



2000 годах. Пациентка Ф., 1964 г. рождения, дебют РС отмечен в 1995 году в виде ретробульбарного неврита. ВИСТ с АТГСК выполнена в 1999 году, на момент начала терапии балл EDSS – 5,5 баллов. После перенесенной терапии в течение года отмечалось умеренное, но отчетливое улучшение состояния с снижением степени тяжести (балл EDSS 5,0). В дальнейшем, в течение 8 лет не отмечалось обострений и нарастания неврологического дефицита. С 2008 по 2013 год было зарегистрировано некоторое постепенное ухудшение состояния (ограничение дистанции ходьбы с увеличением EDSS до 5,5 баллов). В 2013 году – падение, перелом лонной кости с развитием хронического болевого синдрома. С 2013 по настоящее время отмечено снижение самостоятельной ходьбы до 20-25 метров (балл EDSS 6,5), обусловленное сопутствующим ортопедическим заболеванием (сколиозом с болевым синдромом), без признаков клинических обострений РС. МРТ, проводившаяся в динамике 1 раз в год, показала отсутствие воспаления с отсутствием новых очагов и накопления контраста в старых очагах [1]. Пациентка Ш., 1979 г. рождения, дебют РС в 1998 году в виде шаткости походки и головокружения. В последующем отмечено агрессивное течение заболевания с быстрым нарастанием EDSS. ВИСТ с АТГСК выполнена в 2000 году, на момент начала терапии балл EDSS составлял 8,0. После перенесенной операции в течение 12 лет отмечался постепенный регресс симптомов (балл EDSS: 2001 год – 4,0; 2009 – 2,0) без клинических обострений заболевания. В 2012 году после перенесенной стрессовой ситуации, в течение трех месяцев, отмечалось увеличение неврологической симптоматики: усиление шаткости, появление головокружений. С 2013 года по настоящее время ухудшения состояния и нарастания неврологического дефицита не отмечается (EDSS 1,5). МРТ в динамике: 2012 год – появление 1 нового очага (что при ретроспективном анализе поставлено под сомнение), без накопления контраста, 2016 год – отсутствие новых очаговых изменений, накопление контраста в старых очагах не выявлено [8].

Выводы. Таким образом, в результате проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых кроветворных клеток зафиксирована рекордная по длительности двадцатилетняя ремиссия без применения какого-либо дополнительного лечения. Отсутствие достоверных новых очагов и накопления контраста свидетельствует о том, что данная терапия практически полностью подавила воспалительный процесс и существенно замедлила прогнозируемую инвалидизацию, наблюдаемую при стандартной терапии. Тем не менее, значительный уровень побочных эффектов в процессе проведения самой высокодозной иммуносупрессивной терапии требует дальнейшего наблюдения для оценки уровня безопасности данной терапии.

Литература:

1. Бисага, Г.Н. Отдаленные результаты наблюдения больной с рассеянным склерозом после перенесенной высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых кроветворных клеток. Анализ клинического случая / Г.Н. Бисага, М.М. Одинак, А.В. Новицкий [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119, №5. – С.37.
2. Новик, А.А. Принципы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови / А.А. Новик, А.Н. Богданов. – СПб.: ВМедА, 2001. – 168 с.
3. Новик, А.А. Три стратегии аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток при рассеянном склерозе / А.А. Новик, А.Н. Кузнецов, В.Я. Мельниченко // Сборник докладов Международного симпозиума «Трансплантация стволовых кроветворных клеток при рассеянном склерозе». – 2009. – С.69-71.
4. Одинак, М.М. Нервные болезни / М.М. Одинак. – СПб.: СпецЛит, 2014. – 526 с.
5. Одинак, М.М. Аутологичная трансплантация мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток при боковом амиотрофическом склерозе и рассеянном склерозе / М.М. Одинак, Г.Н. Бисага, А.В. Новицкий, В.В. Тыренко [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – №3(27). – С.38-42.
6. Шевченко, Ю.Л. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: международный и отечественный опыт / Ю.Л. Шевченко, А.А. Новик, А.Н. Кузнецов [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2012. – №1 (47). – С.147-150.
7. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз: Руководство для врачей / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 280 с.
8. Novik, A.A. Clinical and quality of life responses to high-dose chemotherapy plus autologous stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis: two case reports / A.A. Novik, T.I. Ionova, G.N. Bisaga [et al.] // Cytotherapy. – 2005. – Vol.4, №1. – P.363-367.
9. Muraro, P.A. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis / P.A. Muraro, M. Pasquini, H.L. Atkins [et al.] // JAMA Neurol. – 2017. – Vol.74, №4. – P.459-469.

Сербин А.Н.¹(7655-3133)

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ПРИ Rh-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Ак. Лебедева, д.6

Резюме. К наиболее актуальным Rh-негативным миелопролиферативным новообразованиям (МПН) относят: истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Тромбозы и тромбоэмболии в настоящее время остаются основной причиной инвалидизации и летальности при МПН. Большинство современных методов специфической циторедуктивной терапии при МПН не оказывает существенного влияния на частоту тромботических осложнений, а в ряде случаев может даже способствовать их развитию. Поэтому наиболее эффективным направлением профилактики остается применение антитромботической, прежде всего антиагрегантной, терапии. В настоящее время все большее распространение получают различные антикоагулянты. Для их внедрения в гематологическую практику необходимо четкое понимание формирования специфических механизмов патологического тромбообразования при МПН. В этих целях нами проведен анализ болезней-специфичных патогенетических механизмов "тромбофилии" при различных Rh-негативных МПН.

Ключевые слова: Rh-негативные миелопролиферативные новообразования, МПН, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, тромбоз, тромбоэмболия.



Serbin A.N.¹(7655-3133)

SPECIFIC MECHANISMS OF THROMBOSIS FORMATION AT PH-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEW FORMATIONS

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, St. Petersburg, 194044, Academica Lebedeva str., 6, Russia

Abstract. The most relevant Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) include: polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF). Thrombosis and thromboembolism currently remain the main cause of disability and mortality in MPN. Most modern methods of specific cytoreductive therapy for MPN do not significantly affect the incidence of thrombotic complications, and in some cases may even contribute to their development. Therefore, the use of antithrombotic, primarily antiplatelet, therapy remains the most effective direction of prevention. Currently, various anticoagulants are becoming more common. For their introduction into hematological practice, a clear understanding of the formation of specific mechanisms of pathological thrombosis in MPN is necessary. To this end, we analyzed the disease-specific pathogenetic mechanisms of "thrombophilia" in various Ph-negative MPN.

Keywords: Ph-negative myeloproliferative neoplasms, MPN, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, thrombosis, thromboembolism.

Среди миелолипролиферативных новообразований в целом, наибольшее значение по распространенности, степени нарушения функций, числу и тяжести осложнений, недостаточной эффективности методов специфической терапии и другим параметрам принадлежит так называемым классическим Ph-негативным миелолипролиферативным новообразованиям (МПН), прежде всего включающих: истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). При этом, наступление естественных исходов МПН в виде прогрессирующего миелофиброза (для ИП и ЭТ) или клональной эволюции (для всех МПН) во вторичный острый миелоидный лейкоз (ВОМЛ) происходит в среднем с частотой от 1% до 2% в год, или около 10% за 10 лет. При этом, большинство тяжелых и жизнеугрожающих осложнений при МПН связано с тромбогеморрагическими событиями. Частота тромбозов и тромбоемболических осложнений (ТЭО) может достигать 40% в год, геморрагических – 20% в год, являясь основными причинами инвалидизации и смерти пациентов.

Наиболее актуальны тромбозы и ТЭО для ИП. По данным ВОЗ 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75%. Качество жизни больных ИП напрямую зависит от степени нарушения реологических свойств крови и микроциркуляции, значительная доля пациентов испытывают вазомоторные расстройства (головные боли, головокружение, парестезии, эритромелалгия, атипичная боль в груди). Кумулятивный риск трансформации в ОМЛ – около 5%, прогрессирования в миелофиброз – менее 10%. Причиной смерти больных ИП являются тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов. В связи со сдвигом медианы заболеваемости к пожилому возрасту, общая выживаемость при ЭТ умеренно снижена по сравнению с общей популяцией; медиана выживаемости составляет около 130 мес. При анализе выборки больных ЭТ в Санкт-Петербурге расчетная медиана выживаемости составила 13,4 года (161 мес). Частота прогрессирования в посттромбоцитемический миелофиброз составляет 3-10% в течение первых 10 лет заболевания и у 6-30% – при продолжительности заболевания более 10 лет. Прогрессирование заболевания в фазу бластной трансформации наблюдается у 1,0-2,5% в течение первых 10 лет болезни и у 5-8% больных при длительности заболевания более 10 лет. Как и при ИП, основной причиной, приводящей к инвалидизации и снижению продолжительности жизни, при ЭТ является склонность к тромбозам и тромбоемболиям. Кумулятивный риск клинически значимых тромбозов составляет 5% при продолжительности заболевания 5 лет и 14% при длительности ЭТ 10 лет. В данной группе больных ЭТ при анализе 10-летних данных частота развития тромботических осложнений составила 31%. ПМФ представляет собой форму МПН с наиболее неблагоприятным прогнозом, прежде всего с позиций прогрессирования миелофиброза и развития вторичной костномозговой недостаточности. Продолжительность жизни больных ПМФ на 31% меньше, чем в популяции у людей того же пола и возраста; медиана выживаемости составляет 5-8 лет. При анализе выборки из 315 больных ПМФ, проходивших обследование и лечение в РосНИИГТ, медиана продолжительности жизни от момента установления диагноза составила 7,6 лет [1]. Исходя из современного уровня знаний о патогенезе и течении классических Ph-негативных МПН, только раннее, не ориентированное на выраженность клинико-лабораторных изменений и стратификацию риска назначение эффективной патогенетической терапии может способствовать улучшению результатов лечения большинства пациентов с МПН, будучи при этом самостоятельной превентивной мерой профилактики прогрессирования и развития осложнений [2]. Однако невозможность назначения специфической терапии (как в связи с сохраняющимися наблюдательными подходами для пациентов низкого риска, так и в связи с недостаточной её доступностью) и недостаточная её эффективность, а также сведения о наибольшей клинической и прогностической значимости именно тромбозов и ТЭО, обосновывают назначение большинству пациентов только средств неспецифической антитромботической профилактики. На современном этапе основным препаратом, назначаемым для профилактики тромбозов пациентам с МПН, остается аспирин. В настоящее время все большее распространение получают различные антикоагулянты, однако для их внедрения в гематологическую практику необходимо четкое понимание формирования специфических механизмов патологического тромбообразования при МПН. В этих целях нами проведен анализ болезнь-специфических патогенетических механизмов «тромбофилии» при различных Ph-негативных МПН.



Цель исследования: изучить специфические особенности патологического тромбообразования при Rh-негативных миелопролиферативных новообразованиях и их потенциальное значение в выборе профилактики и терапии тромбозомболических осложнений.

Материалы и методы. Выполнен поиск в открытых источниках и анализ информации о специфических механизмах функционирования системы гемостаза и тромбообразования при различных МПН.

Результаты. Патофизиология тромбозов при МПН является сложной и включает в себя множество факторов: эндотелий и клетки крови, плазменные факторы. Присутствие активирующей мутации JAK2V617F, приносит дополнительную сложность, со многими данными, касающимися ее роли в активации различных типов клеток. Механизмы «тромбофилии» при МПН являются следствием нарушений во всех трех звеньях гемостаза из классической триады Вирхова: клеточного, коагуляционного и сосудистого компонентов. Вскоре после открытия роли в патогенезе различных МПН мутации JAK2V617F, было обращено внимание, что она оказывает влияние на активацию различных типов миелоидных клеток и на повышение риска тромбообразования при ее наличии. Исследования показывают, что количество мутаций значительно выше у пациентов с ИП по сравнению с пациентами, страдающими от ЭТ или ПМФ [4, 6]. В настоящее время известны и другие "драйверные" мутации при МПН и продолжается изучаться влияние их наличия и уровня аллельной нагрузки на гемостаз [6, 8]. Многие исследования, проведенные на пациентах и на лабораторных животных, были сосредоточены на определении функциональных особенностей тромбоцитов при МПН. Хотя в более ранних исследованиях было показано снижение их функции (в связи с аномалиями фосфолипидов, снижением уровня молекул адгезии на их поверхности, уменьшение их содержания в плотных гранулах), более поздние исследования, напротив, свидетельствуют в пользу активации тромбоцитов во время миелопролиферативной неоплазии, в качестве аргументов этому, используется факт повышения экспрессии на их поверхности белков, важных для первичного гемостаза и коагуляции, такие как высокий уровень циркулирующих агрегатов лейкоцитов, Р-селектин (CD62P), или тканевой фактор (CD142) (экспрессия которых усиливается у пациентов с мутацией JAK2V617F по сравнению с теми, кто лишён последней). Увеличение плазменных маркеров активации тромбоцитов (растворимый Р-селектин, лиганд CD40, бета-тромбоглобулин, тромбоксан A2) является ещё одним аргументом в пользу активации тромбоцитов при миелопролиферативной неоплазии. Также была показана повышенная экспрессия фосфатидилсерина на поверхности тромбоцитов у пациентов и более высокий уровень незрелых тромбоцитов, которые обладают повышенной гемостатической активностью [6]. Ряд исследований был направлен на изучение экспрессии маркеров активации лейкоцитов при МПН. В частности, в ходе экспериментов было обнаружено увеличение активности лейкоцитов у пациентов при повышенной экспрессии маркеров активации CD11, CD14 и лейкоцитарной щеточной фосфатазы. Активация более выражена в случае мутации JAK2V617F. У пациентов с ЭТ или ИП экспрессия тканевого фактора на поверхности нейтрофилов и моноцитов выше, чем у фосфатидилсерина. Помимо этого, содержание в этих клетках концентрации нейтрофильной эластазы и миелопероксидазы также повышаются. В связи с чем увеличивается уровень агрегатов между лейкоцитами и тромбоцитами (причем этот процесс более выражен, если у пациента имеется мутация JAK2V617F), что в дальнейшем ведет к риску возникновения тромботических осложнений [6, 7].

Гематокрит, играет очень важную роль в риске тромбозов. Клиническое исследование циторедуктивной терапией при ИП подтвердило связь между риском тромбоза и гематокритом, показав риск увеличения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гематокритом более 45%, и как следствие скорую смерть от возникших сердечно-сосудистых или тромботических осложнений. Изменения реологических свойств крови в результате высокого уровня гематокрита варьируются в зависимости от вовлечённой зоны, венозного или артериального русла. В венах, где кровоток медленный, высокий уровень гематокрита вызывает гипервязкость, замедление кровотока и относительную гипоксию эндотелиальных клеток. В артериях, где кровоток высокий, он будет способствовать смещению тромбоцитов к эндотелию, приводя к усилению взаимодействия между двумя типами клеток и вызывая повышенную активацию тромбоцитов. У модели лабораторных животных важность гематокрита в возникновении тромбоза при МПН была недавно продемонстрирована. Помимо роли, которую играет количество эритроцитов (оцениваемое по гематокриту), их адгезионной способности способствуют качественные аномалии, которые проявляются усилением взаимодействия между мембранным белком эритроцитов LU и ламинином, который экспрессируется эндотелиальными клетками [6].

Мутация JAK2V617F, которая влияет на гемопоэтические клетки, также может быть обнаружена в эндотелиальных клетках сосудов у пациентов с МПН. Но какую роль эти измененные эндотелиальные клетки могут играть в патогенезе тромбоза? Исследования показали, что эти клетки экспрессируют большое количество Р-селектина и фактора Виллебранда на своей поверхности. На модели лабораторных животных, у которых ген JAK2 был специфически мутирован в эндотелиальных клетках, было обнаружено, что увеличение экспрессии Р-селектина связано с большей частотой возникновения тромбозов. Повышенная экспрессия Р-селектина мутированными клетками была подтверждена с использованием модели эндотелиальных клеток, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с мутацией JAK2V617F. В этом случае наблюдалась избыточная экспрессия генов, участ-



вующих в воспалительных реакциях, а также усиление проадгезивных и протромботических свойств этих клеток [5].

У пациентов с МПН повышен уровень таких комплексов, как D-димер, тромбин-анти тромбин, а также фрагментов фибриногена F1 и F2. Наблюдается также снижение уровней сывороточных белков С и S₉, а также фенотипа резистентности к активированному белку С, причем эти нарушения встречаются чаще, когда у пациента имеется мутация JAK2V617F.

Генерация тромбина, более общее отражение активации коагуляции, также была оценена у пациентов с ЭТ, особенно у пациентов с мутацией JAK2V617F. Пациенты с МПН имели гораздо более высокий потенциал генерации тромбина в сравнении с контрольной группой. Это было связано с активации тромбоцитов [6].

Выводы. Анализ значимости и выявленные особенности функционирования системы гемостаза при МПН определяют чрезвычайную актуальность совершенствования подходов к профилактике тромботических и тромбоемболических осложнений. Отсутствие охвата большинства пациентов эффективной специфической противоопухолевой терапией, ее недостаточная эффективность или явления непереносимости определяют ведущую роль средств неспецифической анти тромботической профилактики. Несмотря на высокую эффективность антиагрегантов для профилактики, препаратов на основе гепарина и антагонистов витамина К для лечения тромбозов, перспективным направлением является внедрение в гематологическую практику современных прямых антикоагулянтов. При обосновании выбора и режимов дозирования антикоагулянтных препаратов должны учитываться специфические особенности гемостаза при различных МПН. В настоящее время на кафедре факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова ведется изучение и разработка подходов к применению эффективной тромбопрофилактики при МПН [3].

Литература:

1. Меликян, А.А. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний / А.А. Меликян, А.Г. Туркина, К.М. Абдулкадыров [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2014. – №4(59). – С.31-56.
2. Поляков, А.С. Новые подходы к терапии классических Rh-негативных миелопролиферативных новообразований: опыт раннего применения цепэгинтерферона альфа А-2В / А.С. Поляков, Я.А. Носков, В.В. Тыренко [и др.] // Онкогематология. – 2018. – №1(13). – С.29-44.
3. Диагностика и лечение Rh-негативных миелопролиферативных новообразований в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова: Методические рекомендации и локальный протокол лечения / Под ред. В.В. Тыренко. – СПб.: ВМедА, 2019. – 84 с.
4. Borowczyk, M. The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms / M. Borowczyk, M. Wojtaszewska, K. Lewandowski [et al.] // Thrombosis Research. – 2015. – №135(2). – С.272-280.
5. Guadall, A. Endothelial cells harbouring the JAK2V617F mutation display pro-adherent and pro-thrombotic features / A. Guadall, E. Lesteven, G. Letort [et al.] // Thromb. Haemost. – 2018. – №118(9). – С.1586-1589.
6. Guy, A. La thrombose au cours des néoplasies myéloprolifératives / A. Guy, C. James // Médecine/sciences. – 2019. – №35(8-9). – С.651-658.
7. Tong, D. Phosphatidylserine-exposing blood and endothelial cells contribute to the hypercoagulable state in essential thrombocythemia patients / D. Tong, M. Yu, L. Guo [et al.] // Ann. Hematol. – 2018. – №97(4). – С.605-616.
8. Vannucchi, A.M. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2V617F allele burden / A.M. Vannucchi, P. Guglielmelli, G. Longo [et al.] // Leukemia. – 2007. – №21(9). – С.1952-1959.