

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.15

ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ

Е.А. ГРАНКИНА
Ю.В. ШАТОХИН

*Ростовский государственный
медицинский университет*

e-mail: grank-elena@mail.ru

Целью нашего исследования было изучить особенности системы гемостаза больных хроническим миелолейкозом, получающих терапию иматинибом. Выявлены снижение уровня тромбоцитов в сочетании с нормальными показателями времени кровотечения по Дюке, агрегации тромбоцитов и снижение индекса ретракции кровяного сгустка. Изменений со стороны плазменного звена гемостаза не выявлено. У больных хроническим миелолейкозом описаны признаки хронического ДВС-синдрома в стадии компенсации. Влияния иматиниба на показатели системы гемостаза не доказано.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниб, гемостаз.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является заболеванием кроветворной ткани, характеризующимся появлением в стволовой кроветворной клетке реципрокной транслокации $t(9;22)(q34;q11.2)$, следствием чего является образование слитного гена *BCR-ABL*. Указанная хромосомная поломка приводит к выработке патологического белка p210, являющегося онкопротеином и обладающего повышенной тирозинкиназной активностью. Появление и широкое использование в клинической практике специфических лекарственных препаратов таргетной терапии – специфических ингибиторов *BCR-ABL* тирозинкиназы, целенаправленно блокирующих повышенную пролиферативную активность лейкозных клеток, позволило достигать максимальную элиминацию лейкозного клона и коренным образом менять прогноз хронического миелолейкоза у большинства больных. Основным ингибитором тирозинкиназ, используемым в первой линии терапии больных ХМЛ, у нас в стране является иматиниб [2].

Одной из серьезных проблем, наблюдающихся у больных ХМЛ, является развитие сосудисто-тромбоцитарных и коагуляционных нарушений, механизмы которых до конца не изучены. Окончательно не определена роль лекарственной терапии, в частности иматиниба, в развитии этих нарушений.

Цель исследования. В нашей работе проводилось исследование системы гемостаза у больных ХМЛ, получающих терапию иматинибом; анализ влияния иматиниба на показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза.

Материалы и методы. В исследование было включено 36 пациентов, наблюдавшихся в гематологическом отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета с марта 2009 по апрель 2012 года. Группу обследуемых составили 17 мужчин и 19 женщин в возрасте от 23 до 85 лет (медиана возраста – 58 лет). У всех пациентов диагноз ХМЛ был подтвержден цитогенетическим исследованием клеток костного мозга (обнаружение транслокации $t(9;22)(q34;q11.2)$) и/или молекулярно-генетическим методом (обнаружение слитного гена *BCR-ABL* в клетках костного мозга или крови). Все обследуемые получали иматиниб в дозе от 400 до 800 мг. Медиана продолжительности приема иматиниба составила 18 мес. С целью изучения влияния некоторых фармакокинетических параметров на показатели системы гемостаза на фоне терапии иматинибом проводили определение концентрации препарата в плазме крови методом высокоэффективной



жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии. В работе определяли остаточную концентрацию иматиниба через 24 часа после последнего приема.

С целью характеристики сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при ХМЛ всем больным проводились: подсчет уровня тромбоцитов, определение времени агрегации тромбоцитов (проба с универсальным индуктором агрегации), длительность кровотечения по Дюке, индекс ретракции кровяного сгустка. Содержание тромбоцитов оценивалось светооптическим методом в фазово-контрастном микроскопе. Для оценки плазменного звена гемостаза у больных ХМЛ использовались следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, фибриноген, тромбиновое время, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), D-димер, антитромбин III [1, 3, 4].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Excel, Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Были применены непараметрические методы статистической обработки. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (С25–С75). Проведена ранговая корреляция по Спирмену. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Полученные показатели сравнивались с таковыми в контрольной группе. В качестве контроля было взято 15 человек в возрасте от 18 до 65 лет, у которых не было выявлено первичных заболеваний кроветворной системы.

Результаты и обсуждение. Характеристика основных показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза у больных ХМЛ, получающих иматиниб, и их сравнение с контрольной группой приведена в табл. 1.

Таблица 1

Показатели гемостаза больных ХМЛ, получающих терапию иматинибом

Показатели гемостаза	Контрольная группа (n= 15)	Больные ХМЛ, получающие терапию иматинибом (n= 36)	U-критерий Манна-Уитни
Тромбоциты, [$10^9/л$] *	238 (215,5-261,5)	181,5 (109,5-244,25)	163
Длительность кровотечения по Дюке, [сек]	180 (163-208,5)	238 (165,5-252,75)	251,5
Время агрегации тромбоцитов [сек]	16 (15-17,5)	16 (15-17,25)	261,5
Индекс ретракции кровяного сгустка *	0,37 (0,315-0,42)	0,29 (0,25-0,34)	130
АЧТВ [сек]	29 (26,5-32,5)	29 (26-36,5)	236
Протромбиновое время [сек]	14 (14-15)	15 (14-16)	222,5
МНО	1,17 (1,09-1,24)	1,12 (1,06-1,16)	212,5
Фибриноген [г/л]	3,2 (2,84-3,8)	3,55 (2,86-4,71)	211,5
Тромбиновое время [сек]	15 (14-16,5)	15 (14-17)	246,5
Антитромбин III [%]	100 (96-105)	98,5 (88-105,25)	230
D-димер [нг/мл] *	148 (104,5-200,5)	230 (184,25-285)	129
РФМК [мг%] *	0 (0-2,3)	3,6 (0-4,65)	182

*достоверные различия между показателями в контрольной группе и группе обследуемых больных, $p \leq 0,05$.
U-крит=189 (при $p \leq 0,05$)

У больных ХМЛ, получающих терапию иматинибом, было отмечено снижение уровня тромбоцитов ($181,5 (109,5-244,25) \cdot 10^9/л$; $U=163$). При этом длительность времени кровотечения по Дюке и времени агрегации тромбоцитов не отличались от нормальных значений. Оба показателя коррелировали с уровнем тромбоцитов в периферической крови ($r=-0,905$ и $r=-0,878$ соответственно). Длительность кровотечения по Дюке также коррелировала с показателями времени агрегации тромбоцитов ($r = +0,843$), индекса ретракции кровяного сгустка ($r = -0,653$). Возможно, имеет место компенсаторная реакция в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов (что объясняет нормальные показатели времени кровотечения по Дюке и времени агрегации тромбоцитов) на фоне имеющейся тенденции к тромбоцитопении. Обращало на себя внимание умеренное снижение индекса ретракции кровяного сгустка ($0,29 (0,25-0,34)$; $U=130$), что коррелировало с выраженностью тромбоцитопении ($r = +0,584$).

Значимых отклонений показателей АЧТВ, протромбинового времени, МНО, тромбинового времени, антитромбина III в данной группе больных ХМЛ от нормальных значений не было зарегистрировано.

Отмечалось повышение уровня РФМК ($3,6 (0-4,65)$ мг%; $U=182$) и D-димеров ($230 (184,25-285)$ нг/мл; $U=129$) по сравнению с нормальными показателями. Наиболее варибельным показателем было значение D-димера, которое колебалось от 41 до 843 нг/мл (Me 230 нг/мл). При этом уровень фибриногена достоверно значимо не отличался от нормы ($3,55 (2,86-4,71)$ г/л;



U=211,5). Несмотря на это, наблюдалась умеренная прямая корреляционная связь между уровнем фибриногена и РФМК ($r = +0,475$).

Учитывая тенденцию к повышению уровня РФМК и D-димера на фоне нормальных показателей фибриногена и антитромбина III, можно предположить о наличии у данной группы больных ХМЛ хронического ДВС-синдрома в стадии компенсации. При анализе не получено достоверно значимых корреляций между уровнем тромбоцитов и показателями РФМК ($r=0,131$), D-димера ($r=0,159$) и антитромбина III ($r=-0,029$), что может косвенно свидетельствовать о том, что наличие хронического ДВС-синдрома существенно не влияет на уровень тромбоцитов.

Полученные данные о времени кровотечения и ретракции кровяного сгустка свидетельствуют об отсутствии формирования вторичной тромбоцитопатии на фоне хронического ДВС-синдрома. Так как это коррелировало с достижением клинико-гематологической ремиссии заболевания, можно предположить, что отсутствие тромбоцитопатии обусловлено гиперпродукцией молодых функционирующих клеток на фоне регрессии лейкозной популяции клеток.

При проведении корреляционного анализа для оценки влияния иматиниба на показатели плазменного звена гемостаза выявлена только обратная корреляционная связь между показателями концентрации иматиниба и АЧТВ ($r=-0,375$). Однако, нельзя однозначно говорить о влиянии иматиниба на 1 фазу свертывания крови и недостаточности внешнего пути свертывания крови. Вероятнее всего, эти нарушения обусловлены самим заболеванием, но не медикаментозной терапией. Это подтверждает наличие прямой корреляционной связи между уровнем лейкоцитов и тромбоцитов ($r = +0,454$).

Проведенные исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. У больных ХМЛ было выявлено снижение уровня тромбоцитов. Несмотря на имеющиеся количественные нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза у больных ХМЛ наблюдались нормальные показатели времени агрегации тромбоцитов и времени кровотечения по Дюке и снижение индекса ретракции кровяного сгустка.

2. Достоверно значимых отклонений от нормы показателей АЧТВ, протромбинового времени, МНО, тромбинового времени, антитромбина III не наблюдалось.

3. Отмечалось повышение показателей РФМК и D-димера в сочетании с нормальным уровнем антитромбина III, что позволяет говорить о компенсированном течении хронического ДВС-синдрома. Уровень фибриногена при этом не был повышен.

4. Выявленная тенденция к снижению уровня тромбоцитов не является тромбоцитопенией потребления на фоне хронического ДВС-синдрома, о чем свидетельствует отсутствие достоверно значимых корреляций между количеством тромбоцитов в периферической крови и показателями РФМК, фибриногеном, D-димера.

5. Влияние иматиниба на показатели активности тромбоцитов и коагуляционное звено гемостаза не выявлено.

Литература

1. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М., 2001. – 305 с.
2. Волкова, М.А. Клиническая онкогематология / М.А. Волкова. – М.: Медицина, 2007. – 1119 с.
3. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза./ В.В. Долгов, П.В. Свиринов // М., 2005. – 107 с.
4. Момот, А.П. Патология гемостаза принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб., 2006. – 138 с.

CHARACTERISTIC OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA DURING IMATINIB MESYLATE TREATMENT

E.A. GRANKINA
Y.V. SHATOKHIN

*Rostov State
Medical University*

e-mail: grank-elena@mail.ru

The aim of the study was to analyze features of hemostasis in patients with chronic myeloid leukemia during imatinib mesylate treatment. Thrombocytopenia accompanied with normal bleeding time of Duke and platelet aggregation and decreased clot retraction time were detected. Coagulation function was intact. Signs of chronic disseminated intravascular coagulation were described. Imatinib's effects on hemostatic profile was not proven.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, hemostasis.