

УДК 616.441-008.64-07-036

**Т.П. Николаенко-Камышова К ПРОБЛЕМЕ ТРОМБО-ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НЕОПЛАЗИЯХ. ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ. КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР СЛУЧАЯ**

КУ «Городская многопрофильная клиническая больница № 4» ОГА»

(гл. врач – к. мед. н. К.О. Чебанов)

ул. Ближняя, 31, Днепропетровск, 49000, Украина

ME «Multidisciplinary city clinical hospital N 4»

Blyzhnyaya str., 31, Dnepropetrovsk, 49000, Ukraine

e-mail: dr.nik4@rambler.ru

**Ключевые слова:** хронические миелопролиферативные неоплазии, тромбо-геморрагические осложнения

**Key words:** chronic myeloproliferative disorders, thrombus-hemorrhagic complications

**Реферат.** Щодо проблеми тромбо-геморагічних ускладнень при хронічних мієлопроліферативних неоплазіях. Складний діагноз. Клінічний розгляд випадку. Ніколаєнко-Камышова Т.П. Порушення в системі гемостазу та судинні ускладнення є важливою клінічною проблемою, яка потребує ретельного вивчення з розробкою алгоритмів лікування і профілактики з метою уникнення рецидивуючих тромбозів. Тромбо-геморагічні ускладнення у хворих з хронічними мієлопроліферативними неоплазіями зумовлені наявністю плевричного та мієлопроліферативного синдромів, про що свідчать показники гемограми (рівень еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, гематокрит) та гемостазіограми (порушення функції тромбоцитів, посилення фібринолізу). Питання необхідності проведення оперативного втручання та профілактика їх ускладнень у гематологічних хворих вважаються особливо складними. Розглянуто клінічний випадок з проявами тромбо-геморагічного синдрому у хворій на хронічну мієлопроліферативну неоплазію. Діагноз вперше був встановлений в умовах хірургічного стаціонару при необхідності негайного вирішення питання щодо проведення хірургічного втручання. Критичність ситуації була зумовлена швидким погіршенням стану з порушенням життєвих функцій. Проведення диференційної діагностики потребує застосування допоміжних досліджень УЗД, КТ, визначення показників гемостазіограми, гемограми та проведення їх моніторингу, особливо у разі необхідності оперативного втручання. У перед- та післяопераційний періоди, а також для запобігання судинних ускладнень хворі з ХМПН потребують обов'язкового призначення препаратів, які корегують гематологічний статус та реологічні показники. Клінічний випадок був проаналізований з метою привертання уваги лікарів до труднощів у проведенні діагностики та визначенні тактики лікування у хворих з тромбо-геморагічними ускладненнями; необхідності встановлення всіх вірогідних чинників при формуванні судинних подій і проведення постійного гемостазіологічного моніторингу щодо запобігання фатальних наслідків.

**Abstract.** To the problem of thrombus-hemorrhagic complications in chronic myeloproliferative neoplasias. Complicated diagnosis. Clinical case conference. Nikolayenko-Kamyshova T.P. Disturbances in the system of hemostasis and vascular complications is the topical clinical problem, requiring profound study with the development of treatment and prophylaxis algorithm. Thrombus-hemorrhagic complications in patients with chronic myeloproliferative (CMPN) neoplasias are caused by the presence of plethoric and myeloproliferative syndromes, findings of hemogram (level of erythrocytes, thrombocytes, leukocytes, hematocrit index) and hemostasiogram testify to this. A case of thrombus-hemorrhagic complication in a female patient with chronic myeloproliferative neoplasia was considered. Carrying out differential diagnostics requires performing additional investigations: USI, CT with defining of hemostasiogram, hemogram findings, their thorough monitoring when surgical intervention is needed. This diagnosis for the first time was made in conditions of surgical in – patient unit. In pre- and postoperative periods as well as for prevention of vascular complicatients in the patient with CMPN it is necessary to mandarory administer agents which correct hematologic status and rheologic indices. This clinical case was analyzed with the aim to draw doctors'

*attention to complexities in diagnostics and defining treatment tactics for patients with thrombus-hemorrhagic complications: necessity to establish all possible risk factors of vascular events development and to carry out constant hemostasiologic monitoring for preventing lethal outcomes.*

Нарушения в системе гемостаза и сосудистые осложнения являются важной клинической проблемой, требуют тщательного изучения, отработки алгоритмов лечения и профилактики [1, 2, 3, 4].

Пусковым механизмом в развитии тромбозов является дисфункция эндотелия [1, 2] в сочетании с тромбофилическими нарушениями, обусловленными системными процессами [1, 4, 5, 6] – атеросклерозом, диабетом, неопластическими заболеваниями [2, 8]. В условиях гематологической клиники особый интерес представляет группа хронических миелопролиферативных неоплазий (ХМПН) [3, 4]. У этой категории больных угроза развития тромбо-геморрагических осложнений (ТГО) нарастает по мере прогрессии плеторического и миелопролиферативного синдромов, [3, 8]- тромбозы преобладают над кровотечениями, артериальные тромбозы - над венозными [8]. Это подтверждается высокими показателями уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов и тромбоцитов с нарушением их функциональной способности [4] (низкая степень агрегации с адреналином, АДФ, коллагеном и арахидоновой кислотой). Показатели спонтанной (необратимой) агрегации тромбоцитов и функциональной активности нейтрофилов у больных ХМПН превышают нормативные величины [4]. У 20% больных возникают рецидивирующие артериальные и венозные тромбозы [3, 7], у половины пациентов выявлены маркеры наследственных тромбофилий (аномалия фактора Лейдена).

Лечение и профилактика сосудистых событий при ХМПН требуют назначения адекватной этиопатогенетической терапии, стабилизации функциональной активности форменных элементов крови и улучшения реологических показателей [5, 8, 9].

#### **Клинический случай:**

Пациентка А., 45 лет в течение 2-3 месяцев отмечала потерю аппетита, вздутие живота, нарастающую слабость, похудение.

При обследовании установлены диагнозы: хронический гастрит, лейомиома тела матки с умеренным геморрагическим синдромом, узловой зоб, варикозная болезнь нижних конечностей.

Резкое ухудшение состояния отметила после погрешности в диете – с подозрением на «острый живот» доставлена в хирургическое отделение по месту жительства, в последующем переведена в хирургический стационар (клиника 1) областной больницы для уточнения диагноза и решения вопроса о необходимости оперативного вмешательства. Проведены дополнительные обследования: на рентгенограмме органов грудной клетки свободного газа под куполом диафрагмы и чаш Клойберга не выявлено, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости описаны признаки хронического холецистита, панкреатита, спленомегалии. При проведении компьютерной томографии органов брюшной полости с болюсным контрастированием – селезенка увеличена в размерах, отмечается нарушение перфузии в большинстве сегментов печени; в воротах печени дифференцируются коллатеральные сосуды. Воротная вена не контрастировалась. Заключение: тромбоз воротной и селезеночной вен.

Согласно показателям гемограммы (табл.) заподозрен лейкомицетический процесс. По стабилизации состояния пациентке было рекомендовано детальное гематологическое обследование для подтверждения диагноза.

Через 2 недели после выписки из хирургического стационара пациентка была срочно госпитализирована в гинекологическое отделение (клиника 2) с подозрением на разрыв кисты желтого тела левого яичника. Она не уведомила врача о своей гематологической проблеме. Спустя 4-6 часов с момента лапаротомии, резекции левого яичника с дренированием брюшной полости развилось кровотечение с падением гемодинамики и клиникой динамической кишечной непроходимости. Пациентка переведена в отделение реанимации для проведения интенсивной, в том числе заместительной гемотрансфузионной и гемостатической терапии. По стабилизации состояния в условиях гематологического отделения (клиника 3) установлен диагноз первичного миелофиброза (в миелограмме – гиперплазия гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков гемопоэза с преобладанием незрелых форм; наличие JAK2V617F мутации).

**Основные лабораторные показатели пациентки А. в динамике наблюдения**

	Клиника 1 Декабрь 2013	Клиника 2 Январь 2014	Клиника 3 Февраль 2014	Клиника 4 Апрель 2014
Гемоглобин, г/л	144	67	109	132
Эритроциты, Т/л	6,3	2,3	4,5	4,2
Гематокрит	0,54	0,23	0,43	0,45
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	23	17	32	12
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1810	2310	870	620
АЛТ, ед./л	2,2	1,9	0,6	0,43
АСТ, ед./л	1,8	1,6	0,25	0,34
СРБ	++++	+++	++	+
АЧТВ, сек	21	30	43	38
Фибриноген, г/л	8,0	8,3	5,4	3,4
РФМК, мг%	28	32	12	8
Антитромбин-3, %	80	53	78	84

Примечания: АЛТ –аланинтрансфераза, АСТ-аспартатамино-трансфераза, СРБ - С-реактивный белок, АЧТВ-активированное частичное тромбопластиновое время, РФМК-растворимые фибринмономерные комплексы.

**Клинический диагноз**

**Основной:** Первичный миелофиброз (С.92.7) с поражением костного мозга, печени, селезенки JAK2+.

**Осложнения:**

Тромбоз воротной и селезеночной вен. Асцит. Разрыв кисты желтого тела левого яичника. Резекция левого яичника. Гиповолемический шок.

Сопутствующие диагнозы: Лейомиома тела матки с геморрагическим синдромом. Хронический аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб. Варикозная болезнь 2 ст.

Были проведены сеансы плазмафереза. Назначены: агрелид -100 мг/сут, гидроксимочевина 1000 мг/сут, курантил 75 мг/сут, клопидогрель 75 мг/сут, лаферобион 3 млн через день внутримышечно, реосорбилакт 400 мл внутривенно.

Состояние в процессе лечения улучшилось, показатели гемограммы стабилизировались. Пациентка продолжила лечение поддерживающими дозами коррегирующих гематологический статус препаратов под наблюдением гематолога (клиника 4). За период последующего наблюдения в течении 3 лет на фоне лечения тромбо-геморрагических эпизодов у нее не отмечено.

Клинический случай представлен с целью привлечения внимания врачей к сложности постановки диагноза, определения тактики лечения у больных при тромбо-геморрагических осложнениях; необходимости выявления всех возможных причин формирования сосудистых катастроф и проведения постоянного гемостазиологического мониторинга во избежание фатальных осложнений.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абрагамович О.О. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагамович, А.Ф. Файник, О.В. Нечай // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 4. – С. 81-87.
2. Вознюк В.П. 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.
3. Истинная полицитемия / С.А. Гусева, С.С. Бес-смельцев, К.А. Абдулкадыров, Я.П. Гончаров. – К.: Логос, 2009. – 398с.

4. Костюкевич О.М. Оцінка значення показників периферичної крові для диференційної діагностики та прогнозування тромботичних ускладнень справжньої поліцитемії і вторинних еритроцитозів / О.М. Костюкевич, О.Ю. Міщенко, С.В. Кліменко // Медичні перспективи. – 2014. – № 1. – С. 37-44с.
5. Пастернак Г.И. Профилактика тромбозов и эмболий у взрослых, детей и новорожденных / Г.И. Пастернак, М.О. Ткачева, И.А. Дроздова // Медицина неотложных состояний. – 2010. – №6. – С. 86-92.
6. Mc Mullin M.F. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity / M.F. Mc Mullin // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2009. – P. 629-635.

7. Teffery A. Classification diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2 V617F / A. Teffery // Eur. Hematol. – 2006. – Vol. 92. – P. 674–677.

8. Teffery A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia; 2012 update on diagnosis, risk stratification

and management / A.Teffery // Am. J. Hematol.-2012. – Vol. 87. – P. 285-293.

9. Williams Hematology / K. Kaushansky M. Lichtman, E. Beutler.-8th end. – New York: McGraw-Hill Professional, 2010. – 2304 p.

## REFERENCES

1. Abragamovich O, Faynik A, Nechay O. [Mechanisms of development of epithelial dysfunction and their role in pathogenesis of ischemia heart disease] Ukr. Kardiol. zhurnal. 2007;4:81-87. Ukrainian.

2. Voznyuk V. [Hemostasis system status and peripheral hemodynamics and vasoregulation features in patients with thrombotic and hemorrhagic complications of polycythemia vera] Ukr. zhurnal gematol. transfuz. 2010;2:5-12. Ukrainian

3. Guseva S, Bessmel'tsev S., Abdulkadyrov K. [Polycythemia vera]. K. Logos, 2009;398. Russian.

4. Kostiukevysh O, Mishcheniuk O, Klymenko S. [Assessing significance of peripheral blood indicators for differential diagnosis and prognosis of trombotic complications in polycythemia vera and secondary erythrocytosis]. Medical perspectives, 2014;1:37-44.

5. Pasternak G. [Thrombosis and embolism prevention in adults, children, infants]. Med. Emergency conditions. 2010;6:86-92. Russian.

6. Mc Mullin MF. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2009;629-35.

7. Tefferi A. Classification diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2 V617F. Eur. Hematol. 2006;92:674-7.

8. Teffery A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia; 2012 update on diagnosis, risk stratification and management. Am. J. Hematol. 2012;87:285-93.

9. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E. Williams Hematology. 8th end.-New York: McGraw - Hill Professional. 2010;2304.

Стаття надійшла до редакції  
09.02.2015

