

Приобретенная болезнь Виллебранда у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии ингибиторами 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 Andrejj Nikolaevich – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патологии гемостаза;

³Елыкомов Валерий Анатольевич / Elykomov Valerijj Anatol'evich – доктор медицинских наук, профессор, главный врач;

⁴Белозеров Дмитрий Евгеньевич / Belozerov 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: приобретенная болезнь Виллебранда (ПБВ) – это редкий геморрагический диатез, возникающий на фоне онкологических, иммунных, иных заболеваний или спонтанно, характеризующийся дисфункцией и/или снижением фактора Виллебранда. Известно, что весьма часто приобретенная болезнь Виллебранда возникает на фоне миелолипролиферативных заболеваний (МПЗ). Частота встречаемости ПБВ у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) составляет 3 %. Показана высокая частота встречаемости функциональной неполноценности фактора Виллебранда (24 %).

Abstract: acquired von Willebrand disease (WSP) is a rare hemorrhagic diathesis resulting from cancer, immune and other diseases or spontaneously, characterized by the dysfunction and/or reduced von Willebrand factor. It is known that very often acquired von Willebrand disease occurs against a background of myeloproliferative diseases (MPD). The incidence of WSPs in patients with chronic myeloid leukemia (CML) is 3 %. The high frequency of occurrence of functional deficiency of von Willebrand factor (24 %).

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, система гемостаза, приобретенная болезнь Виллебранда, функциональная неполноценность фактора Виллебранда.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, the hemostatic system, acquired von Willebrand disease, functional deficiency of von Willebrand factor.

Несмотря на высокую эффективность ингибиторов тирозинкиназы при лечении ХМЛ, у части больных наблюдаются различные осложнения, в том числе связанные с патологией гемостаза [1, 2482-2490; 2, 261-263; 3, 1126-1127; 4, с.2254-2255]. Из литературных данных известно, что наиболее часто (75 % случаев) приобретенная болезнь Виллебранда возникает на фоне хронических МПЗ [5, 266]. Мы уточнили особенности клинических проявлений и частоту встречаемости ПБВ у больных хроническим миелолейкозом.

В работе была использована информация о 104 больных ХМЛ. Всем больным проводилась таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК): иматинибом, дазатинибом, нилотинибом. Полный цитогенетический ответ в период обследования наблюдался у 64 пациентов (61 %), из них молекулярный ответ был у 23 пациентов (22 % от числа всех обследованных пациентов). Контрольную группу составили 29 человек, не имеющих признаков геморрагического заболевания.

Получение образцов плазмы для исследования коагуляции и тромбоцитарной агрегации выполняли согласно рекомендациям [6, 35-38]. Активированное парциальное тромбопластиновое время определяли при помощи набора реагентов «АПТВ-тест» (производитель ООО фирма «Технология-Стандарт», Россия). Протромбиновое время коагуляции определяли по Quick. Содержание фибриногена определяли хронометрическим методом по Clauss. Определение активности коагуляционного фактора VIII проводили одностадийным методом с использованием дефицитной по коагуляционному фактору VIII плазмы. Ристомицин-кофакторную активность фактора Виллебранда определяли способом, основанном на изучении выраженности агрегации тромбоцитов. Концентрацию антигена фактора Виллебранда определяли иммунотурбидиметрическим способом на основе набора реагентов «vWFAg» (производитель «Siemens», Германия).

Статистические методы анализа выполняли с учетом варианта распределения данных. Критерий Колмогорова-Смирнова использовали для определения соответствия нормальному распределению значений в выборке. Обобщенные результаты представляли в виде $X \pm SD$, где X – среднее арифметическое, SD – среднеквадратическое отклонение. При наличии нормального распределения статистическую значимость различий исследуемых выборочных данных определяли при помощи t-критерия Стьюдента. При обнаружении выборочных распределений, отличных от нормального, для выборки применяли непараметрические методы обработки данных. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность события была меньше 0,05.

При оценке базовых параметров системы гемостаза (табл.1) установлено, что показатели АПТВ, протромбинового и тромбинового тестов, а также концентрация фибриногена существенно не отличаются у

больных ХМЛ и в контрольной группе. При этом у 16 больных ХМЛ обнаружено удлинение АПТВ (5 и более секунд).

Таблица 1. Показатели коагуляционного гемостаза у больных ХМЛ и в контрольной группе

Показатели	Больные ХМЛ	Контроль	P
АПТВ, с	32,7±3,7	32,7±2,9	=0,97
Протромбиновое время, с	13,3±1,5	12,9±0,8	=0,08
Тромбиновое время, с	18,9±2,0	18,7±1,7	=0,66
Фибриноген, г/л	2,8±0,9	3,1±0,7	=0,07

В таблице 2 представлены средние значения концентрации антигена фактора Виллебранда, ристомидин-кофакторной активности, активности коагуляционного фактора VIII и показателя Ratio (vWF:RCo/vWF:Ag), снижение которого по литературным данным свидетельствует о функциональной неполноценности фактора Виллебранда [7, с.90].

Таблица 2. Концентрация антигена фактора Виллебранда, ристомидин-кофакторная активность, активность коагуляционного фактора VIII и показатель Ratio (vWF:RCo/vWF:Ag) у больных ХМЛ и в контрольной группе

Показатели	Больные ХМЛ	Контроль	P
Фактор Виллебранда (vWF:Ag), %	131,9±49,8 (n=94)	109,0±25,7 (n=23)	=0,03
Ристомидин-кофакторная активность (vWF:RCo), %	96,1±28,4 (n=78)	106,2±22,7 (n=22)	=0,09
Активность коагуляционного фактора VIII, %	108,2±34,0 (n=81)	96,7±11,3 (n=23)	=0,11
Ratio (vWF:RCo/vWF:Ag)	0,81±0,37	0,95±0,11	=0,004

Как следует из таблицы, активность коагуляционного фактора VIII, а также ристомидин-кофакторная активность фактора Виллебранда не отличалась у больных ХМЛ по сравнению с контролем. Выявлено статистически значимое увеличение уровня фактора Виллебранда у больных ХМЛ. Несмотря на высокие средние значения концентрации антигена фактора Виллебранда, функциональная способность его молекулы, отраженная показателем Ratio (vWF:RCo/vWF:Ag), по средним данным снижена. Частота снижения концентрации антигена фактора Виллебранда, его активности, антигемофильного глобулина и показателя Ratio отражена в таблице 3. Частота обнаружения значимой неполноценности молекулы фактора Виллебранда (< 0,6) на фоне терапии ИТК была существенно выше по сравнению с контролем ($\chi^2=6,41$; $p=0,01$).

Таблица 3. Частота снижения активности фактора Виллебранда, концентрации антигена фактора Виллебранда, показателя Ratio (vWF:RCo/vWF:Ag) и антигемофильного глобулина у больных ХМЛ и в контрольной группе

Показатели	Больные ХМЛ	Контрольная группа	P
Фактор Виллебранда (vWF:Ag), n	3 (n=89)	0 (n=23)	=0,37
Ристомидин-кофакторная активность (vWF:RCo), n	7 (n=71)	0 (n=22)	=0,13
Активность коагуляционного фактора VIII, n	1 (n=77)	0 (n=29)	=0,54
Ratio (vWF:RCo/ vWF:Ag), n	16 (n=67)	0 (n=22)	=0,01

На рисунке 1 представлена частота снижения Ratio (vWF:RCo/vWF:Ag) у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии ИТК. Частота неполноценности фактора Виллебранда у наших больных составила 24 %.

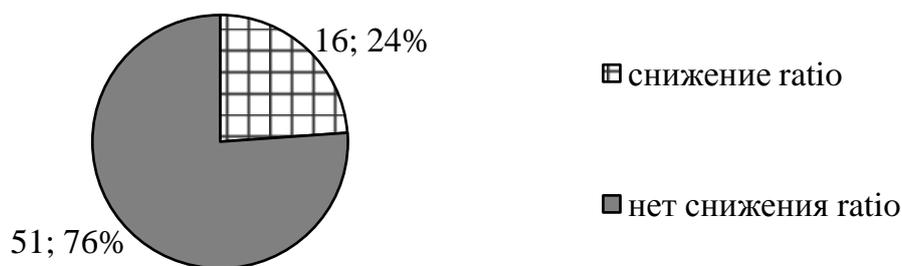


Рис. 1. Частота неполноценности фактора Виллебранда у больных ХМЛ

Анализируя изменения показателей системы гемостаза у пациентов со снижением активности и антигена фактора Виллебранда в динамике, а также их клинические проявления, было установлено наличие приобретенной болезни Виллебранда у 3-х больных. Геморрагический синдром по смешанному типу имел место у одной такой пациентки, кровоточивость по микроциркуляторному типу у 2-х других больных ХМЛ. Для всех больных было характерно отсутствие кровоточивости до установления диагноза ХМЛ (в том числе после инвазивных вмешательств), отсутствие семейного геморрагического анамнеза. У всех этих пациентов отсутствовал цитогенетический ответ на фоне терапии ИТК.

Выводы:

1. На фоне таргетной терапии ХМЛ функциональная неполноценность фактора Виллебранда наблюдается у 24% больных.
2. Клинические проявления приобретенной болезни Виллебранда у 3 % на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы больных ХМЛ.
3. На фоне таргетной терапии ХМЛ нередко возникает дисфункция молекулы фактора Виллебранда, что целесообразно учитывать при интерпретации результатов исследования системы гемостаза.

Литература

1. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy / A. Quintás-Cardama, H. Kantarjian, F. Ravandi et al. // *Cancer*. 2009. Vol.115, N 11. P. 2482-2490.
2. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia / A. Quintá's-Cardama, X. Han, H. Kantarjian, J. Cortes // *Blood*. 2009. Vol. 114, N 2. P. 261-263.
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. Acquired von Willebrand factor abnormalities in myeloproliferative disorders and other hematologic diseases: a retrospective analysis by a single institution / A. Sánchez-Luceros, S.S. Meschengieser, A.I. Woods et al. // *Haematologica*. 2002. Vol. 87, N 3. P. 264-270.
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. *Мамаев А.Н.* Практическая гемостазиология / А.Н. Мамаев. М.: Практическая медицина, 2014. 240 с.