

З.В. Ступакова

Геморагічний синдром у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією та вплив порушень системи згортання крові на перебіг захворювання

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ

Одержано 14.12.2021

Прийнято до друку 22.12.2021

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28569

Кровотечі є одними з найбільш частих та небезпечних ускладнень у пацієнтів з уперше виявленою гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ), а також мають значний вплив на показники виживаності як на момент встановлення діагнозу, так і в різні періоди лікування хворого. Зазвичай появу кровотечі у пацієнта з ГМЛ пов'язують з низьким рівнем тромбоцитів, порушенням згортання внаслідок зниженої функціональної активності тромбоцитів або порушеннями в зовнішньому та внутрішньому шляхах згортання. Профілактичні переливання тромбоконцентрату є основним методом профілактики кровотеч у пацієнтів з тромбоцитопенією на різних етапах діагностики та лікування ГМЛ. Фактор фон Віллебранда — це великий глікопротеїн, який циркулює в плазмі крові та у відповідь на різноманітні подразники вивільняється із альфа-гранул тромбоцитів та клітин ендотелію. Він має дві основні функції: опосередковує адгезію тромбоцитів у місцях пошкодження судинної стінки, а також зв'язування і стабілізацію прокоагулянтного протеїну — VIII фактора згортання. Комплексний аналіз функціональної активності фактора фон Віллебранда для оцінки ризику розвитку кровотеч є визначальним для багатьох лімфопроліферативних та мієлопроліферативних захворювань і враховується під час призначення лікування цим пацієнтам. Незважаючи на наявні шкали для оцінки ризику виникнення кровотечі — IMPROVE, ATRIA, HAS-BLED, HEMORR2HAGES та ін., майже всі вони розраховані для пацієнтів старшого віку або тих, які приймають прями пероральні антикоагулянти чи варфарин. У цій роботі представлено огляд літературних даних щодо частоти та основних механізмів виникнення геморагічного синдрому у хворих на ГМЛ, оцінка ефективності трансфузій тромбоконцентрату у гематологічних пацієнтів згідно з останніми літературними даними та можливі додаткові механізми виникнення кровотеч у таких хворих.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія; ГМЛ; кровотечі; профілактика кровотеч; фактор фон Віллебранда; антиген фактора Віллебранда (vWF:Ag); ристоцетин-кофакторна активність (vWF:RCo).

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) — це гетерогенна група гематологічних захворювань, які мають агресивний перебіг та потребують невідкладного лікування. Основною характеристикою ГМЛ є неконтрольований ріст клональних мієлобластів у кістковому мозку з пригніченням усіх паростків кровотворення та їх подальший вихід у периферичну кров. За даними Американського онкологічного товариства (American Cancer Society), ГМЛ є однією з найбільш розповсюджених серед усіх типів лейкемії та водночас становить лише 1% серед усіх онкологічних нозологій. Згідно з даними Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer Statistic Review, вік 54% пацієнтів на момент встановлення діагнозу — 65 років і старше, середній вік становить 67 років [1]. До факторів ризику виникнення ГМЛ відносять тривалий вплив пестицидів, розчинників (бензен), нафтохімікатів та іонізуючого випромінювання [2]. Результати цитогенетичного аналізу кісткового мозку є одними з найважливіших прогностичних факторів щодо виживаності пацієнтів. Так для хворих з t(8;21), t(15;17) та inv16 характерний найкращий прогноз з довгостроковою виживаністю приблизно 65%, а пацієнти з нормальними цитогенетичними показниками, що належать до проміжної групи ризику, мають довгострокову виживаність приблизно 35%. У хворих, що входять до групи високого ризику (моносомний каріотип 7; 5 та ін.), відмічають довгострокову виживаність менше 10% [3]. Згідно з даними Південно-західної онкологічної групи (Southwest Oncology Group — SWOG)/Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) 5-річна виживаність залежно від цитогенетичної групи ризику становила 55; 38 та 11% у пацієнтів низького, проміжного та високого ризику відповідно [4].

Стан хворих на ГМЛ обумовлений як складністю перебігу захворювання, коморбідністю пацієнтів, так і ускладненнями внаслідок хіміотерапії. Найчастішими ускладненнями на момент встановлення діагнозу ГМЛ є поява кровоточивості, інфекційних епізодів, а також розвиток коагулопатії [4]. Ге-

морагічний синдром вважається серйозною несприятливою подією в перебігу ГМЛ та робить суттєвий внесок у показники виживаності хворих як під час первинної діагностики, так і на різних етапах лікування. До факторів ризику виникнення кровотеч відносять тромбоцитопенію, септичні ускладнення, лихоманку, тромбоцитопатію, низький рівень гематокриту, хіміотерапію, гіпоальбумінемію [5].

Для оцінки ступеня тяжкості кровотеч використовують Модифіковану шкалу кровоточивості ВООЗ, де:

- 0-й ступінь — повна відсутність;
- 1-й ступінь — помірна;
- 2-й ступінь — середня;
- 3-й ступінь — тяжка;
- 4-й ступінь — вкрай тяжка [6] (таблиця).

За даними різних досліджень, частота клінічно виражених кровотеч у пацієнтів з ГМЛ та тромбоцитопеніями коливається в межах 20–32% (гостра промієлоцитарна лейкемія (М3) виключена з досліджень) та 34–58% — у хворих, яким проводилася аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) [5, 8–10]. У ретроспективному дослідженні А.М. Stafelt та співавторів кровотечі спостерігалися у 44% пацієнтів з ГМЛ, серед яких шлунково-кишковий тракт був найбільш частою локалізацією кровотечі, а у частини хворих фіксували декілька локалізацій одночасно. У ході аналізу тяжкості та тривалості кровотеч було виявлено цікавий факт, що один і той самий пацієнт може мати дві локалізації легкої кровотечі з наступним розвитком епізоду тяжкої кровотечі тривалістю більше 3 днів. У дослідженні також відзначено, що у 10 із 106 пацієнтів відмічали фатальний крововилив у головний мозок та більшість з них мали інші прояви відкритих кровотеч [8].

Взаємозв'язок між тромбоцитопенією та геморагічним синдромом у пацієнтів з ГМЛ було детально розглянуто в дослідженні Р. Rebulla та співавторів. Науковці проаналізували дані, зібрані

Таблиця. Модифікована шкала ВООЗ для оцінки ступеня вираженості кровотечі (Stanworth S.J. et al., 2013) [7]

Ступінь	Вид кровоточивості
1-й (G1)	Петехії/пурпура, які розташовані на 1 або 2 взаємозалежних ділянках, або розріджена та незливна висипка.
2-й (G2)	Орофарингеальна або носова кровотеча, яка триває <30 хв. Мелена, гематемезис, гемоптизис, свіжа кров у випорожненнях, крововиливи у слизові оболонки, м'язи або м'які тканини, який не пов'язаний з переливанням еритроцитарної маси протягом 24 год від початку та без ознак порушення гемодинаміки. Профузна носова або орофарингеальна кровотеча >30 хв. Множинні синці, кожний >2 см, або Дифузні петехії/пурпура. Кров у сечі за візуальною оцінкою. Аномальна кровотеча з місць інвазивних втручань та процедур. Раптова вагінальна кровотеча, що потребує зміни більше ніж 2 прокладок протягом 24 год. Порожнинні кровотечі, які можна оцінити візуально. Крововиливи в сітківку без ознак порушення зору.
3-й (G3)	Кровотечі, для супроводу яких необхідно переливання еритроцитарної маси протягом 24 год від початку, але без ознак порушення гемодинаміки. Порожнинні кровотечі, виражені візуально. Церебральна кровотеча за даними комп'ютерної томографії, без неврологічної симптоматики.
4-й (G4)	Профузні кровотечі, включаючи крововиливи в сітківку з порушенням зору. Церебральна кровотеча, яка не має фатальних наслідків, але супроводжується неврологічною симптоматикою. Кровотеча, яка асоціюється з ознаками порушення гемодинаміки (артеріальна гіпотензія >30 мм рт. ст., зміни між систолічним та діастолічним артеріальним тиском). Фатальна кровотеча будь-якої локалізації.

у 21 медичному центрі Італії щодо 255 дорослих пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ. Дослідники використовували шкалу Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Malignedell'Adulto (GIMEMA) для оцінки тяжкості кровотечі та два порогові значення рівня тромбоцитів для переливання тромбоконцентрату у дорослих хворих з ГМЛ і тромбоцитопенією $10 \cdot 10^9/\text{л}$ та $20 \cdot 10^9/\text{л}$ (гостра промієлоцитарна лейкемія (МЗ) виключена з дослідження). Клінічно виражений геморагічний синдром спостерігався у 28% пацієнтів у групі з пороговими рівнями $10 \cdot 10^9/\text{л}$ та 27% у групі з пороговими рівнями $20 \cdot 10^9/\text{л}$, серед яких найчастішою локалізацією кровотечі був шлунково-кишковий тракт [6].

К. Webert та співавтори повторно проаналізували вищевказану когорту з 255 пацієнтів з метою виявлення додаткових факторів ризику виникнення кровотечі та визначення зв'язку між легкими та більш тяжкими епізодами кровотечі. Для оцінки вираженості геморагічного синдрому в цьому випадку дослідники використовували World Health Organisation (WHO) Severity Grading System, де 1-й ступінь (G1) — петехіальні крововиливи (найлегший ступінь кровоточивості, що характеризується петехіальним висипом, крововиливами в слизові оболонки або в сітківку ока без порушення функції зору), 2-й ступінь (G2) — кровотечі, що включають мелену, гематемезис, гематурію та кровохаркання, 3-й ступінь (G3) — кровотеча будь-якої локалізації, що потребує переливання еритроцитарної маси, та 4-й ступінь (G4) — тяжкі церебральні крововиливи, зокрема в сітківку, та фатальні кровотечі. Основними факторами, які підвищували вірогідність виникнення клінічно значущої кровотечі виявилися підвищення температури тіла та інфекційні ускладнення, а ті, що, ймовірно, знижують цей ризик, включали прийом протигрибкових препаратів та кортикостероїдів, переливання тромбоцитів та збільшену кількість тромбоцитарних пластинок. Що стосується кровотеч G2–4, то підвищення температури тіла підвищувала ризик виникнення клінічно вираженої кровотечі на 87% наступного дня (відносний ризик (ВР) 1,87; 95% довірчий інтервал (ДІ) (1,40; 2,49); $p < 0,005$). Поява геморагічного синдрому 1-го ступеня була асоційована з високим ризиком (у 2,6 раза вищим) появи клінічно значущої кровотечі (G2–4) (ВР 2,55; 95% ДІ (1,18, 5,49); $p = 0,017$) [5].

Прогностичне значення функціональної активності тромбоцитів — активації та агрегації — та їх вплив на частоту кровотеч у пацієнтів з ГМЛ встановили у своєму дослідженні *in vivo* J. Pernille зі співавторами. Дослідження включало 60 пацієнтів з ГМЛ віком від 18 років та з рівнем тромбоцитів $< 5 \cdot 10^9/\text{л}$. Основною метою цієї роботи було встановлення зв'язку функціональної активності тромбоцитів з появою кровотечі протягом 7-денних періодів, тобто тижнів з/без епізодів кровоточивості. Методом проточної цитометрії визначали активність агрегації тромбоцитів, використовуючи активатори — TRAP (thrombin

receptor activating peptide) та CRP-XL (collagen related peptide). TRAP- та CRP-XL-індуковані агрегації тромбоцитів були значно нижчими перед тижнями з епізодами кровоточивості порівняно з такими перед тижнями без епізодів кровотеч. Ступінь активації тромбоцитів визначали вимірюванням активаційної спроможності тромбоцитів до рецептора фібриногену та активності гранул тромбоцитів. Відсоток активованих GP IIb/IIIa-рецепторів та гранул, позитивних на активований P-селектин, після стимуляції TRAP був значно меншим у пацієнтів перед тижнями з кровоточивістю у порівнянні з тим, яких відзначено в групі з тижнями без кровотеч. За даними інших маркерів активності тромбоцитів та розподілення за розмірами тромбоцитів методом світлової цитометрії, не було виявлено різниці в групах за тижнями з/без кровотеч. В одновимірному та багатовимірному аналізі агрегація тромбоцитів активованих GP IIb/IIIa-рецепторів та гранул, позитивних на активований P-селектин, після стимуляції TRAP була незалежно асоційована з епізодами кровоточивості. Отже, у цьому дослідженні *in vitro* активація та агрегація тромбоцитів передували появі клінічно значущої кровотечі у пацієнтів з ГМЛ незалежно від рівня тромбоцитів та стали незалежними предикторами появи кровотечі протягом 7-денного періоду [11].

Для оцінки ризику виникнення кровотеч існують спеціальні шкали та калькулятори — IMPROVE, ATRIA, HAS-BLED, HEMORR2HAGES та ін., але майже всі вони розраховані для пацієнтів старшого віку або тих, які приймають прямі пероральні антикоагулянти або варфарин. Хворі з вперше виявленою ГМЛ та ті, які вже отримують цитостатичну терапію, належать до групи підвищеного ризику виникнення кровотеч. Наразі основними показаннями для призначення профілактичних переливань тромбоконцентрату залишається тяжкість тромбоцитопенії та ступінь вираженості геморагічного синдрому.

Згідно з останніми рекомендаціями С.А. Schiffer та співавторів, профілактичні переливання тромбоконцентрату мають призначатися пацієнтам з тромбоцитопенією у зв'язку зі зниженою функціональною активністю кісткового мозку для зниження ризику виникнення кровотечі у разі зниження рівня тромбоцитів до порогових значень. Порогові значення тромбоцитів у пацієнтів з гематологічними захворюваннями та у тих, яким проводиться аlogenна ТГСК, встановлені на рівні $10 \cdot 10^9/\text{л}$ [12]. Трансфузії тромбоконцентрату при більш високих рівнях тромбоцитів доцільно призначати у разі появи геморагічного синдрому, лихоманки, гіперлейкоцитозу, швидкого зниження рівня тромбоцитів, порушення в системі згортання або за необхідності проведення інвазивних процедур. Згідно з даними рандомізованих клінічних досліджень, дорослі пацієнти, яким проводиться аутологічна ТГСК, мали однакові показники кровоточивості за умови зменшеного використання тромбоконцентрату, коли переливання проводили тільки в разі появи ознак кровотечі.

Пацієнти, у яких відмічають мієлодисплазію або апластичну анемію, що супроводжуються хронічною стабільною тяжкою тромбоцитопенією, та ті, які не отримують активної хіміотерапії, можуть знаходитися під спостереженням без профілактичних трансфузій тромбоконцентрату, отримуючи їх епізодично в разі появи ознак кровотечі [12].

Алоїмунізація до тромбоцитів є вагомим проблемою в практиці переливання тромбоцитів. Згідно з даними досліджень, переливання тромбоконцентрату не приносить бажаного результату у 27–44% пацієнтів [13, 14]. Рефрактерність тромбоцитів може бути викликана імунними (алоантитіла тромбоцитів, антитіла людського лейкоцитарного антигену (human leukocyte antigen — HLA)) та переважними неімунними факторами (інфекційні захворювання, висока температура тіла, кровотечі, ДВС-синдром, дія деяких препаратів: ванкоміцин, амфотерицин В) [15]. Дослідження 1990-х років показують, що у більше ніж 25% пацієнтів з вперше виявленою ГМЛ буде виявлено антитіла до HLA та невдовзі вони стануть рефрактерними до HLA-несумісних трансфузій тромбоконцентрату [16, 17]. Amy E Schmidt на основі клінічного випадку, описаного у 2019 р., показала, що пацієнту з рівнем тромбоцитів $12 \cdot 10^9/\text{л}$, якому раніше неодноразово переливали тромбоцитарну масу без позитивного ефекту, після переливання тромбоцитарної маси, сумісної за HLA, вдалося досягти рівня тромбоцитів $35 \cdot 10^9/\text{л}$ [18].

Профілактичний підхід є стандартною практикою для пацієнтів з тяжкою тромбоцитопенією та високим ризиком виникнення клінічно виражених кровотеч, але варто підкреслити той факт, що не всі хворі отримують переваги від таких трансфузій [19, 20]. **Переливання тромбоконцентрату лише інколи показані гемодинамічно стабільним пацієнтам з імунною або тромбоцитопенією, пов'язаною з прийомом лікарських препаратів, та є відносним протипоказанням у хворих з тромбоцитною тромбоцитопенічною пурпурою, оскільки може викликати посилення утворення мікротромбів** [21].

G. Crighton та L. Estcourt в огляді, опублікованому у Cochrane за даними 6 рандомізованих клінічних досліджень, порівняли ефективність профілактичних та терапевтичних трансфузій тромбоконцентрату у пацієнтів з гематологічними захворюваннями, які отримали мієлосупресивну хіміотерапію або ТГСК [22]. Згідно з даними H. Wandt та S.J. Stanworth, пацієнти, які знаходяться на аутологічній ТГСК, отримують менше переваг від профілактичних трансфузій тромбоконцентрату [7, 23]. У дослідженні H. Wandt та співавторів 3-й ступінь кровоточивості був доволі рідкісним явищем незалежно від стратегії щодо трансфузій тромбоконцентрату, але профілактична стратегія знижувала ризик появи кровотечі 2-го ступеня та вище. У дослідженні S. Stanworth та співавторів показники кровотеч 2-го ступеня та вище не мали значних відмінностей у підгрупах пацієнтів, які отримали аутоТГСК. У загальних висновках зазначено, що терапевтична стратегія пов'язана з дещо вищим ризиком виникнення кровотечі у порівнянні з профілактичною стратегією у пацієнтів з постцитостатичною тромбоцитопенією та після ТГСК, але водночас має низький та середній рівень доказовості. Немає достатніх доказів, щоб довести різницю в рівнях смертності та побічних явищ між терапевтичною політикою переливання тромбоцитів і підходом профілактичного переливання тромбоцитів, але водночас терапевтична політика переливання тромбоцитів пов'язана з явним зменшенням кількості введених компонентів тромбоцитів [22].

У дослідженні Sherrill J. Slichter та співавторів, яке включало 1272 пацієнти з тромбоцитопенією ($>10 \cdot 10^9/\text{л}$), профілактичні введення тромбоконцентрату проводилися в різних дозах: низькій — $1,1 \cdot 10^{11}$, середній — $2,2 \cdot 10^{11}$ та високій — $4,4 \cdot 10^{11}$ (тромбоцитів на метр квадратний площі тіла). Частота клінічно значущих кровотеч серед пацієнтів, яким проводили переливання тромбоконцентрату, становила 71; 69 та 70% у трьох групах (низької, середньої та високої дози), тобто суттєво не відрізнялася. У висновках зазначено, що переливання тромбоконцентрату в різних профілактичних дозах не впливає на частоту виникнення кровотеч [24].

У 2013 р. Simon J. Stanworth та співавтори провели відкрите рандомізоване (non-inferiority) багаточентрове дослідження у 14 центрах Великобританії та Австралії. Первинною точкою оцінки ефективності була кровотеча 2-, 3- та 4-го ступенів за класифікацією кровоточивості ВООЗ до 30 днів після рандомізації. Серед 600 пацієнтів, яких було включено в дослідження, кровотечі 2-, 3- та 4-го ступеня спостерігалися у 151 пацієнта (50%) серед 300 хворих, які не отримували профілактичних трансфузій, та у 128 (43%) серед 298 осіб, що представляли профілактичну групу. Натомість у непрофілактичній групі спостерігалося більше днів кровоточивості та коротший період до першого дня епізоду кровотечі в порівнянні з групою, яка отримувала профілактичні трансфузії. Загалом учені підсумували, що стратегія без профілактики не поступається профілактичній ($p < 0,04$) стосовно частоти кровотеч 2-, 3- та 4-го ступеня за класифікацією ВООЗ [7].

Фактор фон Віллебранда (ФВ) — це великий плазменний глікопротеїн, який опосередковує первинну адгезію тромбоцитів у місці пошкодження судинної стінки, а також сприяє активації VIII фактора в системі внутрішнього шляху згортання. Хвороба фон Віллебранда — це генетично детерміноване, клінічно гетерогенне захворювання, в основі патогенезу якого лежать дефіцит або функціональні дефекти ФВ. Згідно з даними Центрів з профілактики та контролю захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention), хвороба фон Віллебранда є найпоширенішим розладом, що спричиняє кровоточивість, виявленим у близько 1% населення США. Згідно з міжнародною класифікацією виділяють три основні підтипи хвороби фон Віллебранда:

- I тип — кількісний дефіцит ФВ;
- II тип — якісні дефекти ФВ;
- III тип — тотальний дефіцит ФВ.

Другий тип поділяється на чотири підтипи залежності від особливостей дисфункції ділянок мономера ФВ і, як наслідок, клінічних проявів, а також специфіки діагностичного процесу та лікування. Існує багато методів визначення ФВ та активності його мономерів у плазмі. Для кількісного вимірювання антигену ФВ використовують методи імуноаналізу, для виявлення активності ФВ найпоширенішим методом є визначення ристоцетин-кофакторної активності — активність тромбоцитів щодо ФВ в умовах наявності антибіотика ристоцетину, яку можна проводити вручну або за допомогою автоматизованих методик. Визначення активності мономерів ФВ щодо антигемофільного глобуліну проводиться за рахунок плазми, в якій концентрація ФВ визначена в межах норми та є стабільною.

Рівні антигену ФВ у діапазоні 30–50% вважаються «низькими» та можуть взагалі не супроводжуватися геморагічними проявами [25].

Комплексний аналіз функціональної активності ФВ для оцінки ризику кровотеч є значущим при багатьох лімфопроліферативних та мієлопроліферативних захворювань і враховується під час лікування таких пацієнтів. Серед 186 зареєстрованих випадків набутого синдрому фон Віллебранда 48% припадають на лімфопроліферативні захворювання, 16% — мієлопроліферативні (з них 11–17% — на есенціальну тромбоцитемію) [26].

Дослідження серед пацієнтів з ГМЛ було проведено Nala M.H. Abaza та співавторами з порівнянням ристоцетин-кофакторної активності ФВ (VWF:RCo) серед 30 пацієнтів з вперше виявленою ГМЛ до початку терапії та через 2 тиж після її завершення і показало статистично достовірне зниження активності ФВ у цих хворих у порівнянні з групою контролю. У цьому ж дослідженні зниження ристоцетин-кофакторної активності частіше відмічали у пацієнтів з різними симптомами кровоточивості порівняно з хворими без ознак кровотечі, а найнижчі рівні VWF:RCo визначалися у групі з вираженим геморагічним синдромом (G3). Враховуючи отримані дані, дослідники вважають, що VWF:RCo може відігравати патогенетичну роль у виникненні кровотеч у таких пацієнтів та мати прогностичне значення навіть як незалежний прогностичний фактор [27].

Таким чином, хворі з вперше виявленою ГМЛ знаходяться в групі високого ризику виникнення кровотеч за рахунок таких основних ускладнень, як тромбоцитопенія, інфекції та коагулопатії. У загальноклінічній практиці профілактичні переливання тромбоконцентрату проводяться для запобігання виникненню кровотеч та не завжди дають результат, який задовольняє лікаря та пацієнта. Порушення гемостазу при ГМЛ є мультифакторним явищем та нерідко не вистачає часу та можливості завчасно визначити патогенетичні механізми таких порушень. Водночас в сучасній літературі з'являється все більше інформації щодо порушення згортання крові при різноманітних гематологічних захворюваннях, деякі з яких вже входять до міжнародних стандартів та шкали для оцінки ризику виникнення кровотеч.

ФВ є унікальним компонентом системи згортання крові за рахунок його ролі як у судинно-тромбоцитарному гемостазі, так і у каскадному шляху в якості одного з його компонентів. Кількісні та якісні характеристики ФВ вже включені в міжнародні рекомендації для діагностики та коригування терапії у пацієнтів з багатьма гематологічними захворюваннями. Комплексна оцінка та широке вивчення кількісних та якісних показників ФВ у хворих з вперше виявленою ГМЛ допоможе глибше зрозуміти природу порушень системи згортання у таких пацієнтів та надасть можливість вчасно провести корекцію лікування геморагічного синдрому в першій гострій період, який є найбільш критичним у перебігу ГМЛ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics. *CA Cancer Journal of Clinical*, 69(1), 7–34. doi: 10.3322/caac.21551.
- Smith, M., Barnett, M., Bassan, R., Gatta, G., Tondini, C., & Kern, W. (2004). Adult acute myeloid leukaemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 50, 197–222. doi: 10.1016/j.critrevonc.2003.11.002.
- Valk, P. J., Verhaak, R. G., Beijen, M. A., Erpelinck, C. A., Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani, S., Boer, J. M., ... Delwel, R. (2004). Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 350(16), 1617–1628. doi: 10.1056/NEJMoa040465.
- Slovak, M. L., Kopecky, K. J., Cassileth, P. A., Harrington, D. H., Theil, K. S., Paietta, E., ... Appelbaum, F. R. (2000). Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study*. *Blood*, 96, 4075–4083. doi.org/10.1182/blood.V96.13.4075.
- Weber, K., Cook, R. J., Sigouin, C. S., Rebulla, P., & Heddle, N. M. (2006). The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 91, 1530–1537. doi.org/10.3324/haemat.2006.91.1530.
- Rebulla, P., Finazzi, G., Marangoni, F., Avisati, G., Gugliotta, L., Tognoni, G., ... Sirchia, G. (1997). The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *The New England Journal of Medicine*, 337, 1870–1875. doi: 10.1056/NEJM199712253372602.
- Stanworth, S. J., Estcourt, L. J., Powter, G., Kahan, C. B., Dyer, C., Cloo, L., ... Murphy, M. F. (2013). A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *The England Journal of Medicine*, 368, 1771–1780. doi: 10.1056/NEJMoa1212772.
- Stafelt, A. M., Brodin, H., Pettersson, S., & Eklof, A. (2003). The final phase in acute myeloid leukaemia (AML). A study on bleeding, infection and pain. *Leukemia Research*, 27, 481–488. doi: 10.1016/s0145-2126(02)00262-x.
- Bacigalupo, A. (2003). Haemopoietic stem cell transplants: the impact of haemorrhagic complications. *Blood Reviews*, 17(1), 6–10. doi: 10.1016/s0268-960x(03)9001-4.
- Nevo, S., & Vogelsang, G. B. (2001). Acute bleeding complications in patients after bone marrow transplantation. *Current Opinion in Hematology*, 8, 319–325. doi: 10.1097/00062752-200109000-00009.
- Vinholt, J. P., Knudsen, H. G., Sperling, S., Frederiksen, H., & Nielsen, C. (2019). Platelet function tests predict bleeding in patients with acute myeloid leukemia and thrombocytopenia. *American Journal of Hematology*, 94(8), 891–901. doi: 10.1002/ajh.25512.
- Schiffer, C. A., Bohlke, K., Delaney, M., Hume, H., Magdalinski, A. J., McCullough, J. J., ... Anderson, K. C. (2018). Platelet Transfusion for Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(3), 283–299. doi: 10.1200/JCO.2017.1734.
- Slichter, S. J., Davis, K., Enright, H., Braine, H., Gernsheimer, T., Kao, K. J., ... Woodson, R. (2005). Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*, 105(10), 4106–4126. doi: 10.1182/blood-2003-08-2724.
- Legler, T. J., Fischer, I., Dittmann, J., Simson, G., Lynen, R., Humpe, A., ... Köhler, M. (1997). Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients. *Annals of Hematology*, 74(4), 185–189. doi: 10.1007/s002770050280.
- Murphy, M. F. (2013). *Managing the platelet refractory patient*. 24th Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion — Asia Kuala Lumpur, Malaysia, 1–4 December. doi.org/10.1111/vox.12073.
- Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group (1997). Leukocytoreduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *The New England Journal of Medicine*, 337, 1861–1869. doi: 10.1056/NEJM199712253372601.
- Dutcher, J. P., Schiffer, C. A., Aisner, J., & Wiernik, P. H. (1997). Alloimmunization following platelet transfusion: The absence of a dose-response relationship. *Blood*, 57, 395–398.

- Schmidt, A. E., Refaai, M. A., & Coppage, M. (2019). HLA-Mediated Platelet Refractoriness: An ACLPS Critical Review. *American Journal of Clinical Pathology*, 4, 353–363. doi: 10.1093/ajcp/ajy121.
- Norfolk, D. R., Ancliffe, P. J., & Contreras, M. (1998). Consensus Conference on Platelet Transfusion, Royal College of Physicians of Edinburgh. *British Journal of Haematology*, 101, 609–617.
- Estcourt, L. J., Birchall, J. (Writing Group Chair), Allard, Sh. (BCSH Task Force Member), Bassey, S. J., Hersey, P., Kerr, J. P., ... Tinegate, H. (2017). Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*, 176(3), 365–394. doi: 10.1111/bjh.14423.
- No authors listed. (1987). Platelet transfusion therapy. National Institutes of Health Consensus Conference. *Transfusion Medicine Reviews*, 1, 195–200.
- Crighton, G. L., Estcourt, L. J., Wood, E. M., Trivella, M., Doree, C., & Stanworth, S. (2015). A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *The Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 9, CD010981. doi: 10.1002/14651858.CD010981.pub2.
- Wandt, H., Schaefer-Eckart, K., Wendelin, K., Pilz, B., Wilhelm, M., Thalheimer, M., ... Ehninger, G. (2012). Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomized study. *Lancet*, 380, 1309–1316. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60689-8.
- Slichter, Sh. J., Kaufman, R. M., Assmann, S. F., McCullough, J., Trulzi, D. J., Strauss, R. G., ... Granger, S. (2010). Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *The England Journal of Medicine*, 362, 600–613. doi: 10.1056/NEJMoa0904084.
- Lavin, M., Aguilu, S., Schneppenheim, S., Dalton, N., Jones, K. L., O'Donnell, J. M., ... O'Donnell, J. S. (2018). Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. *Blood*, 14, 1784–1791. doi: 10.1182/blood-2017-05-786699.
- Federici, A. B., Rand, J. H., Bucciarelli, P., Budde, U., Genderen, P. J., Mohri, H., ... Sadler, J. E. (2000). Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thrombosis and Haemostasis*, 84, 345–349.
- Hala, H. M., Abaza, Botheina, Farweez, A. T., & Samaan, S. F. (2016). Platelet-dependent von Willebrand factor activity in activity myeloid leukemia patients: role in hemostatic alterations. *Egyptian Journal of Haematology*, 41, 1–8. doi: 10.4103/1110-1067.178462.

Hemorrhagic syndrome in patients with acute myeloid leukemia and the effect of coagulation disorders on the course of the disease

Z.V. Stupakova

SI «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Abstract. Bleeding events are considered among the most common and dangerous complications in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) and severely impacts survival rates at the time of the diagnosis and in different periods of treatment. Bleeding in a patient with AML is usually associated with low platelet counts, coagulation disorders due to reduced platelet functions or abnormalities in the external or internal coagulation pathways. Prophylactic platelet transfusions considered as the main method of prevention of bleeding in patients with thrombocytopenia at different stages of diagnosis and treatment of AML. Von Willebrand factor is a large glycoprotein that circulates in plasma and is released from alpha granules of platelets and endothelial cells in response to various stimuli. It provides two main functions: it mediates the adhesion of platelets to the sites of vascular wall damage and also as it binds and stabilizes the procoagulant protein — coagulation factor VIII. A comprehensive analysis of the functional activity of vWF is defined for many lymphoproliferative and myeloproliferative diseases and is taken into account when prescribing treatment in these patients. Despite the available scales for assessing the risk of bleeding — IMPROVE, ATRIA, HAS-BLED, HEMORR2HAGES, etc., almost all of them are developed for elderly patients or those taking direct oral anticoagulants or warfarin. This paper presents a review of literature data on the frequency and main mechanisms of hemorrhagic syndrome in patients with AML, evaluation of the effectiveness of platelet transfusions in hematological patients according to the latest data and possible additional mechanisms of bleeding in patients with AML.

Key words: acute myeloid leukemia; AML; bleeding; prevention of bleeding; von Willebrand factor; von Willebrand factor antigen (vWF:Ag); ristocetin cofactor activity (vWF:RCo).

Адреса:

Ступакова Зінаїда Володимирівна
02000, м. Київ, проспект Перемоги 119/121,
E-mail: dochemzs@gmail.com

Correspondence:

Stupakova Zinaida
119/121 Peremohy avenue, Kyiv, 02000
E-mail: dochemzs@gmail.com