

*Ефремова О. В.¹, Мамаев А. Н.¹, Елыкомов В. А.¹, Костюченко Г. И.¹, Косинова М. В.²,
Летуева М. Н.¹, Белозеров Д. Е.¹*

¹ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

² КГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово

МАРКЕРЫ ТРОМБОФИЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — миело-пролиферативное заболевание, характерной особенностью которого является наличие филадельфийской хромосомы. По данным литературы известно, что при миелопролиферативных заболеваниях часто встречаются жизнеугрожающие тромботические осложнения. В настоящее время

в терапии ХМЛ применяются ингибиторы BCR-ABL зависимой тирозинкиназы — иматиниба мезилат, дазатиниб, нилотиниб. Целью представленной работы является изучение особенностей системы гемостаза и выявление маркеров тромбофилических состояний при лечении хронического миелолейкоза иматиниба мезилатом (ИМ).

Использованные методы. Мы оценили состояние системы гемостаза у 51 больных ХМЛ на фоне терапии ингибитором тирозинкиназы иматиниба мезилатом. Изучали следующие показатели системы гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ); протромбиновое время свертывания; тромбиновое время коагуляции; фенантролиновый тест для определения растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК); содержание фибриногена в плазме кинетическим методом по Clauss; определение активности антитромбина III; активность протеина С в плазме крови; функция тромбоцитов изучалась аппаратными методами, в основе которых принцип световой агрегометрии Борна, с использованием индукторов агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, ристоцетин). Дополнительно определяли следующие показатели: уровень D-димера, антикардиолипидные антитела, антитела к β_2 -гликопротеину-I, антиген фактора Виллебранда, полиморфизмы генов, контролирующих синтез коагуляционных факторов V, II, а также PAI-1 и MTHFR (F5: 1691G/A; F2: 20210G/A; SERPINE1: -6754G/4G; MTHFR: 677 C>T). Исследование периферической крови проводили при помощи гематологического анализатора. Контрольная группа была сформирована из 50 здоровых доноров.

Результаты. Нами было установлено, что у пациентов на фоне терапии ХМЛ имеется активация системы коагуляционного гемостаза и фибринолиза, что документируется статистически значимым повышением уровней D-димера ($578,1 \pm 850,5$ у исследуемой группы и $210,1 \pm 99,3$ у контрольной группы $P=0,041$), растворимых фибрин-мономерных комплексов ($9,3 \pm 4,0$ и $3,4 \pm 1,2$ соответственно, $P < 0,001$) и протеина С ($135,0 \pm 16,3$ у больных ХМЛ и $101,6 \pm 15,5$ в контрольной группе $P < 0,001$).

Мы исследовали частоту генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием тромботических нарушений, в том числе, лейденской мутации. У 18 больных наблюдались данные полиморфизмы, что составило 35,3% от всего числа больных ХМЛ. Наиболее часто наблюдается гомозиготная мутация гена, ответственно-

го за синтез PAI-1-6754G/4G (29,4%). Мутация в гене F5 (Лейден) встречалась у 2 пациентов (гетерозиготный и наиболее редкий гомозиготный вариант), мутация в гене протромбина (F2) также была выявлена у одного пациента. При этом мы не учитывали мутацию гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T, поскольку полиморфизм этого гена в настоящее время не рассматривается специалистами, как доказанный маркер тромбофилического состояния.

Мы оценили частоту обнаружения антифосфолипидных антител, прежде всего антикардиолипидных и аутоантител к β_2 -гликопротеину-I, при лечении хронического миелолейкоза ИМ. Частота обнаружения антифосфолипидных антител составила 9,8%, при этом в 3,9% наблюдался высокий титр.

При оценке гипергомоцистеинемии, считающейся по данным литературы изолированным фактором риска тромбозов, были получены следующие результаты. У 12 пациентов ХМЛ, что составило 23,5%, уровень гомоцистеина был более 15 мкмоль/л. При этом только у одного пациента уровень гомоцистеина был более 50 мкмоль/л.

Таким образом, мы обнаружили немало пациентов, имеющих врожденную или приобретенную предрасположенность к тромботическим нарушениям, однако лишь у одного пациента (2,0%) с гетерозиготным носительством мутации протромбина (F2: G20210A) в дебюте хронического миелолейкоза развился опасный тромбоз магистральных артерий, т.е. реализовалась указанная генетически детерминированная предрасположенность.

Заключение. У пациентов, страдающих ХМЛ, на фоне таргетной терапии ИМ имеется активация системы гемостаза, что документируется повышением у этой группы больных уровней растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера и протеина С. Состояния, при которых высок риск развития нарушений тромботической этиологии при лечении ИМ, встречаются нередко, однако тромбозы не являются частым осложнением у пациентов ХМЛ на фоне терапии иматиниба мезилатом.