



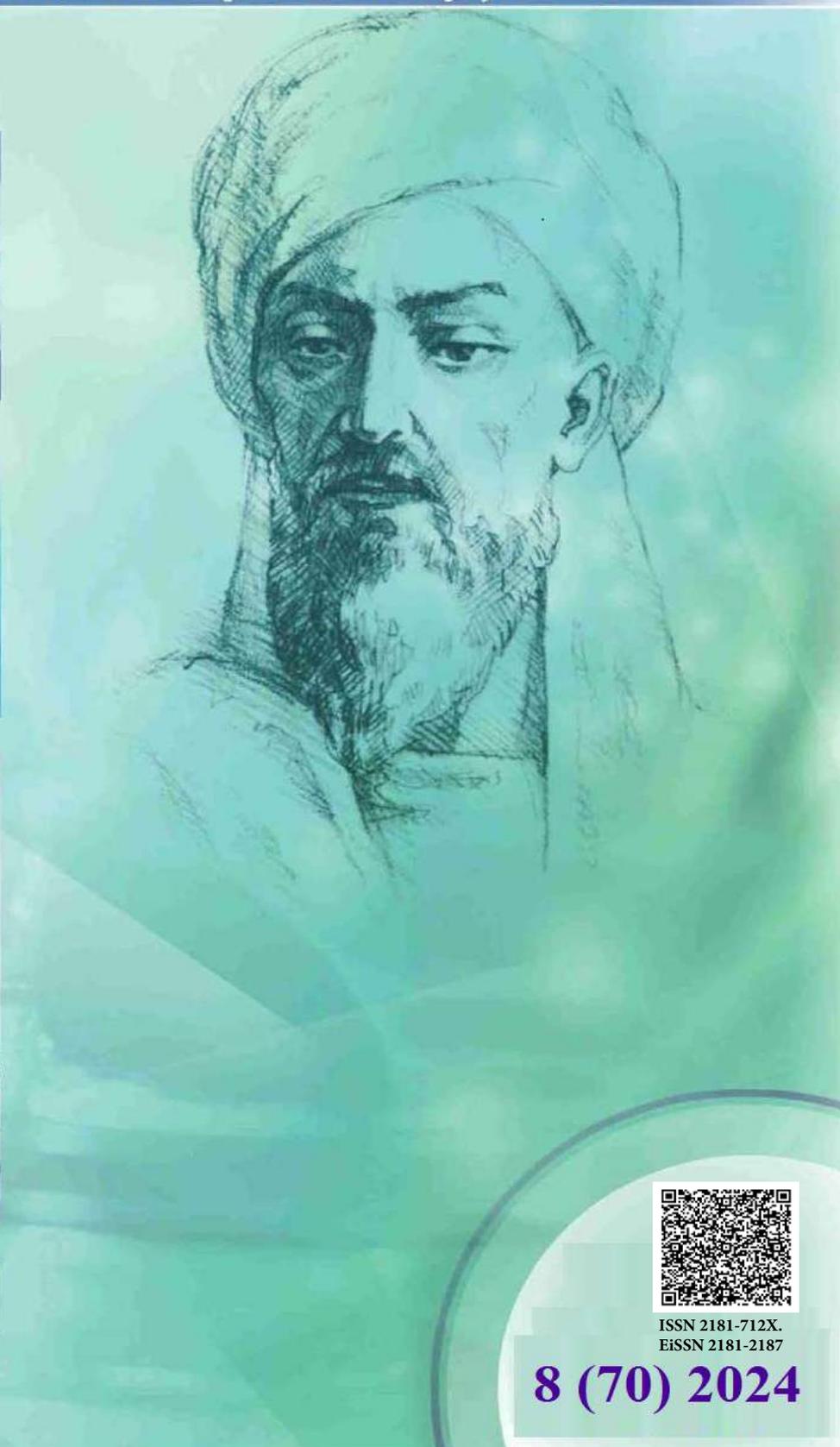
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

8 (70) 2024

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

8 (70)

2024

август

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.07.2024, Accepted: 02.08.2024, Published: 10.08.2024

УДК 616.4:616-006.4:616-005

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ХАРАКТЕРИСТИКА ЕЕ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ (ХМПН)

Ассесорова Ю.Ю., <http://orcid.org/0000-0003-2345-100X>

Самарина К.С., <http://orcid.org/0000-0001-9046-851X>

Республиканский специализированный научно-практический медицинский гематологический центр, Узбекистан г. Ташкент, Чиланзарский район, дом 17
tel: +998 (78) 113 66 62 Email: rigiatm@exat.uz

✓ Резюме

Обзорная статья знакомит с современными представлениями о механизмах активации тромбообразования и антитромботических процессах, происходящих при работе системы гемостаза, с распространенностью, патогенезом, последствиями и аспектами лечения тромбофилических состояний у больных Rh-отрицательными и Rh-положительными хроническими миелопролиферативными неоплазиями. Данные, приведенные в обзоре, являются результатом анализа и обобщения результатов мировых исследований. Знание основ системы гемостаза и понимание функционального назначения факторов, приводящих в действие его коагуляционный и противосвертывающий механизмы, будет иметь клиническое значение, поскольку одной из целей лечения ХМПН является снижение риска тромбозов. Современные концепции терапии Rh-положительных и Rh-отрицательных ХМПН должны надлежащим образом учитывать факторы риска, связанные с нарушениями в системе гемостаза.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные неоплазии, хронический миелоидный лейкоз, гемостаз, тромбофилия.

THE HEMOSTASIS SYSTEM AND CHARACTERISTICS OF ITS DISORDERS IN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Assesorova Yu. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2345-100X>

Samarina K.S., <http://orcid.org/0000-0001-9046-851X>

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Hematology Center, Uzbekistan Tashkent, Chilanzar district, house 17 tel: +998 (78) 113 66 62 Email: rigiatm@exat.uz

✓ Resume

The review article introduces modern ideas about the mechanisms of activation of thrombus formation and antithrombotic processes occurring during the operation of the hemostasis system, the prevalence, pathogenesis, consequences and aspects of the treatment of thrombophilic conditions in patients with Ph-negative and Ph-positive myeloproliferative neoplasms (MPNs). The data presented in the review are the result of analysis and generalization of the results of global research. Knowledge of the basics of the hemostasis system and understanding of the functional purpose of the factors that activate its coagulation and anticoagulation mechanisms will be of clinical importance, since one of the goals of treatment of MPNs is to reduce the risk of thrombosis. Modern concepts of therapy for Ph-positive and Ph-negative MPNs must properly take into account risk factors associated with disorders in the hemostasis system.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, chronic myeloid leukemia, hemostasis, thrombophilia.

SURUNKALI MIYELOPROLIFERATIV NEOPLAZIYALAR (SMPN) BILAN XASTALANGAN BEMORLARDA GEMOSTAZ TIZIMI VA UNING BUZILISH XARAKTERISTIKASI

Assesorova Yu. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2345-100X>

Samarina K.S., <http://orcid.org/0000-0001-9046-851X>

Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy tibbiy gematologiya markazi, O'zbekiston, Toshkent sh., Chilonzor tumani, 17-uy tel: +998 (78) 113 66 62 Elektron pochta: rigiatm@exat.uz

✓ Rezyume

Yshbu adabiyotlar sharxi tavsiflangan maqola, Ph-manfiy va Ph-musbat surunkali miyeloproliferativ neoplaziyalar (SMPN) bemorlarda gemostaz tizimi ishlashida sodir bo'ladigan tromb hosil bo'lish va tromb hosil bo'lishiga qarshi jarayonlar faolligining mexanizmi, tarqalishi, patogenezi, trombofilik holatlarda davolash yo'nalishlari va oqibatlari to'g'risida zamonaviy ta'surotlar bilan tanishtiradi. Sharxda keltirilgan ma'lumotlar, jaxon tadqiqotchilari natijalarini yig'ib, ularni tahlil qilganlik natijasi bo'lib hisoblanadi. Gemostaz tizimi asoslarini bilish, shuningdek uning koagulatsion va qon ivishiga qarshi mexanizmini faoliyatga keltiruvchi omillarning funksional vazifasini tushunish klinik ahamiyatga ega bo'ladi, chunki SMPNni davolashdagi maqsadlardan biri bo'lib tromboz xavfini kamaytirish hisoblanadi. Ph-manfiy va Ph-musbat SMPNning zamonaviy konsepsiyasi, gemostaz tizimi buzilishlari bilan bog'liq xavf omillarini kerakli tarzda xisibga olinishi zarur.

Kalit so'zlar: surunkali miyeloproliferativ neoplaziyalar, surunkali miyeloid leykoz, gemostaz, trombofiliya.

Актуальность

Хронические миелопролиферативные неоплазии (ХМПН, *англ. Myeloproliferative neoplasms, MPNs*) представляют собой заболевания с клональными нарушениями пролиферации в одной и более линиях кроветворения с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождающиеся изменением показателей периферической крови [34]. В соответствии с 5-м изданием Классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ [2,12] к основным подтипам ХМПН относят 8 нозологических форм: хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, а также миелопролиферативное новообразование, не указанное иначе. В основе современной классификации ХМПН лежит многоуровневая спецификация опухоли, включающая клинические, патоморфологические и генетические характеристики [28].

ХМЛ обычно характеризуется наличием патогномоничной транслокации t(9;22)(q34;q11.2), которая детектируется по наличию Ph-хромосомы в кариотипе лейкозных клеток больных, слитного флуоресцентного сигнала *BCR::ABL1* при флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) или транскрипта *BCR::ABL1* при ПЦР. Драйверными генетическими изменениями Ph/*BCR::ABL1*-негативных ХМПН являются мутация *JAK2*(V617F), делеция с.1092_1143del52bp или инсерция с.1154_1155insTTGTC в гене *CALR*, мутация p.W515L/K в гене *MPL*, а также реже встречаемые варианты мутаций генов *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *CBL*, *KRAS*, *NRAS*, *STAG2*, *TP53* [12, 29, 37].

Благодаря широкому введению в практику лечения ХМПН ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) удалось значительно повысить выживаемость больных и качество их жизни. Однако, несмотря на успехи таргетной терапии, у части пациентов наблюдаются различные осложнения, самыми серьезными из которых и занимающими одно из основных мест в структуре летальности больных являются тромбогеморрагические осложнения [30, 40].

Целью данного обзора является изложение современных представлений об основах системы гемостаза, ее функциональных факторах и оценка состояния проблемы, связанной с нарушениями гемостаза при ХМПН.

Структура системы гемостаза, функциональное назначение и взаимодействие ее основных факторов

Правильная диагностика, лечение и профилактика последствий, которые могут возникнуть при нарушениях свертываемости крови, требует знания основ гемостаза и изучение факторов, способных привести к нарушениям коагуляции. Гемостаз – это биологическая система, которая обеспечивает сохранение жидкого состояния крови для нормального кровоснабжения органов, осуществляет остановку кровотечения и препятствует потере крови при нарушении целостности сосудистого русла, а также участвует в сохранении необходимого объема циркулирующей крови [39].

Система гемостаза представляет собой многокомпонентную систему, включающую различные способы активации тромбообразования, сопряженные с одновременной активацией

антитромботических механизмов. По причине изохронического протекания системных процессов гемостаз условно делят на первичный или сосудисто-тромбоцитарный – с участием кровеносных сосудов и тромбоцитов, вторичный, или коагуляционный – с участием плазменных факторов свертывания и фибринолиз – процесс растворение тромба [33].

В физиологических условиях сосудисто-тромбоцитарное (первичное) звено гемостаза осуществляет процесс остановки кровотечения, реализация которого обеспечивается спазмом сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов с образованием так называемого белого тромбоцитарного (временного) тромба, и коагуляционным (вторичным) звеном гемостаза, протекающим с использованием многочисленных плазменных факторов свертывания крови (Табл.1), и обеспечивающим плотную закупорку поврежденных сосудов фибриновым тромбом (красным кровяным сгустком) [33,35].

Табл. 1

Плазменные факторы свертывания крови

Фактор свертывания		Функции
I	Фибриноген	Предшественник фибрина
II	Протромбин	Предшественник тромбина
III	Тканевый тромбопластин	Активация X фактора по внешнему (тканевому пути активации)
IV	Ионы кальция (Ca^{2+})	Потенцируют большинство факторов свертывания крови
V	Проакцелерин	В активном состоянии – компонент протромбиназы, обеспечивающей превращение протромбина в тромбин
VI	Акцелерин	Исключен из употребления
VII	Проконвертин	Активирует X фактор
VIII	Антигемофильный глобулин А	Участвует в активации IX фактора
IX	Фактор Кристмаса, антигемофильный глобулин В	Участвует в активации XI фактора
X	Фактор Стюарта-Прауэра	В активном состоянии является главным компонентом протромбиназного комплекса
XI	Плазменный предшественник тромбопластина	Участвует в активации X фактора
XII	Контактный фактор Хагемана	Запускает процесс свертывания крови при ее контакте с чужеродной поверхностью
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	Переводит нестабильный фибрин в стабильный
XIV	Флетчера (прекалликреин)	Участвует в активации фактора XII и образовании калликреина
XV	Фитцджеральда (кининоген)	Участвует в образовании кинина и активации фактора XI

Согласно каскадной модели гемостаза, коагуляционный процесс, способствующий превращению нестабильного тромбоцитарного сгустка в плотный фибриновый тромб, может осуществляться по внутреннему пути, активируемому компонентами, которые можно обнаружить во внутрисосудистом пространстве, по внешнему пути, запускаемому элементами, в норме отсутствующими во внутрисосудистом пространстве, а также по общему пути коагуляции, который объединяет внешний и внутренний пути [38].

Для активации внешнего пути свертывания требуется тканевой фактор (TF), расположенный в субэндотелиальном слое кровеносных сосудов. Возможность взаимодействия субэндотелиального слоя с кровью возникает только при травматизации стенки сосуда. Данный путь инициируется при контакте VII фактора с TF, что приводит к активации данного фактора и образованию комплекса VIIa-TF, который способен активировать IX и X факторы. В свою очередь, Ха-фактор вместе с Va образуют протеолитический комплекс, участвующий в реакции

превращения протромбина в тромбин, что приводит к образованию фибринового сгустка. Внутренний путь активируется при контакте XII фактора с коллагеном, что инициирует активацию данного фактора и образование белковых комплексов, включающих в себя калликреин и высокомолекулярный кининоген (белок, участвующий в активации XII фактора). Далее друг за другом активируются XI, а затем IX факторы свертывания. Активированный IX фактор способен образовывать комплекс с VIII фактором, что в дальнейшем способствует активации фактора X. Общий путь протекает посредством образования протромбиназного комплекса (состоящего из факторов Xa, Va, кальция и фосфолипидов), осуществляющего частичный протеолиз протромбина (II фактор), тем самым превращая его в тромбин. В последующем под действием тромбина происходит трансформация фибриногена в фибрин [36, 38].

Для объяснения механизмов возникновения патологий системы свертывания, когда речь заходит о коагуляции *in vivo*, была предложена клеточная теория, которая описывает системные взаимосвязанные процессы гемостаза как стадии инициации, амплификации, пропации и терминации. Стадия инициации, происходящая при травматизации сосудистой стенки, включает: 1) связывание тканевого фактора (TF) и фактора VII, 2) активацию IX и X факторов, 3) образование тромбина. Амплификация происходит непосредственно на поверхности тромбоцитов и включает в себя следующие процессы: 1) активацию тромбоцитов, 2) активацию факторов V, VIII и XI, 3) образование теназы – комплекса фактора VIIIa с IXa-фактором, 4) образование протромбиназы и тромбина. Стадия пропации включает в себя 2 этапа: 1) образование фибрина, 2) образование XIIIa-фактора и фибринового сгустка. В результате процессов, происходящих на стадии пропации, происходит активация IX фактора (под влиянием XIa-фактора) и дальнейшее образование теназного комплекса, что приводит к образованию новых порций протромбиназы, частичному протеолизу протромбина и образованию нового тромбина [36, 38].

В стадии терминации участвуют функциональные элементы противосвертывающей системы: антитромбин III, ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), протеин C, протеин S. TFPI, кроме Xa-фактора, способен связываться с VIIa и TF, образуя комплекс, способный инактивировать ранее активированные факторы свертывания и, таким образом, ограничивать коагуляцию. Протеин C, активированный комплексом тромбин-тромбомодулин, вместе с протеином S, способны инактивировать факторы Va и VIIIa, а антитромбин III образует комплекс с тромбином. Кроме основных антикоагулянтов участие в работе противосвертывающей системы принимают антитромбопластины, гепарин, «контактные ингибиторы» (фосфолипидный, плацентарный), ингибитор комплемента-I, ингибиторы полимеризации фибрин-мономеров. Запуск противосвертывающей системы происходит параллельно активизации свертывающей системы, при этом антикоагулянты блокируют лишь активные формы плазменных факторов крови. Физиологическая роль противосвертывающей системы заключается в ограничении процесса тромбообразования: факторы антикоагуляционной системы контролируют процессы свертывания, препятствуя аномальной тромботизации в зоне здоровых тканей [33, 36, 38].

Фибриновый сгусток, образовавшийся в результате остановки кровотечения, в дальнейшем подвергается ретракции и лизису под влиянием ферментов фибринолитической системы крови, которая включает ряд компонентов: пламиноген, плазмин, активаторы фибринолиза, ингибиторы фибринолиза. Растворение фибрина способствует восстановлению нормального кровотока. Необходимо отметить, что в норме в организме постоянно происходит процесс тромбообразования, что связано с разрушением тромбоцитов и других клеток, выделением тромбоцитарных факторов и наличием обломков фосфолипидных мембран, выступающих в качестве центров формирования микротромбов. Количество образующегося при этом фибрина контролируется системой фибринолиза. Система фибринолиза оказывает строго локальное воздействие: ее компоненты адсорбируются на фибриновых нитях и приводят к образованию продуктов деградации фибрина, выполняющих роль вторичных антикоагулянтов. Однако избыток продуктов фибринолиза может существенно тормозить процесс коагуляции, нарушать образование фибрина и приводить к неконтролируемому кровотечению [33].

Нарушения гемостаза у больных Ph-отрицательными ХМПН

Последствия нарушений системы гемостаза, проявляющиеся в виде тромбозов или кровотечений, являются наиболее типичными осложнениями ХМПН, которые встречаются у 13-40% пациентов и могут быть одним из начальных симптомов, которые в конечном итоге приводят к диагностике гемобластоза [6, 18]. Тромботические осложнения представляют особо важную клиническую проблему из-за их высокой частоты, сложности лечения и связанной с ними смертности. В частности, при ИП примерно у трети пациентов развиваются тромботические осложнения и повышается риск ранней смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией, что составляет 45% всех случаев смерти [18]. При этом артериальные тромбозы встречается чаще, чем венозные. Кроме того, сообщается о региональных и этнических различиях в частоте тромбозов в данной категории больных [20].

Значительная часть тромботических осложнений возникает до или во время постановки диагноза ХМПН [22]. Общая распространенность тромбозов при диагностике ХМПН составляет 20%, хотя распространенность по данным отдельных исследований варьирует от 9,5% до 38,6% [18]. Появление тромбоза определяет высокую степень риска при ХМПН, поскольку влияет на начало или оптимизацию циторедуктивного лечения и диктует необходимость проведения антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии в качестве вторичной профилактики.

Тромботические осложнения могут проявляться инсульт/транзиторными ишемическими атаками, венозно-артериальными окклюзиями сетчатки, нарушениями проходимости коронарных артерий, эмболией легочной артерии, тромбозом печеночной или воротной вены, тромбозами глубоких вен, эритромелалгиями. При этом связанными с пациентом факторами риска являются возраст >60 лет, тромбозы в анамнезе, число тромбоцитов $\geq 1500 \times 10^9/\text{л}$, повышенная масса тела, наличие сердечно-сосудистых факторов риска (курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия), наличие тромбофилических факторов риска (мутация фактора V (Лейденская), антифосфолипидные антитела) [3, 34, 40]. Специфическим фактором риска тромбозов при ХМПН считается наличие мутации *JAK2(V617F)* или другого маркера клональности. Некоторыми исследованиями показано существование обратной корреляционной связи между уровнем аллельной нагрузки *JAK2(V617F)* и активностью естественных антикоагулянтов, что, как предполагается, может служить одним из механизмов, определяющих потенциальную ассоциацию мутации *JAK2(V617F)* с повышенным тромботическим риском [3, 32], тогда как мутации *MPL* и *CALR* не считают связанными с повышенным риском тромбоза [11].

Предполагается, что патогенез приобретенной тромбофилии у больных ХМПН имеет многофакторную природу и реализуется двумя основными механизмами. Один из них связан с аномалиями тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, возникающими в результате клональной пролиферации гемопоэтических клеток. Эти аномальные клетки инициируют свертывание крови чаще, чем нормальные, что приводит к хронической активации каскада процессов свертывания [18]. Развитие протромботического сценария при ХМПН связывают с выбросом в кровь повышенных уровней микрочастиц прокоагулянта тромбоцитами и увеличением общего образования тромбина вследствие приобретенной резистентности к активированному протеину С [3]. Лейкоциты, преимущественно нейтрофилы, влияют на процесс тромбообразования при взаимодействии с другими форменными элементами крови посредством активированных мембранных молекул адгезии. Активированные нейтрофилы также вызывают функциональные изменения эндотелия путем влияния на протромботические факторы. Показано, что у пациентов с ИП уровень лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$ связан с более высоким риском тромботических осложнений, чем при числе лейкоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ [3, 11]. Другой предполагаемый механизм запускается благодаря развитию при ХМПН хронического воспалительного состояния. Исследования показали, что воспалительные цитокины могут перекрестно активировать факторы свертывания крови и ингибировать фибринолитический путь. Кроме того, известно, что эти цитокины, как и активные формы кислорода оказывают негативное воздействие на эндотелиальные клетки, что приводит к повреждению сосудов. И то, и другое может служить факторами повышенной склонности к свертыванию крови при ХМПН [18, 25]. Также установлено, что с тромботическими осложнениями в значительной степени связаны антифосфолипидные антитела [6].

У небольшой доли больных ХМПН клиническими проявлениями нарушений гемостаза могут быть кровотечения. Патогенез геморрагических осложнений, развивающихся при ХМПН, вероятно, также многофакторный, но считается, что наиболее вероятной причиной их возникновения является приобретенная болезнь Виллебранда, вызванная активным связыванием фактора Виллебранда с аномальными тромбоцитами, а также его повышенным протеолизом [1]. Другие возможные причины, способствующие развитию кровотечений, включают тромбоцитопению из-за недостаточности костного мозга, связанной с прогрессией заболевания, и вторичные дефекты гемостаза из-за нарушения функции печени вследствие фиброза и экстремедуллярного кроветворения [18].

Патогенез нарушений гемостаза у больных ХМПН носит сложный характер, поскольку помимо тромбогеморрагических осложнений вследствие самого заболевания, на процессы свертывания крови и фибринолиза влияют агрессивность применяемой терапии, наличие большого количества сопутствующих осложнений, а также необходимость многочисленных инвазивных манипуляций, что вносит существенный вклад в риск развития тромбозов и кровотечений [31].

Нарушения гемостаза у больных ХМЛ

ХМПН, патогенетической причиной возникновения которого является реципрокная транслокация $t(9;22)(q34;q11.2)$ с образованием слитного гена $BCR::ABL1$, отличается от Ph-негативных ХМПН спленомегалией и выраженным лейкоцитозом, возникающими в результате расширения миелоидного клеточного компартмента с присутствием в периферической крови всего спектра гранулопоэза, базофилии и эозинофилии [16]. У подавляющего большинства больных ХМЛ $BCR::ABL1$ может быть обнаружен и в мегакариоцитах, что, как предполагают, может способствовать тромбоцитозу. Тромбоцитоз, определяемый как количество тромбоцитов $>500 \times 10^9/\text{л}$ (хотя в отдельных случаях оно может превышать $1000 \times 10^9/\text{л}$), наблюдается у 30-50% пациентов с ХМЛ [13]. При этом у детей с ХМЛ выраженный тромбоцитоз ($>1000 \times 10^9/\text{л}$) наблюдается в 16-17% случаев, что в три раза превышает показатели взрослых пациентов [13, 21]. Некоторые прогностические системы оценки ХМЛ (например, Sokal, Hasford или EURO scores) рассматривают тромбоцитоз как неблагоприятный фактор риска, который указывает на более агрессивное течение заболевания [17, 23]. Однако тромботические осложнения, как и кровотечения при ХМЛ с высоким тромбоцитозом встречаются достаточно редко. Сообщается, что даже при выраженном тромбоцитозе ($>1000 \times 10^9/\text{л}$) частота тромботических осложнений у больных ХМЛ составляет от 1% до 10% [13,14,21]. Следует подчеркнуть, что на момент постановки диагноза данные о нарушениях гемостаза у взрослых пациентов с количеством тромбоцитов $>1000 \times 10^9/\text{л}$ обычно включают сумму тромботических и геморрагических осложнений, в то время как при ХМЛ у детей отмечаются только геморрагические проявления [13]. Тем не менее, несмотря на редкие случаи тромботических осложнений, связанных с тромбоцитозом, значительное увеличение количества тромбоцитов при ХМЛ может потенцировать ряд клинических проявлений и увеличивать смертность [26].

Открытие первого ИТК иматиниба привело к революции в лечении ХМЛ, обеспечив у многих пациентов сильные и долговременные молекулярные реакции и улучшив выживаемость больных, приблизив ее к показателям общей популяции [8]. Однако вскоре возникла проблема непереносимости и резистентности к иматинибу, что привело к разработке препаратов ИТК следующих поколений – дазатиниба, нилотиниба и босутиниба, которые позволили достигать более глубокой молекулярной ремиссии, что является важным критерием для прекращения лечения [4, 10], а также к разработке понатиниба, который оказался эффективен при мутации $BCR::ABL1(T315I)$, придающей устойчивость ко всем другим ИТК [8].

Несмотря на высокую эффективность лечения ХМЛ в хронической фазе, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб повышают риск неблагоприятных сосудистых событий, в частности риск артериального тромбоза, связанного с инфарктом миокарда, инсультом и заболеваниями периферических артерий [7,8]. При этом каждый вид ИТК обладает различным клиническим профилем поражений сосудистой системы, что указывает на различные механизмы патогенеза. Наиболее частыми нежелательными сосудистыми явлениями, связанными с приемом дазатиниба, являются плевральный выпот и легочная артериальная гипертензия [5], в то время

как артериальный тромбоз встречается реже [19, 24]. Нилотиниб вызывает гипергликемию и гиперхолестеринемию в дополнение к артериальному тромбозу [8], в то время как понатиниб ассоциирован с самым высоким риском артериальных тромбозов [9]. При этом понатиниб связывают с быстрым развитием сосудистых осложнений (среднее время до развития: 8,5-14,1 месяца) по сравнению с нилотинибом (среднее время до развития: 19,0-47,0 месяцев) [8,15].

В связи с широким внедрением в протоколы лечения ХМЛ ИТК новых поколений долгосрочная безопасность препаратов таргетной терапии представляет особый интерес. Однако на сегодняшний день механизмы, лежащие в основе нарушений гемостаза, связанных с ХМПН, и, в частности, с ХМЛ, а также с действием препаратов таргетной терапии, полностью не изучены. Понимание патофизиологии неблагоприятных сосудистых событий, вызванных приемом дазатиниба, нилотиниба, понатиниба и других перспективных ИТК, может помочь определить подходящие меры по минимизации риска при лечении ХМЛ.

Профилактика и лечение тромботических осложнений

Больные ХМПН, у которых отмечался хотя бы один эпизод тромбоза, имеют повышенный риск его повторного возникновения. Поэтому профилактика с применением антитромботического лечения должна быть частью терапии ХМПН даже в тех случаях, если у пациента изначально не наблюдались признаки тромбофилии.

Хотя в настоящее время необходимость проведения антиагрегантной терапии у больных с низким риском развития тромбозов подвергается сомнению [27], предполагается, что терапия и снижение числа тромбоцитов уменьшают риск тромбозов при ХМПН. Профилактика тромбообразования с помощью антиагрегантов (препаратов ацетилсалициловой кислоты) показана всем больным МПЗ. Перспективным для уменьшения риска тромбозов является использование ингибиторов JAK, в частности руксолитиниба, снижающего число лейкоцитов и тромбоцитов с одновременным снижением аллельной нагрузки JAK2(V617F). Вторичная профилактика, проводимая после уже случившегося тромбоза, должна сводиться к нормализации показателей крови, показателей системы свертывания и назначению по показаниям прямых и непрямых антикоагулянтов под контролем системы свертывания [34].

Заключение

Поскольку одной из целей лечения ХМПН является снижение риска тромбоза без опасности увеличить риск кровотечения, знание основ системы гемостаза и понимание функционального назначения факторов, приводящих в действие ее коагуляционный и противосвертывающий механизмы, будет иметь клиническое значение для врачей, которым необходимо сбалансировать риск между этими двумя противоположными осложнениями. Текущий систематический обзор был проведен с целью лучшего понимания структуры и работы системы гемостаза, распространенности и характеристики ее нарушений у больных ХМПН путем анализа данных доступных исследований и обобщения их результатов. Современные концепции терапии Ph-положительных и Ph-отрицательных ХМПН должны надлежащим образом учитывать факторы риска, связанные с нарушениями в системе гемостаза, однако прежде чем можно будет дать окончательные рекомендации, необходимы дальнейшие исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Appelmann I, Kreher S, Parmentier S, et al. Diagnosis, prevention, and management of bleeding episodes in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: recommendations by the hemostasis working Party of the German Society of hematology and medical oncology (DGHO) and the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH) // *Ann Hematol.* 2016;95(5):707-718. doi: 10.1007/s00277-016-2621-2.
2. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850.
3. Barranco-Lampón G, Martínez-Castro R, Arana-Luna L, et al. Thrombotic events. *Gac Med Mex.* 2022;158(Supl 1):45-54. English. doi: 10.24875/GMM.M22000806.

4. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol.* 2016;10;34(20):2333-40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
5. Cortes J.E., Jimenez C.A., Mauro M.J., Geyer A., Pinilla-Ibarz J., Smith B. D. Pleural Effusion in Dasatinib-Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Identification and Management. //Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(2):78-82. 10.1016/j.clml.2016.09.012
6. Dambrauskienė R, Gerbutavičius R, Rudžianskienė M, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. //Open Life Sci. 2023 Feb 7;18(1):20220545. doi: 10.1515/biol-2022-0545.
7. Fukatsu M, Ikezoe T. Cancer-associated thrombosis in hematologic malignancies. *Int J Hematol.* 2024 May;119(5):516-525. doi: 10.1007/s12185-023-03690-z. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38270784.
8. Haguët H, Bouvy C, Delvigne AS, Modaffari E, Wannez A, Sonveaux P, Dogné JM, Douxfils J. The Risk of Arterial Thrombosis in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Second and Third Generation BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors May Be Explained by Their Impact on Endothelial Cells: An In-Vitro Study. //Front Pharmacol. 2020 Jul 3;11:1007. doi: 10.3389/fphar.2020.01007. PMID: 32719607; PMCID: PMC7350860.
9. Haguët H., Douxfils J., Chatelain C., Graux C., Mullier F., Dogné J.-M. (2018). BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors: Which Mechanism(s) May Explain the Risk of Thrombosis? //TH Open 2018;2(1):68-88. 10.1055/s-0038-1624566
10. Hochhaus A., Saglio G., Hughes T. P., et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. //Leukemia. 2016;30(5):1044-1054. 10.1038/leu.2016.5
11. Kaifia A, Kirschner M, Wolf D, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. //J Hematol Oncol. 2016 Mar 5;9:18. doi: 10.1186/s13045-016-0242-9.
12. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022 Jul;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
13. Knöfler R, Lange BS, Paul F, Tiebel O, Suttorp M. Bleeding signs due to acquired von Willebrand syndrome at diagnosis of chronic myeloid leukaemia in children. //Br J Haematol. 2020 Mar;188(5):701-706. doi: 10.1111/bjh.16241.
14. Liu, Z., Fan, H., Li, Y., Liu, C. Analysis of clinical characteristics and efficacy of chronic myeloid leukemia onset with extreme thrombocytosis in the era of tyrosine kinase inhibitors. //Oncology Targets Therapy, 2017;10:3515-3520.
15. Minson A. G., Cummins K., Fox L., Costello B., Yeung D., Cleary R., et al. (2019). The natural history of vascular and other complications in patients treated with nilotinib for chronic myeloid leukemia. //Blood Adv. 2019;3(7)1084-1091. 10.1182/bloodadvances.2018028035
16. Molica M, Massaro F, Breccia M. Diagnostic and prognostic cytogenetics of chronic myeloid leukaemia: an update. //Expert Rev Mol Diagn. 2017 Nov;17(11):1001-1008. doi: 10.1080/14737159.2017.1383156.
17. Pfirrmann M, Lauseker M, Hoffmann VS, Hasford J. Prognostic scores for patients with chronic myeloid leukemia under particular consideration of competing causes of death. *Ann Hematol.* 2015 Apr;94(2):209-18. doi: 10.1007/s00277-015-2316-0.
18. Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. //BMC Cancer. 2019 Feb 28;19(1):184. doi: 10.1186/s12885-019-5387-9.
19. Saglio G., le Coutre P., Cortes J., Mayer J., Rowlings P., Mahon F. X., et al. (2017). Evaluation of cardiovascular ischemic event rates in dasatinib-treated patients using standardized incidence ratios. //Ann. Hematol 2017;96:1303-1313. 10.1007/s00277-017-3012-z
20. Song IC, Yeon SH, Lee MW, et al. Thrombotic and hemorrhagic events in 2016 World Health Organization-defined Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm. //Korean J Intern Med. 2021 Sep;36(5):1190-1203. doi: 10.3904/kjim.2020.634.
21. Sora, F., Iurlo, A., Sica, S., et al. Chronic myeloid leukaemia with extreme thrombocytosis at presentation: incidence, clinical findings and outcome. //British Journal Haematology, 2018;181:267-270.

22. Stein BL, Martin K. From Budd-Chiari syndrome to acquired von Willebrand syndrome: thrombosis and bleeding complications in the myeloproliferative neoplasms. //Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019:397-406.
23. Suttorp M, Schulze P, Glauche I, et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. //Leukemia. 2018 Jul;32(7):1657-1669. doi: 10.1038/s41375-018-0179-9.
24. Valent P., Hadzijusufovic E., Hoermann G., Füreder W., Schernthaner G.-H., Sperr W. R., et al. (2017). Risk Factors and Mechanisms Contributing to TKI-induced Vascular Events in Patients with CML. //Leukemia Res. 2017;59:47-54 10.1016/j.leukres.2017.05.008
25. Vazquez-Garza E, Jerjes-Sanchez C, Navarrete A, Joya-Harrison J, Rodriguez D. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians //J Thromb Thrombolysis. 2017;44(3):377-385. doi: 10.1007/s11239-017-1528-7
26. Verma SP, Subbiah A, Jacob SE, Basu D. Chronic myeloid leukaemia with extreme thrombocytosis. //BMJ Case Rep. 2015 Aug 19;2015: bcr2014204564. doi: 10.1136/bcr-2014-204564.
27. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015;8(3):235-247.
28. Асауленко З.П., Спиридонов И.Н., Барам Д.В., Криволапов Ю.А. Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 2022 г. (5-е издание): миелоидные и гистиоцитарные новообразования. //Архив патологии. 2023;85(5):36-44. <https://doi.org/10.17116/patol20238505136>
29. Горбенко А.С., Столяр М.А., Ольховский И.А., и др. Аллель-специфическая полимеразная цепная реакция и электрофоретическая детекция в алгоритме выявления клинически значимых соматических мутаций в гене кальретикулина (CALR) //Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(9):588-592.
30. Ефремова О.В., Мамаев А.Н., Елыкомов В.А., и др. Геморрагические нарушения и их коррекция у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии ингибиторами BCR-ABL-зависимой тирозинкиназы //Наука, техника и образование. 2015;2(8):116-120.
31. Кольцова Е.М., Баландина А.Н., Серегина Е.А., и др. Аспекты методологии лабораторных исследований гемостаза в детской гематологии-онкологии и общие подходы в патологии гемостаза при лейкозах // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018;(3):74-88.
32. Корсакова Н.Е., Силина Н.Н., Котельников П.А., и др. Влияние аллельной нагрузки JAK2V617F на активность естественных антикоагулянтов у пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией //Вестник гематологии, 2019;15(4):41-42.
33. Батищева Г.А., Болотских В.И., Чернов Ю.Н., и др. Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, в схемах и таблицах: учебное пособие – Воронеж, 2019; 70 с.
34. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) //Клиническая онкогематология. 2021;14(2):262-98.
35. Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., Гаврилова Н.А., Саяпина Л.В. Плазменные факторы свертывания крови: характеристика, оценка эффективности и безопасности //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;8:171-175.
36. Решетняк В.И., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., и др. (2018). Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). //Общая реаниматология. 2018;14(5):58-84.
37. Субботина Т.Н., Маслюкова И.Е., Семашенко К.С., и др. Анализ соматических мутаций в генах JAK2, CALR, MPL и ASXL1 и оценка их влияния на выживаемость пациентов с миелофиброзом //Онкогематология 2023;18(1):63-75.
38. Счастливец И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. (2019). Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория //Медицинский совет, 2019;(16):66-71.
39. Физиологический гемостаз и его нарушения: учебно-методическое пособие / Н. Ф. Сивец, С. А. Алексеев. – Минск: ГМУ, 2022; 31 с
40. Шихбабаева Д.И., Полушкина Л.Б., Шуваев В.А., и др. Генетические маркеры наследственной тромбофилии и риск тромботических осложнений у больных с истинной полицитемией. Клиническая онкогематология //Фундаментальные исследования и клиническая практика, 2017;10(1):85-92.

Поступила 20.07.2024