, но обладающие различным сродством к гепарину. В норме 85—95% циркулирующего в плазме АТ-III являются  $\alpha$ -изоформой. Оставшиеся 5—15% циркулирующего АТ-III представляют  $\beta$ -изоформу, имеющую сродство к гепарину в 10 раз выше и являющуюся более мощным ингибитором факторов, чем  $\alpha$ -изоформа. При тромбозе происходит преимущественное потребление именно  $\beta$ -изоформы [20]. Известно, что АТ-III усиливает свою ингибиторную способность в присутствии гепарина в 1000—5000 раз, преимущественно за счет  $\beta$ -изоформы [21—22].

В лабораторных методиках определяется активность эндогенного АТ-III в плазме крови по способности ингибировать тромбин, при этом нормальные концентрации АТ-III могут сохраняться при достаточном количестве  $\alpha$ -изоформы, но при сниженном содержании  $\beta$ -изоформы. Поэтому лабораторно установленная активность АТ-III не в полной мере отражает истинную функциональную активность этого фактора.

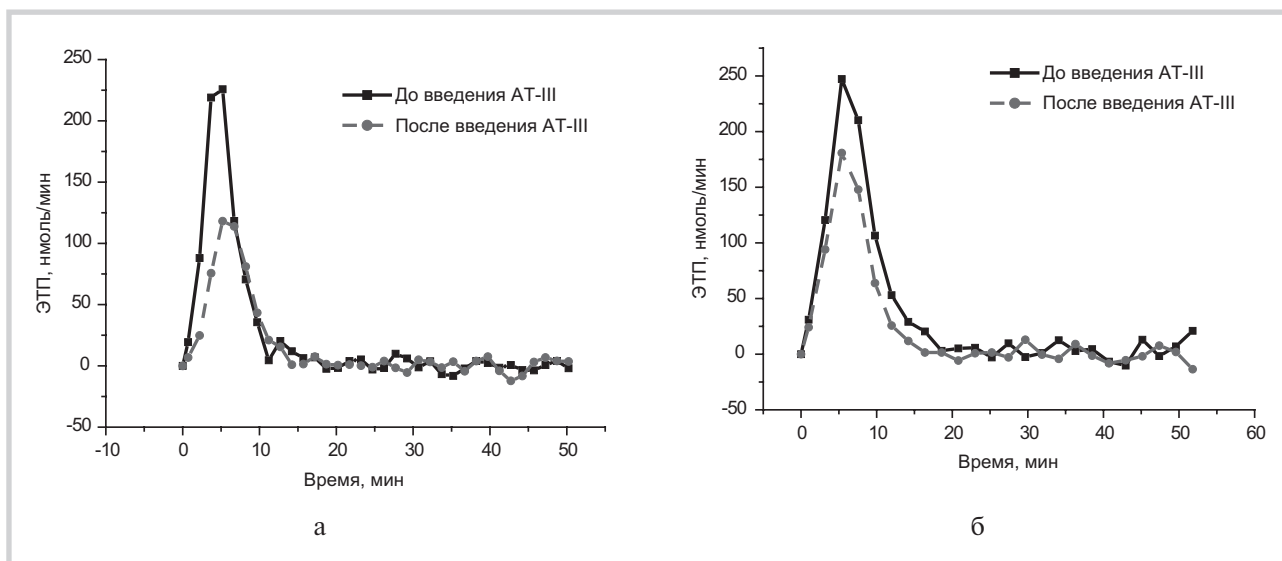
АТ-III восполняет дефицит обеих изоформ, а при взаимодействии с гепарином значительно усиливает антикоагулянтный эффект как при сниженной, так и при нормальной активности эндогенного АТ-III.

АТ-III не увеличивает риск развития геморрагических осложнений и даже при профилактических дозах гепаринов проявляет выраженный антикоагулянтный эффект [24].

Для лечения острых портальных тромбозов у пациентов с классическими Rn-негативными МПЗ в нашей клинике успешно применен антикоагулянт — АТ-III. АТ-III назначался в сочетании с НМГ как препарат, усиливающий антикоагуляционный потенциал плазмы, как при нормальной, так и при сниженной активности эндогенного АТ-III.

АТ-III применен нами для лечения портальных тромбозов в дозе 1000 МЕ 1 раз в 3 дня, на курс 3—5, т.е. курс лечения составлял 3000—5000 МЕ. Одновременно использовался НМГ в лечебных или профилактических дозах.

Во всех случаях применения АТ-III отмечен положительный клинический эффект, заключающийся в быстром купировании болевого синдрома, в части случаев после первого введения, и достаточно ранней реканализации тромбозов (от 3 нед до 1,5—2 мес). АТ-III применялся у пациентов, резистентных к терапии антикоагулянтами (НФГ, НМГ) и антиагрегантами. Известно, что наилучший эффект антитромботической терапии наблюдается в острой стадии тромбоза и значительно снижается при при-



Показатели эндогенного тромбинового потенциала у пациентов *В.Т.* (а) и *С.Н.* (б) до и после введения АТ-III.

менении в подострой стадии. Однако у 3 наших пациентов лечение оказалось эффективным через 1,5, 2 и 5 мес от начала тромбоза (табл. 2).

Как отмечено ранее, лечение АТ-III проводилось как при исходной нормальной, так и при сниженной активности эндогенного АТ-III. В результате лечения у всех больных отмечено повышение активности эндогенного АТ-III до нормы; кроме того, констатирована положительная динамика других параметров коагулограммы — концентрации D-димера, РФМК на фоне терапии снижались до нормы, продолжительность зависящего от ХПа фибринолиза сокращалась. АЧТВ оценить сложно в связи с проводимой терапией гепарином, но она оставалась в пределах референтных значений. Суммарно величины указанных параметров представлены в табл. 3.

В рамках исследования воздействия АТ-III на гемостаз у 2 пациентов проведен тест генерации тромбина до и после первого введения препарата. Запись эксперимента осуществляли с помощью флуориметрического ридера Appliskan («Thermo Fisher Scientific», Финляндия). Тест генерации тромбина характеризует динамику и интенсивность образования ключевого фермента гемостаза — тромбина. Метод позволяет с высокой точностью измерять динамику как образования, так и инактивации тромбина. Определяли следующие показатели: эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП, нмоль/мин) — площадь под кривой генерации тромбина, учитывающей особенности инактивации этого фермента; пиковая концентрация тромбина (ПКТ, нмоль/л) — максимальная концентрация тромбина в единицу времени (см. рисунок). Снижение ЭТП и ПКТ отмечалось как в первом, так и во втором случае после введения АТ-III 1000 МЕ. В то же время снижение этих показателей более выражено у пациентки *В.Т.* по сравнению с пациентом *С.И.* (табл. 4), что может быть связано как с индивидуальной чувствительностью к препарату, так и с разной давностью тромбоза (в первом случае 1,5 мес, во втором — 5 мес).

### Заключение

Несмотря на имеющийся опыт клинического применения АТ-III за рубежом и в нашей стране при врожденном или приобретенном дефиците этого антикоагулянта, данных о применении препарата при портальных тромбозах, в частности при МПЗ, мы не нашли.

Таблица 4. Показатели тромбинового потенциала у пациентов *В.Т.* и *С.Н.* до и после введения АТ-III

Показатель	До введения АТ-III		После введения АТ-III	
	<i>В.Т.</i>	<i>С.Н.</i>	<i>В.Т.</i>	<i>С.Н.</i>
ЭТП, нмоль/мин	1186	1885	747	1181
ПКТ, нмоль/л	225	247	118	180

Наши собственные наблюдения показали, что применение препарата АТ-III имеет высокую эффективность в лечении острых или подострых портальных тромбозов у пациентов с МПЗ. В процессе клинического применения препарата нами отмечено следующее:

- применение АТ-III в дозе 1000 МЕ 3–5 введений (суммарно 3000–5000 МЕ) способствует более быстрой реканализации тромбированных вен по сравнению с традиционной терапией НФГ или НМГ;
- высокая клиническая эффективность на разных стадиях тромбоза, в том числе при подострых тромбозах давностью более 4–5 мес;
- клиническая эффективность при тромбозах, резистентных к другой антикоагулянтной терапии (НФГ, НМГ);
- независимость клинического эффекта от исходного уровня эндогенного АТ-III в плазме (препарат эффективен как при исходно нормальных, так и при сниженных концентрациях АТ-III);
- возможность применять у пациентов при состояниях, связанных с высоким риском кровотечений (ВРВП, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки с кровотечениями в анамнезе);
- возможность применения препарата в амбулаторных условиях;
- у пациентов с МПЗ лечение портальных тромбозов обязательно должно включать циторедуктивную терапию наряду с применением антикоагулянтов.

По нашему мнению, АТ-III может с успехом быть применен у пациентов с острыми или подострыми тромбозами портальной системы при МПЗ и заслуживает внимания клиницистов.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22(1):14-22. doi:10.1038/sj.leu.2404955.
- Skoda R. The genetic basis of myeloproliferative disorders. *ASH Education Book*. 2007;2007(1):1-10. doi:10.1182/asheducation-2007.1.1.
- Briere JB. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis associated with myeloproliferative disorders: diagnosis and management. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(3):208-218. doi:10.1055/s-2006-939432.
- Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol*. 2000;32:865-871. doi:10.1016/S0168-8278(00)80259-7.
- Janssen HL. Changing perspectives in portal vein thrombosis. *Scand J Gastroenterol*. 2000;232:69-73.
- Sobhonslidsuk A, Reddy KR. Portal vein thrombosis: A concise review. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:535-541. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05527.x.
- Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia*. 2008;22:2020-2028. doi:10.1038/leu.2008.253.
- Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Landolfi R, Kutti J., Gisslinger H, Patrono C, Marilus R, Villegas A, Tognoni G, Barbui T. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224-2232. doi:10.1200/JCO.2005.07.062.
- Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, Gugliotta L, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Marilus R, Patrono C, Pogliani EM, Randi ML, Villegas A, Tognoni G, Barbui T. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105(7):2664-2670. doi:10.1182/blood-2004-09-3426.
- Antonioni E, Guglielmelli P, Poli G, Bogani C, Pancrazzi A, Longo G, Ponziani V, Tozzi L, Pieri L, Santini V, Bosi A, Vannucchi AM. Influence of JAK V617F allele burden on phenotype in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2008;93(1):41-48. doi:10.3324/haematol.11653.
- Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, Aboudola S, Hsi ED, Theil KS, Sekeres MA, Maciejewski JP. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood*. 2006;108(7):2173-2181. doi:http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-02-005751.
- Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, Cazals-Hatem D, Plessier A, Garcia-Pagan JC, Darwish Murad S, Raffa S, Janssen HL, Gardin C, Cereja S, Tonetti C, Giraudier S, Condat B, Casadevall N, Fenaux P, Valla DC. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood*. 2008;111(10):4922-4929. doi:10.1182/blood-2007-11-125328.
- Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, Dell'Era A, Bucciarelli P, Mannucci PM. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology*. 2006;44(6):1528-1534. doi:10.1002/hep.21435.
- Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood*. 2008;112(2):231-219. doi:10.1182/blood-2007-12-128454.
- Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, Cuker A, Wernig G, Moore S, Galinsky I, DeAngelo DJ, Clark JJ, Lee SJ, Golub TR, Wadleigh M, Gilliland DG, Levine RL. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*. 2006;3(7):e270. doi:10.1371/journal.pmed.0030270.
- Thiele J, Kvasnicka HM. Myelofibrotic transformation in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2009;94(3):431-433. doi:10.3324/haematol.2008.001446.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Fourth Edition. Lyon: IARC-press; 2008.
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350(2):114-124. doi:10.1056/NEJMoa035572.
- Кузник Б.И. *Физиология и патология системы крови*. Чита: Полиграф Сервис; 2004.
- Abildgaard U. Biological action and clinical significance of anti-thrombin III. *Am J Hematol*. 1984;16(1):77-79.
- Schatz S, Turecek PL, Fiedler C, Zimmermann K, Gritsch H, Voorberg J, Schwarz HP, Dorner F, Scheiflinger F. Evaluation of the haemostatic potential of factor VIII-heparin cofactor II hybrid proteins in a mouse model. *Works-2000*. 28 p. *Br J Haematol*. 2003;123(4):692-895. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04674.x.
- Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17(7):521-526. doi:10.1097/01.mbc.0000245302.18010.40.
- Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13(8):657-670. doi:10.1097/00001721-200212000-00001.
- Патент РФ на изобретение №2477636/ 20.03.2013. Бюл. №8. Суханова Г.А., Стоцкая Т.В., Паровичникова Е.Н., Вахрушева М.В., Васильева Е.В., Рудакова В.Е. Способ лечения острых венозных тромбозов различной локализации на фоне геморрагических осложнений. Доступно по: <http://www.freepatent.ru/images/patents/433/2477636/patent-2477636.pdf>. Ссылка активна на 29.10.2015.

Поступила 16.07.2015