

# Тромбозы у больных с миелопролиферативными новообразованиями. Клиническое наблюдение

А.Л. Меликян✉, И.Н. Суборцева, Е.А. Гилязитдинова, Т.И. Колошейнова, К.С. Шашкина, Е.К. Егорова, А.М. Ковригина, А.Б. Судариков, Л.А. Горгидзе

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Тромботические осложнения – значимые факторы, определяющие прогноз при миелопролиферативных новообразованиях. Маркерами, позволяющими оценить риск развития тромбозов, являются количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, возраст, молекулярный статус, тромбозы в анамнезе, ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, наследственная или приобретенная тромбофилия. Патогенез тромбозов у больных с миелопролиферативными новообразованиями сложный и многофакторный. В большинстве случаев этиологический фактор остается неизвестным. В настоящее время терапия антиагрегантами и антикоагулянтами проводится в индивидуальном порядке. Алгоритм первичной и вторичной (после состоявшегося тромбоза) профилактики требует разработки и апробации. Мы представляем клиническое наблюдение – повторные артериальные и венозные тромботические осложнения у больного с первичным миелофиброзом.

**Ключевые слова:** миелопролиферативное новообразование, тромбозы, первичный миелофиброз

**Для цитирования:** Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И., Шашкина К.С., Егорова Е.К., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Горгидзе Л.А. Тромбозы у больных с миелопролиферативными новообразованиями. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 800–804. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200925

CASE REPORT

## Thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms. Case report

Anait L. Melikyan✉, Irina N. Subortseva, Elena A. Gilyazitdinova, Tamara I. Koloshejnova, Kristina S. Shashkina, Elena K. Egorova, Alla M. Kovrigina, Andrei B. Sudarikov, Lana A. Gorgidze

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

## Abstract

Thrombotic complications are the most significant factors determining the prognosis in myeloproliferative neoplasms. Markers for assessing the risk of thrombosis are the number of leukocytes, platelets, hemoglobin level, hematocrit, age, molecular status, history of thrombosis, obesity, arterial hypertension, hyperlipidemia, hereditary or acquired thrombophilia. The pathogenesis of thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms is complex and multifactorial. In most cases, the etiological factor remains unknown. Currently, antiplatelet and anticoagulant therapy is carried out on an individual basis. The algorithm for primary and secondary (after thrombosis) prevention requires development and testing. We present a clinical case of repeated arterial and venous thrombotic complications in a patient with primary myelofibrosis.

**Keywords:** myeloproliferative neoplasms, thrombosis, primary myelofibrosis

**For citation:** Melikyan AL, Subortseva IN, Gilyazitdinova EA, Koloshejnova TI, Shashkina KS, Egorova EK, Kovrigina AM, Sudarikov AB, Gorgidze LA. Thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (7): 800–804. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200925

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Меликян Анаит Левоновна** – д-р мед. наук, зав. научно-клиническим отделением стандартизации методов лечения, врач-гематолог. Тел.: +7(903)116-98-67; e-mail: anoblood@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2119-3775

**Суборцева Ирина Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0001-9045-8653

**Гилязитдинова Елена Александровна** – врач-гематолог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0002-3883-185X

**Колошейнова Тамара Ивановна** – канд. мед. наук, зам. зав. научно-клиническим отделением стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0003-4580-040X

**Шашкина Кристина Сергеевна** – врач-гематолог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0003-1974-4870

**Егорова Елена Константиновна** – канд. мед. наук, врач-гематолог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения, зав. отд. внутреннего контроля качества. ORCID: 0000-0001-6038-9474

✉ **Anait L. Melikyan.** E-mail: anoblood@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2119-3775

**Irina N. Subortseva.** ORCID: 0000-0001-9045-8653

**Elena A. Gilyazitdinova.** ORCID: 0000-0002-3883-185X

**Tamara I. Koloshejnova.** ORCID: 0000-0003-4580-040X

**Kristina S. Shashkina.** ORCID: 0000-0003-1974-4870

**Elena K. Egorova.** ORCID: 0000-0001-6038-9474

## Введение

В структуру смертности и инвалидизации при миелопролиферативных новообразованиях (МПН) значительный вклад вносят осложнения [1, 2]. Тромбозы в анамнезе могут быть одним из начальных проявлений заболевания, которые приводят к инициации диагностического поиска и установлению диагноза. Риск тромботических осложнений после установления диагноза сохраняется, несмотря на профилактическую терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты [3–5].

Метаанализ 29 когортных исследований с включением 13 436 больных с МПН (эссенциальная тромбоцитемия – ЭТ – 49,2%, истинная полицитемия – ИП – 36,4%, первичный миелофиброз – ПМФ – 14,4%) показал, что частота артериальных тромбозов составляет 16,2%, венозных – 6,2%, риск кровотечений – 6,2% [6]. Причиной тромботических осложнений может послужить прогрессирование болезни, при котором наблюдается нарушение числа клеток и изменение их функционального состояния [7–9]. Пусковым механизмом в развитии тромбозов является дисфункция эндотелия в сочетании с тромбофилическими нарушениями, обусловленными системными процессами (атеросклерозом, сахарным диабетом). Важную роль играет наследственная тромбофилия [10].

К развитию кровотечений чаще всего приводит приобретенный синдром Виллебранда [11]. Назначение антиагрегантов и антикоагулянтов снижает риск тромбозов, но в ряде случаев является дополнительным фактором риска кровотечений [1, 12]. В исследовании ECLAP (European Collaboration on low-dose Aspirin in polycythaemia vera) проанализированы данные 518 больных с ИП. Медиана времени наблюдения составила 3,4 года. Частота тромботических осложнений и смерти от тромбозов – 3,2% в группе больных, принимавших ацетилсалициловую кислоту; 7,9% – в группе плацебо. Статистически достоверной разницы в частоте кровотечений между группами не отмечено. Частота больших тромботических осложнений – 3 на 100 пациенто-лет (параметр пациенто-лет – сумма сроков наблюдения всех пациентов группы, используется в случаях небольшого срока наблюдения). Показано, что назначение ацетилсалициловой кислоты (100 мг в день) больным с ИП позволяет в 4 раза снизить риск тромбозов [13]. Снижение и поддержание гематокрита менее 45% у больных с ИП снижает риск тромбозов в 4 раза [14].

Роль терапии антиагрегантами в качестве первичной профилактики тромбоза при ЭТ низкого риска изучена в исследовании с участием 433 пациентов (271 с мутациями в гене *CALR*, 162 с мутацией *JAK2V617F*), которые получали ацетилсалициловую кислоту или находились только под наблюдением. Циторедуктивная терапия не проводилась. Время наблюдения составило 2215 пациенто-лет, зарегистрировано 25 тромбозов и 17 кровотечений. У пациентов с мутациями в гене *CALR* терапия антиагрегантами не влияла на риск тромботических осложнений, но оказалась связана с более высокой частотой кровотечений (12,9 эпизода против

1,8 эпизода на 1000 пациенто-лет;  $p=0,03$ ). У пациентов с мутацией *JAK2V617F* терапия низкими дозами ацетилсалициловой кислоты приводила к снижению частоты венозных тромбозов и не влияла на риск кровотечений. Наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ЭТ с мутацией *JAK2V617F* увеличивало риск тромбозов даже в случае терапии низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (коэффициент равен 9,8; 95% доверительный интервал – ДИ 2,3–42,3;  $p=0,02$ ). У больных с ЭТ с мутациями в гене *CALR* группы низкого риска ацетилсалициловая кислота не снижает риск тромбозов, но может увеличивать риск кровотечений [15].

В клиническом исследовании ECLAP проведена оценка значения гидроксикарбамида в профилактике тромбозов у больных с ИП. В группе больных, которые получали гидроксикарбамид, зарегистрировано 54 случая тромботических осложнений – 7,9%, что составило 3 случая на 100 пациенто-лет, в группе больных, получавших для поддержания гематокрита только кровопускания и никакой циторедуктивной терапии, зарегистрировано 45 случаев тромбозов – 13,2%, что составило 5,76 случая на 100 пациенто-лет. Частота случаев прогрессирования заболевания выше в группе пациентов без циторедуктивной терапии (9,1% против 3,5%) [13].

В случае состоявшегося тромбоза лечение комплексное: устранение факторов риска, циторедуктивная терапия, лечение сопутствующих заболеваний, назначение антиагрегантов, антикоагулянтов [1]. Несмотря на контроль проявлений МПН, регистрируются эпизоды повторных тромботических осложнений. Руксолитиниб показал высокую эффективность в предотвращении тромботических осложнений у больных с ИП. Частота тромбозов ниже в группе руксолитиниба в сравнении с плацебо и наилучшей доступной терапией: 0,9%, 1,8×100 пациенто-лет на момент окончания исследования в сравнении с 5,4%, 8,2×100 пациенто-лет в отдаленном периоде. Частота тромбозов 3–4-й степени составляла 0,7×100 пациенто-лет в группе руксолитиниба и 2,7×100 пациенто-лет в группе больных, получавших терапию плацебо или наилучшую доступную терапию [16].

Метаанализ исследований COMFORT I, COMFORT II и RESPONSE показал, что частота тромбозов значительно ниже среди пациентов, получавших руксолитиниб (отношение рисков – ОР 0,45, 95% ДИ 0,23–0,88). Подгрупповой анализ венозного и артериального тромбоза продемонстрировал схожие ОР, которые не достигли статистической значимости (ОР 0,46, 95% ДИ 0,14–1,48 и ОР 0,42, 95% ДИ 0,18–1,01 соответственно). Руксолитиниб снижает риск артериальных и/или венозных тромбозов у пациентов с ИП или ПМФ. Однако результаты требуют подтверждения в проспективном исследовании [17].

В исследовании GEMFIN (Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas) проанализирован риск повторных тромбозов у 150 больных с ИП и ЭТ, получавших антагонисты витамина К. Частота повторных тромбозов – 4,5 и 12 на 100 пациенто-лет на терапии анта-

**Ковригина Алла Михайловна** – д-р биол. наук, зав. патолого-анатомическим отд-нием. ORCID: 0000-0002-1082-8659

**Судариков Андрей Борисович** – д-р биол. наук, проф., зав. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0001-9463-9187

**Горгидзе Лана Анзоревна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд-ния реанимации и интенсивной терапии с экспресс-лаб. ORCID: 0000-0001-5235-2356

**Alla M. Kovrigina.** ORCID: 0000-0002-1082-8659

**Andrei B. Sudarikov.** ORCID: 0000-0001-9463-9187

**Lana A. Gorgidze.** ORCID: 0000-0001-5235-2356

гонистами витамина К и после прекращения соответственно ( $p < 0,0005$ ). В многофакторном анализе с проведением коррективки других прогностических факторов лечение антагонистами витамина К связано со снижением риска рецидива тромбоза в 2,8 раза. Частота повторных тромбозов составила 4,7 на 100 пациенто-лет на терапии антагонистами витамина К и 8,9 на 100 пациенто-лет в группе больных, которые не получали антагонисты витамина К. Терапия антагонистами витамина К не увеличивает риск серьезных кровотечений [18].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) эффективны в профилактике и лечении тромботических осложнений. В Рекомендациях Европейской сети по изучению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN) представлены данные о 206 больных с МПН с тромботическими осложнениями, 9,2% которых получали НМГ. Длительность назначения составила 6–12 мес. За время наблюдения не зарегистрировано тромбозов [19].

Эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов прямого действия оценена в исследовании, включавшем 71 больного с МПН. Пациенты получали ривароксабан в 26 (37%) случаях, аписксабан в 21 (29%) случае, эдоксабан в 14 (20%) случаях и дабигатран в 10 (14%). Показаниями для назначения прямых пероральных антикоагулянтов в 36 наблюдениях послужили тромбозы: в 36 – тромбозы глубоких вен нижних конечностей и в 10 – атипичные (тромбоз вен портальной системы и синусов головного мозга). В остальных случаях антикоагулянты назначены в связи с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Антикоагулянтная терапия в качестве 1-й линии применена в 46 из 71 случаях, прямые пероральные антикоагулянты до установления диагноза МПН получали 15 из 71 пациентов, в 25 наблюдениях из 71 проведена смена терапии. Основными причинами смены антикоагулянтной терапии явились отсутствие возможности контролировать международное нормализованное отношение у 12 пациентов, нежелательные явления у 4 пациентов, трудности с проведением регулярного контрольного осмотра у 9 пациентов. Средняя продолжительность наблюдения составила 12 мес (8,7–26 мес). За время наблюдения тромботических осложнений не зарегистрировано. Зафиксирован 1 эпизод носового кровотечения, которое не потребовало отмены антикоагулянтной терапии. Полученные данные доказали, что у больных с МПН прямые пероральные антикоагулянты эффективны для профилактики тромбозов, характеризуются хорошей переносимостью и профилем безопасности [20].

Проблема тромбгеморрагических осложнений у больных с МПН актуальная и сложная, поскольку факторы риска неспецифичны, не существует единого алгоритма антикоагулянтной терапии.

### Клинический случай

Больной 1962 года рождения, мужчина. В 2012 г. на основании клинического анализа крови (тромбоциты  $563 \times 10^9/\text{л}$ ) и спленомегалии (селезенка  $130 \times 50$  мм) установлен диагноз МПН, группа низкого риска (прогностический индекс IPSS – International Prognostic Scoring System). Наблюдался нерегулярно, цитостатического лечения не получал.

В мае 2015 г. по поводу дивертикулярной болезни толстой кишки, перфорации дивертикула сигмовидной кишки, перитонита выполнена лапаротомия, сформирована колостома. Следующим этапом лечения планировалась реконструктивная колопластика. В октябре 2015 г. выполнена

субтотальная колэктомия с формированием асцендо-сигмоанастомоза. В клиническом анализе крови определялся тромбоцитоз  $700 \times 10^9/\text{л}$ . Оперативное лечение осложнилось развитием острой перфоративной язвы приводящей части асцендо-сигмоанастомоза и перитонитом, выполнением релапаротомии, резекции асцендо-сигмоанастомоза, асцендостомии. В раннем послеоперационном периоде развился тромбоз сегментарной ветви селезеночной артерии, инфаркт селезенки с увеличением размеров селезенки до  $210 \times 120$  мм, болевым синдромом. По жизненным показаниям выполнена спленэктомия. В раннем послеоперационном периоде в общем анализе крови – гемоглобин 112 г/л, тромбоциты  $2762 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $21,8 \times 10^9/\text{л}$ ; в коагулограмме – активированное частичное тромбопластиновое время: 36 с, протромбин по Квику 81%, фибриноген 4,7 г/л, агрегация тромбоцитов с аденозин-дифосфатом 6%, агрегация тромбоцитов с ристомидином 2%, D-димер 1616 мкг/л. Пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ гематологии» для определения дальнейшей тактики терапии. На момент обращения предъявлял жалобы на слабость. При осмотре состояние удовлетворительное. Геморрагический синдром не отмечен. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень – по краю реберной дуги. Селезенка оперативно удалена. Колостомой функционировала. Послеоперационные рубцы без признаков воспаления.

При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена делеция в экзоне 9 гена *CALR del*. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга показало наличие морфологической картины ПМФ, фиброзная стадия. Гистологическое исследование селезенки не проводилось (материал не предоставлен).

Выполнена оценка дополнительных факторов риска тромбозов. Клинически значимых мутаций в генах наследственной тромбофилии не выявлено: в генах V фактора (G1691A), метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) и протромбина (G20210A; Thr165Met) мутаций не выявлено. Обнаружены гетерозиготные мутации в гене *MTHFR* (A1298C) и *PAI-1* 4G/5G. Серологические маркеры антифосфолипидного синдрома (волчаночный антикоагулянт, суммарные антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину,  $\beta_2$ -гликопротеину) отрицательные. Протеин С – 73%, протеин S – 81%, антитромбин III – 90%.

На основании результатов обследования установлен диагноз: ПМФ, фиброзная стадия, низкий риск (0 баллов по IPSS). Назначена терапия гидроксикарбамидом 2000 мг в день, ривароксабан 20 мг в день. Получен полный гематологический ответ, однако нарастала слабость, появились боли в эпигастральной области.

В декабре 2015 г. развилась слабость в правой руке. По результатам обследования в неврологическом отделении установлен диагноз: ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии. В общем анализе крови: эритроциты  $3,27 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 99 г/л, тромбоциты  $321 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $3,59 \times 10^9/\text{л}$ . При проведении дуплексного сканирования выявлен неокклюзирующий тромбоз общей и внутренней сонной артерии справа, атеросклеротическая бляшка в области общей сонной артерии слева. Терапия прямыми антикоагулянтами (эноксапарин натрия) проведена с эффектом – наблюдался полный регресс неврологической симптоматики. По результатам ультразвуковой доплерографии сосудов брюшной полости выявлены тромбоз воротной вены и ее ветвей, тромбоз селезеночной вены и верхней брыжеечной вены. Выявлено варикозное расширение вен пищевода и желудка 2-й степени, без угрозы кро-

вотечения. Злокачественное образование печени (как одна из причин тромбоза) исключено. Состояние расценено как хронический тромбоз неизвестной давности. Рекомендовано продолжить лечение гидроксикарбамидом в дозе 1500 мг в день и ривароксабаном 20 мг в день.

В феврале 2016 г. терапия гидроксикарбамидом и прямым ингибитором фактора Ха прервана в связи с развитием геморрагического синдрома (кровотечение из колостомы), анемии, тромбоцитопении, лейкопении (эритроциты  $3,09 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 105 г/л, тромбоциты  $83 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $2,59 \times 10^9/л$ ). В апреле 2016 г. после восстановления тромбоцитов до  $600 \times 10^9/л$  и лейкоцитов до  $6,8 \times 10^9/л$  лечение гидроксикарбамидом в суточной дозе 1000 мг и эноксапаринином натрия по 0,4 мг 2 раза в день возобновлено. В схему терапии включено: фолиевая кислота по 5 мг/сут, гастропротекторы, статины. В результате проводимого лечения достигнут частичный эффект (тромбоциты  $604 \times 10^9/л$ ).

В июне 2017 г. появилась головкружение, дизартрия. Госпитализирован с транзиторной ишемической атакой в вертебрально-базиллярном отделе. Терапия в условиях стационара проведена с эффектом в виде регресса неврологической симптоматики. Выписан с рекомендациями продолжить прием гидроксикарбамида в дозе 1500 мг в день, лечение НМГ отменено, назначены пероральные антикоагулянты прямого действия (ривароксабан 20 мг ежедневно).

В декабре 2018 г. находился на стационарном лечении в Первой Градской больнице имени Н.И. Пирогова (ГКБ № 1) в связи с острым инфарктом миокарда передней стенки с подъемом сегмента ST без атеросклеротического поражения коронарного русла. Количество тромбоцитов в анализе крови на момент госпитализации составляло  $469 \times 10^9/л$ . К проводимому лечению (гидроксикарбамид 1500 мг в день, ривароксабан 20 мг в день) добавлены клопидогрел в суточной дозе 75 мг и ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 100 мг. На скорректированной терапии развилось кровотечение из колостомы. Гемоглобин снизился со 125 до 89 г/л, что потребовало отмены ацетилсалициловой кислоты и назначения препаратов железа.

В июне 2019 г. перенес повторный острый инфаркт миокарда передней стенки с подъемом ST. В общем анализе крови тромбоцитоз  $714 \times 10^9/л$ . По данным коронарографии выявлены диффузный стеноз (до 40%) в среднем сегменте и острая окклюзия в дистальном сегменте правой коронарной артерии. Выполнено стентирование правой коронарной артерии. С учетом сохраняющегося тромбоцитоза циторедуктивная терапия продолжена с увеличением дозировки гидроксикарбамида до 3000 мг в день, аписабан по 5 мг дважды в день, ацетилсалициловая кислота 100 мг в день, прасугрел по 10 мг в день, фолиевая кислота. Однако данное лечение осложнилось развитием кровотечения из стомы (алая кровь), что потребовало санации стомы с наложением дополнительных швов. В анализе крови отмечено снижение гемоглобина до 70 г/л. Рекомендована терапия препаратами железа по 100 мг 3 раза в день.

В сентябре 2019 г. обследован в ФГБУ «НМИЦ гематологии». В общем анализе крови гемоглобин 110 г/л, эритроциты  $2,62 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $4,14 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $248 \times 10^9/л$ . Морфологическая картина трепанобиоптата характеризовала ПМФ, остеосклеротическую стадию. Гистохимическое исследование с импрегнацией серебром по Gomori выявило степень фиброза стромы MF-0, с участками MF-1 (более 30%). Согласно ультразвуковому исследованию размеры печени в норме. По данным дуплексного сканирования портальных сосудов в области ворот печени визуализировался короткий участок воротной вены диаметром до

9 мм, гепатопетальный кровоток регистрировался, в области правой ветви воротной вены сеть порто-портальных коллатералей, кровоток регистрировался. В левой доле просвет портальных сосудов отсутствовал (посттромботическая окклюзия), гепатопетальный кровоток только артериального характера. По результатам обследования клинико-лабораторных признаков прогрессирования ПМФ не выявлено. В связи с тем, что основной клинической проблемой являлись тромботические осложнения, несмотря на постоянную терапию гидроксикарбамидом, антикоагулянтами, антиагрегантами принято решение дополнительно назначить сулодексид по 250 ЛЕ дважды в день.

В ходе планового визита в январе 2021 г. пациент жалоб активно не предъявлял. Тромботических осложнений с момента коррекции терапии не зафиксировано. При осмотре состояние относительно удовлетворительное. При пальпации печень по краю реберной дуги справа, стома функционировала нормально. В общем анализе крови: гемоглобин 120 г/л, тромбоциты  $206 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $4,79 \times 10^9/л$ . Продолжено динамическое наблюдение за пациентом.

## Обсуждение

Тромботические осложнения являются основной причиной смертности и инвалидизации больных с МПН. Следует отметить, что тромбозы и кровотечения могут наблюдаться как в анамнезе, так и на момент установления диагноза [3]. Одной из целей терапии МПН является профилактика тромбозов. Однако циторедуктивная терапия и профилактическое назначение антиагрегантов снижают риск осложнений, но не позволяют предотвратить. Описываемый клинический случай представляет интерес в связи с развитием рецидивирующих тромбогеморрагических осложнений, которые зарегистрированы после установления диагноза, в процессе наблюдения и терапии ПМФ. Назначение антикоагулянтов и антиагрегантов проводилось в связи с тяжелыми тромботическими осложнениями, осуществлялся постоянный лабораторный контроль.

Патогенез тромбозов при МПН сложен, нарушения касаются сосудистой стенки, всех клеток крови и плазменного звена гемостаза. Изменения не только и не столько количественные, насколько меняется функциональная активность [9, 10]. В представленном клиническом случае дополнительных неблагоприятных факторов риска тромбозов не наблюдалось – пациент молодого возраста, без вредных привычек (не курит), на момент первого тромботического осложнения отмечалась умеренная спленомегалия ( $130 \times 50$  мм), клинически значимых мутаций в генах тромбофилии не выявлено, антифосфолипидный синдром исключен. Можно предположить, что основной причиной повторных тромботических осложнений явилось непосредственно МПН. Несостоятельность анастомоза могла быть обусловлена тромбозами вен портальной системы. В качестве дополнительной причины тромботического процесса в артериях (ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, тромбоз сонной артерии справа) можно отметить атеросклероз. В первом случае острого инфаркта миокарда коронарные сосуды интактны. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий явилось причиной повторного инфаркта миокарда.

Одной из целей лечения МПН является снижение риска тромботических осложнений, но, несмотря на проводимую терапию, риск повторных тромбозов сохраняется.

Лекарственные препараты могут увеличивать риск кровотечения. Знание факторов риска тромбозов и крово-

течений имеет клиническое значение для врачей. Назначение антиагрегантов и антикоагулянтов больным с МПН является сложной терапевтической задачей, необходимо соблюдение баланса между двумя противоположными осложнениями (тромбозами и кровотечениями) [17]. В описываемом наблюдении повторные тромботические осложнения возникали, несмотря на проводимую циторедуктивную, антикоагулянтную и антиагрегантную терапию.

Вопрос о наилучшем лечении антикоагулянтами у пациентов с МПН с высоким тромбогенным риском все еще остается предметом обсуждения. Однозначно можно говорить о необходимости длительной антикоагулянтной терапии для профилактики тромбозов, особенно у больных с тромбозом в анамнезе с индивидуальным выбором препаратов и дозировок в каждом конкретном случае.

#### Список сокращений

ДИ – доверительный интервал  
ИП – истинная полицитемия  
МПН – миелолипролиферативные новообразования  
НМГ – низкомолекулярные гепарины

## Заключение

Нарушения в системе гемостаза и сосудистые осложнения у больных с МПН являются важной клинической проблемой, требуют тщательного изучения, отработки алгоритмов лечения и профилактики. Лечение и профилактика сосудистых событий при МПН требуют назначения адекватной этиопатогенетической терапии, стабилизации функциональной активности форменных элементов крови и улучшения реологических показателей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

ОР – отношение рисков  
ПМФ – первичный миелофиброз  
ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(3):275-315 [Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Hematology and Transfusiology*. 2018;63(3):275-315 (in Russian)]. DOI:10.25837/HAT.2019.51.88.001
2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Барышникова Д.В., и др. Тромботические и геморрагические осложнения у больных первичным миелофиброзом. Данные регистра Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(S1):38 [Melikyan AL, Subortseva IN, Baryshnikova DV, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with primary myelofibrosis. Data from the register of Ph-negative myeloproliferative diseases. *Hematology and Transfusiology*. 2020;65(S1):38 (in Russian)].
3. Kc D, Falchi L, Verstovsek S. The underappreciated risk of thrombosis and bleeding in patients with myelofibrosis: a review. *Ann Hematol*. 2017;96(10):1595-604. DOI:10.1007/s00277-017-3099-2
4. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н., и др. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):146-50 [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Subortseva IN, et al. Chronic and acute cerebrovascular pathology in patients with ph-negative myeloproliferative diseases. *Hematology and Transfusiology*. 2016;61(3):146-50 (in Russian)]. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150
5. Sukhanova GA, Melikyan AL, Vakhrusheva MV, et al. Treatment of portal thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a single-institution experience. *Blood*. 2014;124(21):5098. DOI:10.1182/blood.V124.21.5098.5098
6. Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2019;19(1):184. DOI:10.1186/s12885-019-5387-9
7. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224-32. DOI:10.1200/JCO.2005.07.062
8. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(5):1228-33. DOI:10.1182/blood-2012-07-444067
9. Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A. Blood cell activation in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2009;94(11):1484-88. DOI:10.3324/haematol.2009.013375
10. Chung I, Lip GY. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(5-6):449-54. DOI:10.1159/000083844
11. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(3):589-604. DOI:10.1055/s-2006-949664
12. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Протокол дифференцированной терапии молодых больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией. В кн.: Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х., и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В 2 т. М., 2018; с. 825-44 [Melikyan AL, Subortseva IN. Protocol of differentiated therapy of young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. In: Abramova AV, Abdullaev AO, Azimova MKh, et al. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of the blood system diseases. Moscow, 2018; p. 825-44 (in Russian)].
13. Finazzi G. A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). *Pathol Biol (Paris)*. 2004;52(5):285-8. DOI:10.1016/j.patbio.2004.02.007
14. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2013;368(2):22-33. DOI:10.1056/NEJMoa1208500
15. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101(8):926-31. DOI:10.3324/haematol.2016.146654
16. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80 week follow up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016;101(7):821-29. DOI:10.3324/haematol.2016.143644
17. Samuelson BT, Vesely SK, Chai-Adisaksopha C, et al. The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(6):648-52. DOI:10.1097/MBC.0000000000000446
18. De Stefano V, Ruggeri M, Cervantes F, et al. High rate of recurrent venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms and effect of prophylaxis with vitamin K antagonists. *Leukemia*. 2016;30(10):2032-8. DOI:10.1038/leu.2016.85
19. Arachchillage DR, Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(6):604-11. DOI:10.1055/s-0039-1693477
20. Serrao A, Breccia M, Napolitano M, et al. A multicenter real life study on anticoagulant treatment with direct oral anticoagulants in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *AJH*. 2020; 9(12):329-32. DOI:10.1002/ajh.25990

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU