

О.В. Ефремова¹, А.Н. Мамаев¹, В.А. Елыкомов¹, М.В. Косинова²
ЧАСТОТА И ВАРИАНТЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул

²ОГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – миелопролиферативное заболевание, характерной особенностью которого является наличие реципрокной транслокации $t(9;22)(q34;q11.2)$, получившей название филадельфийской хромосомы [1,2]. Известно, что в клинической картине хронических миелопролиферативных болезней часто встречаются тромботические и геморрагические осложнения [3,4]. Это может быть связано как с течением самого заболевания, так и с использованием лекарственных средств. После появления в арсенале гематологов ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), появилась возможность элиминировать патологический опухолевый клон, то есть хронический миелолейкоз стал потенциально излечимым заболеванием [5-7]. Многочисленные исследования, посвященные терапии ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ, показали их хорошую эффективность и безопасность [8-12]. Несмотря на прогресс в лечении хронического миелолейкоза, часть пациентов не имеют оптимального ответа. В некоторых случаях это связано с токсичностью ингибиторов тирозинкиназ и необходимостью как снижения доз препаратов, так и их отмены [13,14]. Целью данной работы было оценить частоту, распространенность и локализацию геморрагического синдрома у больных ХМЛ.

Материалы и методы. Мы оценили наличие кровоточивости у больных ХМЛ в Алтайском крае и Кемеровской области. Нами было обследовано 120 больных, страдающих хроническим миелолейкозом. Из них 99 человек – жители Алтайского края, 21 человек – жители Кемеровской области. Женщин было 73 человека (61%), мужчин – 47 человек (39%). Всем больным проводилась терапия ингибиторами тирозинкиназ. Из них 117 пациентам проводилась терапия иматинибом в дозе от 400 мг до 800 мг в сутки. Нилотиниб 800 мг в сутки получали два пациента. Один больной принимал дазатиниб 100 мг в сутки. Средний возраст пациентов был равен $52,2 \pm 14,1$ г. Продолжительность заболевания в среднем составила $4,4 \pm 3,7$ года. У всех пациентов диагноз ХМЛ был подтвержден при исследовании костного мозга и выявлении Филадельфийской хромосомы. На момент включения пациентов в исследование, у 117 человек (97%) имелась хроническая фаза, фаза акселерации выявлена у 2-х пациентов, фаза бластного криза зарегистрирована у одного больного ХМЛ. Полный цитогенетический ответ в период обследования наблюдался у 80 пациентов (66,7%), из них молекулярный ответ был у 39 пациентов (32,5% от числа обследованных пациентов).

Для того чтобы проанализировать распространенность и локализацию геморрагического синдрома, наличие тромботических осложнений,

наследственность по тромбозам и по кровоточивости, мы разработали опросник для больных ХМЛ.

Результаты и обсуждение. Среди всех больных ХМЛ, кровоточивость разной степени выраженности имела место у 67 человек, что составило 56%. Проанализировав анкеты пациентов, имеющих геморрагический синдром, было обнаружено, что у 14 больных ХМЛ (12%) кровоточивость была преимущественно связана с тромбоцитопенией (число тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$). Таким образом, у 53 пациентов, страдающих хроническим миелолейкозом (44% от общего числа больных ХМЛ и 79% среди больных с кровоточивостью), имел место рецидивирующий геморрагический синдром без связи с тромбоцитопенией.

Кожные проявления в виде экхимозов, мелкоточечной геморрагической сыпи выявлены у 27% больных ХМЛ (32 человека), рецидивирующие кровоизлияния в склеры – у 14% (17 пациентов). Носовые кровотечения встречались у 8% больных, страдающих хроническим миелолейкозом. Десневые кровотечения имели место у 6% пациентов, послеоперационные кровотечения были выявлены у троих больных, в том числе у двоих (2%) – кровотечения после экстракции зубов. Гиперполименорея встречалась у 8% женщин, страдающих ХМЛ (6 человек). У одного пациента было 2 эпизода желудочно-кишечного кровотечения, потребовавших заместительной гемотрансфузионной терапии эритроцитарной массой. Один пациент ХМЛ страдал рецидивирующими гемартрозами.

При индивидуальной оценке геморрагического синдрома нами было обнаружено, что у подавляющего большинства наших пациентов, а именно у 48 человек геморрагический синдром рецидивировал лишь в одной локализации. Вместе с тем, у 19 человек (16% от общего числа больных ХМЛ) кровоточивость затрагивала две и более локализации.

Следует особо подчеркнуть, что указанные геморрагии у большей части пациентов появились на фоне лечения ХМЛ ингибиторами тирозинкиназы. По данным анамнеза, лишь у 17 человек имел место геморрагический синдром разных локализаций до развития клинических проявлений ХМЛ (25% от числа больных с кровоточивостью и 14% от общего числа больных ХМЛ). У шести человек наблюдались экхимозы. Десневые геморрагии были у двух пациентов, в том числе у одного они сочетались с экхимозами. Кроме того, у одного больного ХМЛ в анамнезе имело место длительное кровотечение после экстракции зуба, а у одной пациентки имело место массивное кровотечение после травмы. Один пациент страдал носовыми кровотечениями с детства. У двух пациенток экхимозы сочетались в одном случае с гиперполименореей, в другом – с носовыми кровотечениями. Одна пациента страдала кровоизлияниями в склеру правого глаза. Кроме того, у одной пациентки в анамнезе выявлены носовые кровотечения и кровотечение в послеродовом периоде. Рецидивирующими геморроидальными кровотечениями страдал один больной до установления

диагноза ХМЛ. Кровоточивость по гематомному типу имела место с детства у больного, страдающего гемофилией В.

Выводы:

1. Геморрагический синдром часто встречается в клинике больных ХМЛ на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ.
2. Тромбоцитопения не всегда является причиной геморрагического синдрома у больных ХМЛ при лечении ингибиторами тирозинкиназ.
3. Микроциркуляторный тип кровоточивости преобладает в клинике кровоточивости у больных, страдающих хроническим миелолейкозом

Список литературы

1. Caspersson, T. Analysis of human metaphase chromosome set by aid of DNA-binding fluorescent agents / T. Caspersson, L. Zech, C. Johansson // *Exp. Cell Res.* – 1970. – Vol. 62, N 2. – P.490-492.
2. Rowley, J. D. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining // *Nature.* – 1973. – Vol. 243. – P.290-293.
3. Schafer, A. I. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders // *Blood.* – 1984. – Vol. 64, N 1. – P.1-12.
4. Landolfi, R. Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders / R. Landolfi, R. Marchioli, C. Patrono // *Tromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78, N 1. – P.617-621.
5. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis/ H. de Lavallade, J. F. Apperley, J. S. Khorashad et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 20. – P.3358-3363.
6. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience/ H. Kantarjian, S. O'Brien, E. Jabbour et al. // *Blood.* – 2012. – Vol. – 119, N 9. – P.1981-1987.
7. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) / T. P. Hughes, A. Hochhaus, S. Branford et al. // *Blood.* – 2010. – Vol. – 116, N 19. – P.3758-3765.
8. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia / J. P. Radich, K. J. Kopecky, F. R. Appelbaum et al. // *Blood.* – 2012. – Vol. – 120, N 19. – P. 3898-3905.
9. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial / J. E. Cortes, D. W. Kim, H. M. Kantarjian et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. – 30, N 28. – P.3486-3492.
10. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up / R. A. Larson, A. Hochhaus, T. P. Hughes et al. // *Leukemia.* – 2012. – Vol. – 26, N 10. – P.2197-2203.
11. Результаты многоцентрового исследования терапии гливеком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе / А. Ю. Зарицкий, Э. Г.

Ломайа, О. Ю. Виноградова и др. // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 2. – С.13-17.

12. Виноградова, О.Ю. Организация терапии хронического миелолейкоза. Первый общероссийский регистр больных хроническим миелолейкозом: анализ и перспективы / О.Ю. Виноградова, А. Г. Туркина, Н.Д. Хорошко // Гематология и трансфузиология. – 2008. – № 5. – С.54-58.

13. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) / H. M. Kantarjian, N. P. Shah, J. E. Cortes et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. – 119, N 5. – P.1123-1129.

14. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial / H. M. Kantarjian, A. Hochhaus, G. Saglio et al. // *Lancet Oncol*. – 2011. Vol. – 12, N 9. – P.841-851.