

**Геморрагические нарушения и их коррекция у больных
хроническим миелолейкозом на фоне терапии
ингибиторами BCR-ABL-зависимой тирозинкиназы
Ефремова О.В.¹, Мамаев А.Н.², Елыкомов В.А.³, Белозеров Д.Е.⁴, Григорьева Е.В.⁵**

¹Ефремова Ольга Владимировна / Efremova Ol'ga Vladimirovna – врач-гематолог;

²Мамаев Андрей Николаевич / Mamaev Andrey Nikolaevich – доктор медицинских наук,
заведующий лабораторией патологии гемостаза,
старший научный сотрудник,

Алтайский филиал ФГБУ Гематологический Научный Центр
Министерства здравоохранения Российской Федерации;

³Елыкомов Валерий Анатольевич / Elykotov Valeriy Anatolievich – доктор медицинских наук, профессор, главный
врач;

⁴Белозеров Дмитрий Евгеньевич / Belozеров Dmitry Evgenievich – врач-лаборант;

⁵Григорьева Елена Владимировна / Grigor'eva Elena Vladimirovna – кандидат медицинских наук,
врач-лаборант,

краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул.

Аннотация: при терапии ингибиторами тирозинкиназы у части больных хроническим миелолейкозом встречаются осложнения, в том числе связанные с патологией гемостаза. Геморрагии разной степени выраженности появляются у 46 % больных, при этом преобладает микроциркуляторный тип кровоточивости. Ингибиторы фибринолиза снижают выраженность геморрагических нарушений, связанных с нарушениями в системе гемостаза у больных хроническим миелолейкозом.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, гемостаз, геморрагические нарушения, ингибиторы фибринолиза.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – гемобластоз из группы хронических миелопролиферативных заболеваний (МПЗ), характерной особенностью которого является наличие реципрокной транслокации t(9;22)(q34;q11), получившей название филадельфийской хромосомы [1, с.320]. Дебют заболевания у большинства пациентов встречается в трудоспособном возрасте, что определяет социальную значимость данной нозологии [2, с. 5]. В результате использования ингибиторов BCR-ABL-зависимой тирозинкиназы (ИТК) при ХМЛ увеличилась общая и безрецидивная выживаемость [3, с.1125-1126; 4, с.2253-2254]. Многочисленные исследования, посвященные терапии ингибиторами тирозинкиназ, показали их хорошую эффективность и безопасность. Несмотря на прогресс в лечении хронического миелолейкоза, у части пациентов наблюдаются различные осложнения [3, 1126-1127; 4, с.2254-2255]. Поскольку в клинической картине хронических миелопролиферативных болезней часто встречаются тромботические и геморрагические осложнения [5, с. 2], представляет интерес уточнение частоты, распространенности, локализации кровоточивости у больных ХМЛ, а также определение пути коррекции.

В работе была использована информация о 104 больных ХМЛ. Всем больным проводилась терапия ИТК (иматиниба мезилат, нилотиниб, дазатиниб).

Получение образцов плазмы для исследования системы коагуляции и тромбоцитарной агрегации выполняли согласно рекомендациям [6, с.35-38]. Проводили следующие методики: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время коагуляции по Quick, тромбиновое время коагуляции по Biggs, содержание фибриногена по Clauss, агрегацию тромбоцитов, индуцированной АДФ, адреналином, коллагеном, по Born, активность коагуляционного фактора VIII, ристомин-кофакторную активность, концентрацию антигена фактора Виллебранда. Вычисляли отношение активности фактора Виллебранда к уровню антигена фактора Виллебранда (Ratio vWF:RCo/vWF:Ag). Тромбоэластометрия бедной тромбоцитами плазмы проводилась по технологии «ROTEM». Исследование периферической крови проводили при помощи гематологического анализатора.

Среди больных ХМЛ кровоточивость разной степени выраженности имела место у 56 человек, что составило 54 % от общего числа наших больных. Наиболее часто у больных ХМЛ наблюдались кожные проявления и кровоизлияния в склеры (у 28 % и 15 % соответственно). Носовые кровотечения встречались у 7 % пациентов, страдающих хроническим миелолейкозом. Рецидивирующие десневые геморрагии имели место лишь у 3 % пациентов. Послеоперационные кровотечения были обнаружены у 3 % больных ХМЛ, в том числе у двоих – кровотечения после экстракции зубов. Гиперполименоррея встречалась у 4-х женщин, страдающих ХМЛ (3 %). У одного пациента было 2 эпизода желудочно-кишечного кровотечения. Таким образом, у больных ХМЛ на фоне терапии ИТК преобладает микроциркуляторный тип кровоточивости (94 %). Следует особо подчеркнуть, что указанные геморрагии у большей части пациентов, а именно у 48 человек (46 % от числа больных ХМЛ) появились на фоне лечения ХМЛ ИТК. Лишь у восьми больных геморрагии разных локализаций встречались до возникновения клинических проявлений ХМЛ и терапии ИТК. Характеристика причин геморрагий представлена на рисунке 1.



Рис. 1. Характеристика причин геморрагий у больных ХМЛ на фоне терапии ИТК

У более половины больных ХМЛ на фоне терапии ИТК (56 %) кровоточивость обусловлена комбинированными нарушениями в системе гемостаза, включающими нарушения в конечном этапе свертывания, выявленным по данным тромбоэластографии, тромбоцитарной дисфункцией (тромбоцитопения и тромбоцитопатия) и неполноценностью фактора Виллебранда (снижение Ratio vWF:RCo/vWF:Ag). У 10% больных не выявлено причин кровоточивости, связанных с нарушениями в системе гемостаза.

Наличие кровоточивости в виде экхимозов, субконъюнктивальных кровоизлияний, при отсутствии тромбоцитопении тяжелой степени, не требовало какой-либо коррекции. Вместе с тем частые носовые кровотечения, гиперполименоррея, а также послеоперационные геморрагии и желудочно-кишечное кровотечение у больных ХМЛ являлись показаниями к проведению гемостатической терапии. Транексамовую кислоту (ТК) назначали в суточной дозе 15-25 мг/кг (прием трехкратный), курсовой прием составлял 3-7 дней в зависимости от выраженности кровоточивости. Из числа 12 пациентов, которым проводилась терапия ТК, нарушения в гемостазе выявлено у 8 больных. Частота и продолжительность носовых кровотечений уменьшилась у пятерых больных (у всех были изменения в гемостазе, в том числе у одной больной выявлено снижение агрегации тромбоцитов, у другой – нарушение в конечном этапе коагуляции, у остальных – комбинированные нарушения свертывания). Отсутствие эффекта ТК имело место у пациентки Е., носовые кровотечения у нее прекратились после местной терапии отоларинголога. У пациентки С. с выявленной дисфункцией конечного этапа свертывания на фоне терапии ТК отмечалось снижение продолжительности и объема менструальных кровопотерь, а также снижение частоты носовых кровотечений. У других 3-х пациенток с гиперполименорреей, без нарушений в системе гемостаза, терапия ТК была неэффективной, у 2-х остановка геморрагий достигнута применением эстрогенсодержащих препаратов, у одной – оперативным вмешательством (удаление полипа цервикального канала). При кровотечении в послеоперационном периоде (эндопротезирование тазобедренного сустава) у больной Щ. с приобретенной болезнью Виллебранда помимо гемостатической терапии ингибиторами фибринолиза потребовалось применение заместительной гемотрансфузионной терапии. У больного П. при желудочно-кишечном кровотечении использование ТК было недостаточно, геморрагический синдром прекратился после дополнительного применения этамзилата и свежезамороженной плазмы. Таким образом, транексамовая кислота демонстрирует эффективность у больных ХМЛ, имеющих геморрагический синдром вследствие нарушений в системе гемостаза ($\chi^2=6$; $p<0,014$).

Используя данные о причинах кровоточивости у больных ХМЛ на фоне терапии ИТК нами был разработан алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при наличии кровоточивости у больных ХМЛ, позволяющий уточнить дефект системы гемостаза и определить вариант гемостатической терапии (рис.2).

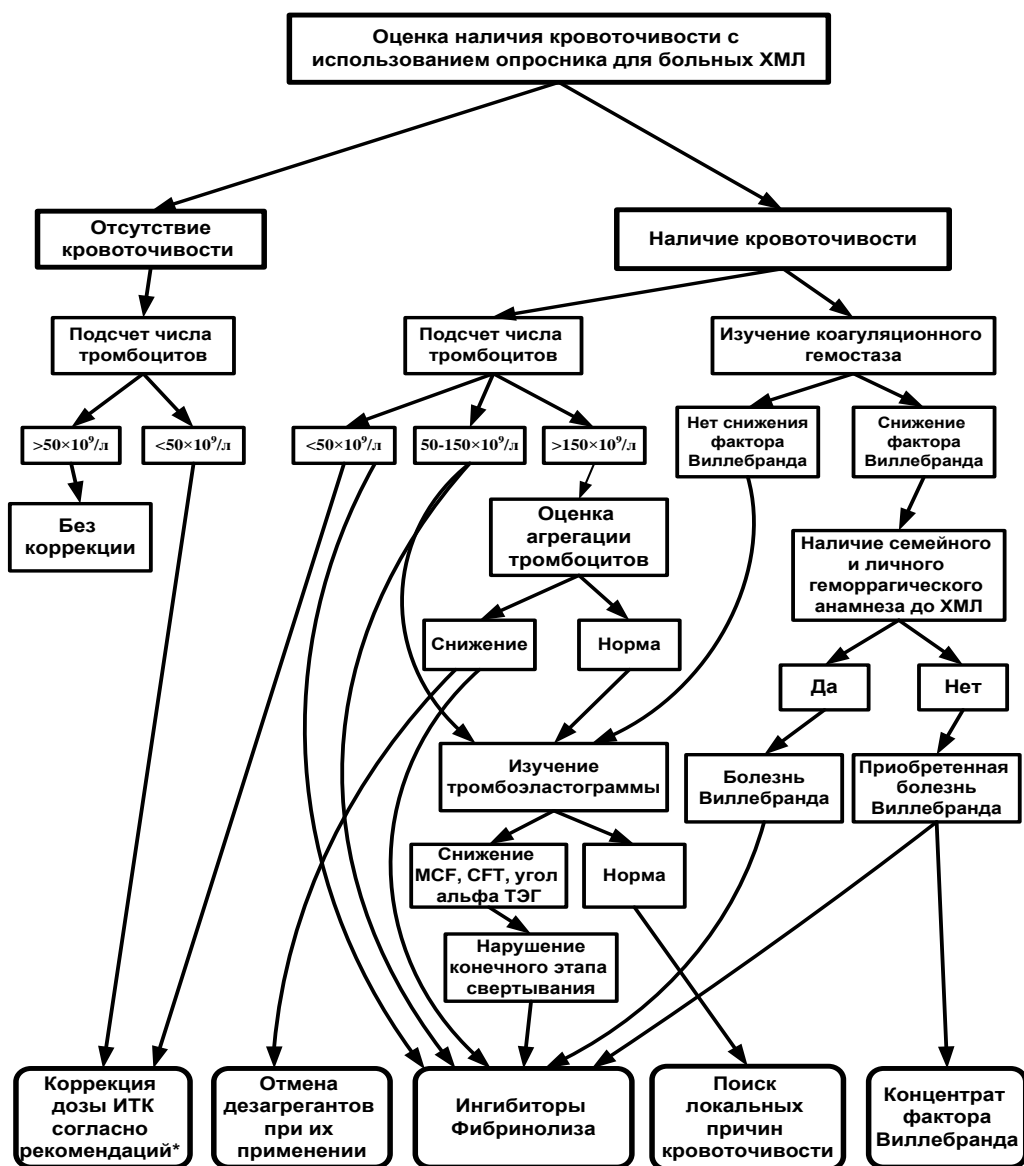


Рис. 2. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у больных ХМЛ при наличии кровоточивости

*Коррекция дозы ИТК при тромбоцитопении проводится согласно Российским рекомендациям [7, с.36-37].

Выводы:

1. Частота геморрагий существенно увеличивается у больных ХМЛ на фоне терапии ИТК. У таких больных доминирует микроциркуляторный тип кровоточивости.
2. Одним из частых вариантов геморрагий на фоне терапии иматиниба мезилатом (15%) является субконъюнктивальное кровоизлияние.
3. Геморрагические проявления на фоне лечения больных ХМЛ ингибиторами тирозинкиназы часто обусловлены комбинацией дефектов системы гемостаза (дисфункция конечного этапа свертывания, тромбоцитопения, тромбоцитопатия, неполноценность молекулы фактора Виллебранда).
4. Геморрагические проявления, обусловленные нарушениями в системе гемостаза на фоне терапии ИТК, ослабляются транексамовой кислотой.

Литература

1. Волкова М.А. Хронический миелолейкоз: вчера, сегодня, завтра. К 165-летию первого описания / М.А. Волкова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2010. №4. С. 317-326.
2. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (Часть I) / Е.Г. Ломаиа, Д.В. Моторин, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий // Онкогематология. 2009. № 2. С. 4-16.

3. 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.
4. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia / G. Saglio, Kim D.W., S Issaragrisil et al. // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362, N 24. P. 2251-2259.
5. *Schafer A.I.* Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders / A.I. Schafer // *Blood*. 1984. Vol. 64, N 1. P.1-12.
6. Преаналитический этап исследования системы гемостаза / А.Н. Мамаев, А.Ж. Гильманов, Т.В. Вавилова, А.П. Момот // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011. № 4. С.35-38.
7. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / Под редакцией В.Г. Савченко. – М.: Практика, 2012. 1056 с.