

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Ступакова Зінаїда Володимирівна

УДК: 616.155.392-036.11-06:616-005.1-08-02:616.151.514/.53-072.7-092.11/.12.

ДИСЕРТАЦІЯ

**Значення фактора фон Віллебранда в оцінці ризику розвитку
геморагічного синдрому у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 «Медицина» (наукова спеціальність: 14.01.31 – Гематологія)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ З. В. Ступакова

Наукові керівники:

Хімійон Людмила Вікторівна, доктор медичних наук, професор, завідувач
кафедри терапії, сімейної медицини, гематології та трансфузіології НУОЗ імені
П. Л. Шупика

Дягіль Ірина Сергіївна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу
онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної
радіології Державної установи “Національний науковий центр радіаційної
медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук
України”

АНОТАЦІЯ

Ступакова З. В. Значення фактора фон Віллебранда в оцінці ризику розвитку геморагічного синдрому в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю І2 «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2025

Дисертаційна робота присвячена вивченню ролі функціональних порушень фактора фон Віллебранда у формуванні геморагічного синдрому різного ступеня в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ) у першому гострому періоді.

Кровотечі посідають особливе місце серед ускладнень уперше виявленої ГМЛ через динамічний та багатофакторний характер розвитку. Згідно з даними дослідження Но G et. al., 2017, саме кровотечі є однією з основних причин ранньої летальності у хворих з ГМЛ під час індукційного курсу хіміотерапії з частотою від 12,4 % до 14,1 % ($p = 0,044$) в різних вікових групах. Високий ризик розвитку масивних кровотеч у хворих з ГМЛ зумовлений поєднанням вираженої тромбоцитопенії, зниженням функціональної активності тромбоцитів та порушенням коагуляційної ланки гемостазу. Водночас більшість досліджень проводилися в клінічно та біологічно неоднорідних когортах без урахування морфологічних варіантів ГМЛ або особливостей перебігу геморагічного синдрому. Крім того, роль показників фактора фон Віллебранда у формуванні геморагічних ускладнень при ГМЛ залишається недостатньо вивченою та не була предметом цілісного системного аналізу.

Мета наукового дослідження: стратифікація ризику розвитку геморагічного синдрому та оцінка рівня виживаності пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом у першому гострому періоді шляхом аналізу кількісних і якісних характеристик фактора фон Віллебранда.

Для досягнення поставленої мети нами вирішувались такі завдання:

1) проаналізувати загальноклінічні (вік, стать, епізоди кровоточивості в анамнезі хворого і його родичів) та лабораторні показники пацієнтів (рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів і лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, мієлограму, показники стандартної коагулограми (протромбіновий час, МНВ, АЧТЧ, фібриноген), групу крові, резус-фактор);

2) визначити кількісні характеристики фактора фон Віллебранда (VWF:Ag – антиген фактора фон Віллебранда, FVIII – активність фактора VIII) у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ та провести аналіз їхнього комплексного впливу на частоту виявлення та інтенсивність геморагічного синдрому;

3) дослідити зв'язок якісних показників функціональної активності фактора фон Віллебранда – ристоцетин-кофакторної активності (vWF:RCo) та активності фактора фон Віллебранда відносно фактора VIII (VWF:FVIII) – з ризиком розвитку кровотечі в пацієнтів з ГМЛ;

4) проаналізувати загальну виживаність хворих на ГМЛ за період спостереження та визначити прогностично значущі клініко-лабораторні показники;

5) розробити математичну модель оцінки ризику розвитку тяжких геморагічних ускладнень у пацієнтів з ГМЛ на основі отриманих даних.

Об'єкт дослідження: геморагічний синдром у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією в першому гострому періоді.

Предмет дослідження: комплексна оцінка якісних, кількісних показників фактора фон Віллебранда та клініко-лабораторних параметрів у хворих на ГМЛ у першому гострому періоді при різних ступенях тяжкості геморагічного синдрому.

Зокрема дослідженню підлягали:

- **загальноклінічні характеристики:** вік, стать, наявність епізодів кровоточивості в анамнезі самого пацієнта та його родичів;
- **показники функціонального стану фактора фон Віллебранда:** концентрація антигену (vWF:Ag), ристоцетин-кофакторна активність

(vWF:RCo), активність фактора VIII у зв'язку з vWF (vWF:FVIII), а також загальна активність фактора VIII (FVIII);

- **показники загального аналізу крові:** рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів і лейкоцитів, лейкоцитарна формула, мієлограма, група крові, резус-фактор;
- **показники коагуляційного гемостазу:** протромбіновий час (ПЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), рівень фібриногену.

У дослідженні взяли участь 80 пацієнтів (38 чоловіків та 42 жінки) віком від 20 до 90 років з ГМЛ у першому гострому періоді захворювання. На етапі первинного обстеження, проведеного з метою встановлення діагнозу, пацієнтів було розподілено на дві групи: з наявністю клінічних проявів кровотеч (група G1) та без ознак геморагічного синдрому (група G0). Динамічне спостереження за хворими здійснювалося в умовах стаціонару впродовж індукційної терапії до 40-го дня лікування, моменту смерті або виписки зі стаціонару. Виникнення геморагічного синдрому в періоді спостереження оцінювали згідно з модифікованою шкалою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для градації тяжкості кровотеч (від G0 до G4). Контрольну групу становили 30 умовно здорових осіб, співставних за віком і статтю.

Оцінку кількісних та якісних характеристик фактора фон Віллебранда в пацієнтів проводили перед початком індукційної хімієтерапії в поєднанні з комплексним аналізом загальноклінічних даних, що включали вік, стать, наявність епізодів кровоточивості в анамнезі самого пацієнта та його родичів. Також враховували лабораторні показники: рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів і лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, стан кістковомозкового кровотворення, а також параметри стандартної коагулограми — протромбіновий час (ПЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і рівень фібриногену.

У дисертаційній роботі вперше в Україні була надана комплексна оцінка особливостям показників фактора фон Віллебранда: vWF:ристоцетин-

кофакторної активності (vWF:RCo), vWF рівня антигену (vWF:Ag), активності фактора VIII відносно vWF (vWF:FVIII) та активності антигемофільного глобуліну (FVIII) в пацієнтів з ГМЛ у першому гострому періоді. Надано детальну характеристику когорти пацієнтів з ГМЛ з акцентом на клініко-гематологічні особливості, що можуть бути пов'язані з розвитком геморагічного синдрому. Уперше в межах дослідження системно зіставлено частоту та структуру геморагічних проявів на момент встановлення діагнозу з базовими показниками периферичної крові, рівнем бластемії, супутніми інфекційними ускладненнями, тромбоцитопенією та клінічними характеристиками за статтю й віком. Отримано нові дані про поширеність та тяжкість геморагічного синдрому на етапі первинної діагностики в пацієнтів із ГМЛ, що стало основою для подальшого пошуку факторів ризику розвитку геморагічного синдрому та формування прогностичної моделі.

У межах клінічної практики в Україні вперше проведено системний аналіз впливу рівнів антигену фактора фон Віллебранда (vWF:Ag) та фактора VIII (FVIII) у пацієнтів у хворих на ГМЛ у першому гострому періоді на появу або інтенсифікацію геморагічного синдрому. Доведено, що, хоча рівень vWF:Ag у пацієнтів із тяжкими кровотечами (G4) мав тенденцію до зниження, статистично достовірного зв'язку з клінічними проявами кровоточивості встановлено не було. Натомість зниження рівня антигемофільного глобуліну в 1,57 раза у хворих на ГМЛ та тяжким геморагічним синдромом (G2–4) показало статистичну відмінність, що може свідчити про його потенційне залучення до патогенезу геморагічного синдрому при ГМЛ. Отримані дані підтверджують доцільність використання FVIII як чутливого маркера геморагічного ризику в даній когорті пацієнтів та створюють підґрунтя для подальших досліджень механізмів коагуляційних порушень у хворих на ГМЛ.

Уперше продемонстровано роль функціональних порушень фактора фон Віллебранда у формуванні геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ. Установлено, що зниження ристоцетин-кофакторної активності (vWF:RCo) та зменшення співвідношення vWF:RCo/Ag є незалежними прогностичними

факторами розвитку тяжких кровотеч (ступеня G3–G4) у хворих на ГМЛ при збереженні нормального або помірно зниженого рівня антигену фактора фон Віллебранда. Доведено, що ці порушення не є взаємозалежними, на відміну від класичної хвороби фон Віллебранда, що вказує на специфічність механізмів ураження судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу при ГМЛ. Показано, що вищий відсоток бластних клітин у периферичній крові достовірно корелював із наявністю геморагічного синдрому в пацієнтів із ГМЛ уже на етапі ініціального скринінгу, що свідчить про наявний зв'язок між інтенсивністю бластемії та ризиком розвитку ранніх геморагічних ускладнень.

Дане дослідження є першим проспективним когортним дослідженням, проведеним в Україні в галузі гематології, у якому оцінено зв'язок між геморагічним синдромом та виживаністю пацієнтів з ГМЛ. Геморагічний синдром під час ініціального скринінгу був незалежно асоційований з поганим прогнозом щодо виживаності у хворих на ГМЛ. Згідно з отриманими даними, відсутність геморагічного синдрому на момент діагностики покращувала виживаність у 2,2 раза порівняно з пацієнтами, які мали прояви кровотечі легкого ступеня. Наявність геморагічного синдрому легкого ступеня в пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ підвищувала ризик смерті на 44 %.

На основі опрацьованих даних уперше розроблено математичну модель оцінки ризику виникнення тяжких кровотеч у першому гострому періоді ГМЛ, яка є корисним інструментом для інтеграції в систему клінічного прийняття рішень при веденні пацієнтів з ГМЛ. Математична модель дозволяє здійснювати ранню стратифікацію ризику, планувати превентивні заходи та забезпечувати більш інтенсивне спостереження за пацієнтами з групи високого ризику. Запропонована математична модель може бути використана як основа для розробки превентивних ризик-адаптованих стратегій та подальшої валідації в розширених когортних дослідженнях.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, кровотеча, геморагічний синдром, антиген фактора фон Віллебранда, ристоцетин-кофакторна активність фактора фон Віллебранда, фактор VIII активність, коагулопатії,

антифібринолітики, транексамова кислота, гемостатичні препарати, коагуляція, гемостаз, азацитидин, паліативне лікування, венетоклакс.

Stupakova Z. V. The significance of von Willebrand factor in the risk assessment of hemorrhagic syndrome in patients with acute myeloid leukemia. – Scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the specialty I2 “Medicine”. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2025

The dissertation is devoted to studying the role of functional disorders of von Willebrand factor in the formation of hemorrhagic syndrome of varying degrees in patients with acute myeloid leukemia (AML) in the first acute period.

Bleeding occupies a special place among the complications of newly diagnosed AML due to its dynamic and multifactorial nature. According to a study by Ho G et al., 2017, bleeding is one of the main causes of early mortality in patients with AML during the induction course of chemotherapy, with a frequency of 12.4% to 14.1% ($p = 0.044$) in different age groups. The high risk of massive bleeding in patients with AML is due to a combination of severe thrombocytopenia, decreased platelet function, and impaired coagulation. At the same time, most studies were conducted in clinically and biologically heterogeneous cohorts without taking into account morphological variants of AML or the characteristics of the course of hemorrhagic syndrome. In addition, the role of von Willebrand factor indicators in the development of hemorrhagic complications in AML remains insufficiently studied and has not been the subject of a comprehensive systematic analysis.

The aim of the scientific study: to stratify the risk of developing hemorrhagic syndrome and to assess the survival rate of patients with acute myeloid leukemia in the first acute period by analyzing the quantitative and qualitative characteristics of von Willebrand factor.

To achieve this goal, we set out to accomplish the following tasks:

- 1) to analyze general clinical (age, gender, episodes of bleeding in the patient's medical history and that of his relatives) and laboratory data of patients (hemoglobin level, platelet and leukocyte count, white blood cell count, myelogram, standard coagulogram indicators (prothrombin time, INR, APTT, fibrinogen), blood type, Rh factor);
- 2) to determine the quantitative characteristics of von Willebrand factor (VWF:Ag – von Willebrand factor antigen, FVIII – factor VIII activity) in patients with newly diagnosed HML and analyze their combined effect on the frequency of detection and intensity of hemorrhagic syndrome;
- 3) to investigate the relationship between qualitative indicators of von Willebrand factor functional activity – ristocetin cofactor activity (vWF:RCo) and von Willebrand factor activity relative to factor VIII (VWF:FVIII) – and the risk of bleeding in patients with HLA;
- 4) to analyze the overall survival of patients with AML during the observation period and to determine prognostically significant clinical and laboratory indicators;
- 5) to develop a mathematical model for assessing the risk of developing severe hemorrhagic complications in patients with AML based on the data obtained.

Object of study: hemorrhagic syndrome in patients with acute myeloid leukemia in the first acute period.

Subject of the study: comprehensive assessment of qualitative and quantitative indicators of von Willebrand factor and clinical and laboratory parameters in patients with AML in the first acute period with varying degrees of severity of hemorrhagic syndrome.

In particular, the study examined:

- general clinical characteristics: age, gender, history of bleeding episodes in the patient and their relatives;
- indicators of the functional state of von Willebrand factor: antigen concentration (vWF:Ag), ristocetin cofactor activity (vWF:RCo), factor VIII activity in relation to vWF (vWF:FVIII), as well as total factor VIII activity (FVIII);

- complete blood count: hemoglobin level, platelet and leukocyte count, leukocyte formula, myelogram, blood type, Rh factor;
- coagulation hemostasis indicators: prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen level.

The study involved 80 patients (38 men and 42 women) aged 20 to 90 years with AML in the first acute phase of the disease. At the initial examination stage, conducted to establish the diagnosis, patients were divided into two groups: those with clinical manifestations of bleeding (group G1) and those without signs of hemorrhagic syndrome (group G0). Dynamic observation of patients was carried out in a hospital setting during the induction therapy period until the 40th day of treatment, death, or discharge from the hospital. The occurrence of hemorrhagic syndrome during the observation period was assessed according to the modified World Health Organization (WHO) scale for grading the severity of bleeding (from G0 to G4). The control group consisted of 30 relatively healthy individuals matched for age and gender.

The quantitative and qualitative characteristics of von Willebrand factor in patients were assessed prior to the start of induction chemotherapy in combination with a comprehensive analysis of general clinical data, including age, gender, and history of bleeding episodes in the patient and their relatives. Laboratory parameters were also considered: hemoglobin level, number of platelets and leukocytes, white blood cell count, bone marrow hematopoiesis, as well as standard coagulogram parameters — prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), and fibrinogen level.

In the dissertation, for the first time in Ukraine, a comprehensive assessment of the characteristics of von Willebrand factor indicators was provided: vWF:ristocetin cofactor activity (vWF:RCo), vWF antigen level (vWF:Ag), factor VIII activity relative to vWF (vWF:FVIII), and antihemophilic globulin (FVIII) activity in patients with HUS in the first acute period. A detailed description of the cohort of patients with AML is provided, with an emphasis on clinical and hematological features that may be associated with the development of hemorrhagic syndrome. For the first time, the study systematically compared the frequency and structure of hemorrhagic manifestations at

the time of diagnosis with baseline peripheral blood parameters, blastemia levels, concomitant infectious complications, thrombocytopenia, and clinical characteristics by gender and age. New data on the prevalence and severity of hemorrhagic syndrome at the stage of primary diagnosis in patients with AML were obtained, which became the basis for further search for risk factors for the development of hemorrhagic syndrome and the formation of a prognostic model.

A systematic analysis of the effect of von Willebrand factor (vWF:Ag) and factor VIII (FVIII) levels in patients with HLA in the first acute period on the onset or intensification of hemorrhagic syndrome was conducted for the first time in clinical practice in Ukraine. It has been proven that although vWF:Ag levels in patients with severe bleeding (G4) tended to decrease, no statistically significant association with clinical manifestations of bleeding was established. However, a 1.57-fold decrease in antihemophilic globulin levels in patients with AML and severe hemorrhagic syndrome (G2–4) showed a statistical difference, which may indicate its potential involvement in the pathogenesis of hemorrhagic syndrome in AML. The data obtained confirm the feasibility of using FVIII as a sensitive marker of hemorrhagic risk in this cohort of patients and provide a basis for further research into the mechanisms of coagulation disorders in patients with AML.

The role of functional disorders of von Willebrand factor in the formation of hemorrhagic syndrome in patients with AML has been demonstrated for the first time. It has been established that a reduction in ristocetin cofactor activity (vWF:RCo) and a decline in the vWF:RCo/Ag ratio are independent prognostic factors for the development of severe bleeding (grade G3–G4) in patients with AML while maintaining normal or moderately reduced levels of von Willebrand factor antigen. It has been proven that these disorders are not interrelated, unlike classic von Willebrand disease, which indicates the specificity of the mechanisms of damage to the vascular-platelet link of hemostasis in AML. It has been shown that a higher percentage of blast cells in peripheral blood was significantly correlated with the presence of hemorrhagic syndrome in patients with AML already at the initial screening stage, indicating a link

between the intensity of blastemia and the risk of developing early hemorrhagic complications.

This study is the first prospective cohort study conducted in Ukraine in the field of hematology, which assessed the relationship between hemorrhagic syndrome and survival in patients with AML. Hemorrhagic syndrome during initial screening was independently associated with a poor prognosis for survival in patients with AML. According to the data obtained, the absence of hemorrhagic syndrome at the time of diagnosis improved survival by 2.2 times compared to patients who had mild bleeding. The presence of mild hemorrhagic syndrome in patients with newly diagnosed AML increased the risk of death by 44%.

Based on the data processed, a mathematical model for assessing the risk of severe bleeding in the first acute period of AML was developed for the first time, which is a useful tool for integration into the clinical decision-making system when managing patients with AML. The mathematical model provides early risk stratification, allows for the planning of preventive measures, and ensures more intensive monitoring of high-risk patients. The proposed mathematical model can be used as a basis for the development of preventive risk-adapted strategies and further validation in expanded cohort studies.

Keywords: acute myeloid leukemia, bleeding, haemorrhagic syndrome, von Willebrand factor antigen, ristocetin cofactor activity of von Willebrand factor, factor VIII activity, coagulopathy, antifibrinolytics, tranexamic acid, hemostatic drugs, coagulation, hemostasis, azacitidine, palliative care, venetoclax.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
(у яких опубліковані основні результати роботи)**

1. Ступакова З.В. Геморагічний синдром у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією та вплив порушень системи згортання на перебіг захворювання. Клінічна онкологія. 2021 Дек;11(3–4):1–4.

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

<https://www.clinicaloncology.com.ua/article/28569/gemoragichnij-sindrom-u-pacientiv-z-gostroyu-mieloidnoyu-lejkemiyu-ta-vpliv-porushen-sistemi-zgortannya-krovi-na-perebig-zahvoryuvannya>

2. Stupakova Z., Karnabeda O., Isaiev K., Melnyk U. Efficacy and safety of current treatment regimens for acute myeloid leukemia in elderly patients. Cancer Investigation 2025 July;43(6),453–466.

DOI: 10.1080/07357907.2025.2533279. PMID: 40679037.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07357907.2025.2533279>

3. Ступакова З.В., Хімїон Л.В., Дягіль І.С., Карнабеда О.А. Прогностичне значення порушень фактора фон Віллебранда при геморагічному синдромі у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією. Клінічна та профілактична медицина. 2025 Ост;6(44):27–37.

DOI: 10.31612/2616-4868.6.2025.03

<https://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/628/573>

(які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційного дослідження)

4. Stupakova Z., Dyagil I., Karnabeda O., Tovstohan A., Martina Z. AML-134: Dysfunctions in primary hemostasis as additional risk factors of bleeding in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2020. Vol. 20. P. 183. doi: 10.1016/s2152-2650(20)30718-7.

5. Stupakova Z, Dyagil I, Karnabeda O, Menzarar H. Reinforcing of Platelets Activity in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) and Concomitant COVID-19 Infection [abstract] // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2021. Vol. 5, Suppl. 2.
6. Stupakova Z, Dyagil I, Martina Z, Karnabeda O, Melnyk U, Novosad O. Dysfunctions in primary hemostasis as additional risk factors of bleeding in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): Ukrainian prospective analysis [abstract] // American Journal of Hematology. 2021. Vol. 96, Suppl. 5. P. S5–S6.
7. Stupakova Z, Dyagil I, Martina Z, Sergeieva A, Karnabeda O, Melnyk U, Novosad O. Alterations in primary hemostasis as additional risk factors of bleeding in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): updated prospective analysis // HemaSphere. 2022. Vol. 6. P. 1726–1727. doi: 10.1097/01.hs9.0000850236.13859.bd.
8. Stupakova Z, Dyagil I, Martina Z, Sergeieva A, Karnabeda O, Melnyk U, Novosad O. Impairment of primary hemostasis as an additional risk factor of haemorrhage in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): Ukrainian prospective study // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2022. Vol. 22, No. 3. P. 226. doi: 10.1016/s2152-2650(22)01247-2.
9. Stupakova Z, Dyagil I, Martina Z, Sergeieva A, Karnabeda O, Melnyk U, Novosad O. Modifications in primary hemostasis as additional risk factors of bleeding in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML): Ukrainian prospective study in a real-life cohort, updated results // HemaSphere. 2023. Vol. 7. Suppl. 3. P. e1795585. doi: 10.1097/01.hs9.0000969264.17955.85.
10. Stupakova Z, Karnabeda O, Isaiev K, Sergeieva A, Ehorova T, Yurkivska-Mesropian I, Khurdepa K, Dyagil I. Efficacy and safety of novel therapy approaches for acute myeloid leukemia (AML) in elderly patients: Ukrainian prospective study // HemaSphere. 2024. Vol. 8, Suppl. 1. P. 4670.
11. Stupakova Z, Dyagil I, Karnabeda O, Melnyk U, Ehorova T. Significance of peripheral blood parameters and primary hemostasis indicators in previously untreated

acute myeloid leukemia (AML): Ukrainian prospective study // *HemaSphere*. 2024. Vol. 8, Suppl. 1. P. 4736.

(які додатково відображають наукові результати дисертації)

ПАТЕНТ НА ВИНАХІД (КОРИСНУ МОДЕЛЬ)

12. Ступакова З. В., Дягіль І.С. Спосіб оцінки ризику розвитку геморагічного синдрому тяжкого ступеня у хворих з вперше виявленою гострою мієлоїдною лейкемією : пат. на винахід № 158340, Україна. № заявки № U 2024 02956; заявл. 04.06.2024 ; опубл. 22.01.2025, бюлетень №4.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1. Особливості клінічного перебігу гострої мієлоїдної лейкемії та загальна характеристика основних ускладнень	32
1.2. Патогенетичне підґрунтя розвитку геморагічного синдрому в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією	35
1.2.1. Тромбоцитопенія: основна причина розвитку геморагічного синдрому у хворих на ГМЛ	39
1.2.2. Функціональні дефекти тромбоцитів та їх зв'язок з геморагічними проявами при ГМЛ	42
1.2.3. Патогенетичне значення порушень коагуляційного компонента гемостазу в розвитку геморагічного синдрому у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію ..	45
1.3. Структурно-функціональні властивості фактора фон Віллебранда та клінічні прояви його дефіцитних станів	49
1.3.1. Клініко-діагностичне значення показників фактора фон Віллебранда (vWF:Ag, vWF:RCo, vWF:FVIII) та антигемофільного глобуліну (FVIII) при гематологічних, онкологічних та неонкологічних захворюваннях	54
1.4. Методи корекції геморагічного синдрому в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією	59
1.4.1. Клінічне значення переливання тромбоконцентрату: показання, протипоказання та профілактична ефективність при геморагічних ускладненнях	60
1.4.2. Сучасні принципи медикаментозного лікування геморагічного синдрому при гострій мієлоїдній лейкемії	63
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих	67
2.2. Дизайн клінічного дослідження	70

2.3. Загальні методи обстеження системи згортання та їх характеристика.....	71
2.4. Імунологічні методи дослідження	73
2.5. Оцінка ступеня геморагічного синдрому за Модифікованою шкалою ВООЗ для оцінки вираженості кровотечі	76
2.6. Статистична обробка результатів	77

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Клініко-демографічні та основні лабораторні показники у хворих з ГМЛ та їх зв'язок із ризиком розвитку геморагічного синдрому	79
3.2. Кількісні характеристики фактора фон Віллебранда (VWF:Ag – антиген фактора фон Віллебранда, FVIII – активності фактора VIII) у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ та їх комплексний вплив на частоту виявлення та вираженість геморагічного синдрому	95
3.3. Оцінка якісних характеристик фактора фон Віллебранда (vWF:RCo – ристоцетин-кофакторної активності та vWF:FVIII – активності фактора фон Віллебранда відносно фактора VIII), а також співвідношення vWF:RCo/vWF:Ag та їх зв'язку з ризиком розвитку геморагічного синдрому в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією	105
3.4. Аналіз загальної виживаності та ефективності відповіді на індукційну хімієтерапію в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією	118
3.5. Математична модель оцінки ризику розвитку тяжких геморагічних ускладнень у пацієнтів з ГМЛ	124
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	133
ВИСНОВКИ.....	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	145

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДФ – аденозиндифосфат

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ВТЕ – венозна тромбоемболія

ГЛЛ – гостра лімфобластна лейкемія

ГМЛ – гостра мієлоїдна лейкемія

ГМЛ МЗ – гостра промієлоцитарна лейкемія

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ДВЗ – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

МКЦ – мегакаріоцит

ММ – множинна мієлома

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

НсФВ – набутий синдром фон Віллебранда

ПМФ – первинний мієлофіброз

ПЧ – протромбіновий час

Ст Св – ступені свободи

ТГСК – трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин

ТК – транексамова кислота

ТПЕ – тромбопоетин

ТПР – тромбопоетинові рецептори

ТФ МКП – тканинний фактор ізольованих моноклеарних клітин периферичної крові

ФВ – фактор фон Віллебранда

хФВ – хвороба фон Віллебранда

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ASH – Американська асоціація гематології

CDC – Центр з контролю та профілактики захворювань

CRP-XL – колаген-подібний пептид

CTCAE – загальні критерії термінології небажаних явищ

FVIII – активність VIII фактора

GIMEMA – італійська група з вивчення злоякісних гематологічних захворювань у дорослих

HLA – антиген лейкоцитів людини

ISTH – Міжнародне товариство тромбозу та гемостазу

NHF – Національний фонд боротьби з гемофілією

TRAP – пептид-активатор тромбінового рецептора

TXA – транексамова кислота

VWF:Ag – антиген фактора фон Віллебранда

VWF:FVIII – активність VIII фактора відносно фактора фон Віллебранда

VWF:RCo – ристоцетин-кофакторна активність фактора фон Віллебранда

WHO BS – модифікована шкала кровотеч Всесвітньої організації охорони здоров'я

WFH – Всесвітня федерація гемофілії

ВСТУП

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) є найбільш прогностично несприятливим типом серед усіх лейкемій за інформацією American Cancer Society. На неї припадає близько 30 % від усіх виявлених випадків лейкемій серед дорослого населення Сполучених Штатів Америки (США). За даними SEER Cancer Statistics, у 2022 році захворюваність на ГМЛ у США становила 5,1 на 100 тис. населення серед чоловіків і 3,5 — серед жінок [1]. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру за 2012–2020 роки, цей показник становив 2,1 на 100 тис. населення і був однаковим для обох статей [2].

Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні, рівні загальної та безрецидивної виживаності при ГМЛ залишаються низькими [3, 4]. Однією з головних причин ранньої смертності в пацієнтів з ГМЛ є кровотечі, які трапляються переважно під час індукційної хіміотерапії. За даними Ho G. та співавт., частота летальних геморагічних ускладнень становила від 12,4 % до 14,1 % у різних вікових групах ($p = 0,044$) [5].

Геморагічний синдром при ГМЛ є мультифакторним ускладненням, яке включає тромбоцитопенію, тромбоцитопатії, активацію плазмової ланки згортання (зокрема, розвиток ДВЗ-синдрому) та інфекційні ускладнення [6–8]. Особливу загрозу становлять масивні кровотечі в ЦНС та ШКТ, які можуть мати блискавичний перебіг і призводити до летального наслідку. За результатами досліджень Versluis J. та співавт., розвиток тяжких кровотеч (G4 за класифікацією BOOЗ) асоціюється з високим ризиком коагулопатії, тромбоцитопенією, підвищеним МНВ та наявністю специфічних мутацій, таких як DNMT3A та TET2 [9].

Попри наявність загальноприйнятих профілактичних заходів, зокрема профілактичних трансфузій тромбоконцентрату, ефективність запобігання кровотечам залишається обмеженою. Це обумовлює потребу в пошуку нових чутливих і специфічних маркерів ризику геморагічних ускладнень, які б дозволили більш точно виявляти пацієнтів високого ризику та своєчасно

адаптувати тактику лікування. У цьому контексті все більшої уваги заслуговує фактор фон Віллебранда (ФВ) — мультифункціональний глікопротеїн, що бере участь як у первинному (тромбоцитарному), так і у вторинному (плазматовому) гемостазі. Він забезпечує адгезію тромбоцитів у місці судинного пошкодження та стабілізує фактор VIII, опосередковуючи його захист від протеолізу [10]. Водночас питання функціонального стану та кількісного вмісту ФВ у пацієнтів з ГМЛ залишається малодослідженим, незважаючи на його значущу роль у формуванні коагуляційних порушень. Таким чином, оцінка показників ФВ набуває особливої актуальності та обґрунтовує доцільність його системного вивчення в межах клінічної гематології.

Актуальність теми. ГМЛ є гетерогенною групою злоякісних гематологічних захворювань, що характеризуються агресивним перебігом і потребують невідкладного лікування. Її основною ознакою є неконтрольована проліферація клональних мієлобластів у кістковому мозку, що супроводжується пригніченням нормального кровотворення з подальшим виходом бластних клітин у периферичну кров.

Згідно з даними American Cancer Society, ГМЛ є найпоширенішою формою гострої лейкемії в дорослих, однак загалом становить близько 1 % всіх онкологічних захворювань. Відповідно до результатів Southwest Oncology Group (SWOG) та Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), п'ятирічна загальна виживаність серед пацієнтів з ГМЛ залежить від цитогенетичного ризику і становить 55 %, 38 % та 11 % у групах низького, проміжного та високого ризику відповідно [10].

Перебіг захворювання часто супроводжується інфекційно-запальними ускладненнями, геморагічним синдромом, супутніми станами (коморбідністю), а також токсичністю, пов'язаною з проведенням хіміотерапії.

За результатами сучасних досліджень, частота клінічно значущих кровотеч у пацієнтів з ГМЛ (за винятком підтипу М3) коливається в межах 20–32 %, а серед хворих, яким проводилась аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), сягає 34–58 % [5, 7, 11]. Причинами розвитку

геморагічного синдрому при ГМЛ можуть бути тромбоцитопенія, тромбоцитопатія або порушення коагуляційного гомеостазу [4, 12–16]. Водночас низка авторів указує на відсутність чіткої кореляції між рівнем тромбоцитів і ймовірністю кровотеч у пацієнтів з ГМЛ [15].

Згідно з даними Vinholt P. J. та співавт., тромбоцитопенія I–IV ступеня діагностується в близько 75 % пацієнтів з уперше виявленою гострою мієлоїдною лейкемією, з яких 25 % мають рівень тромбоцитів нижче $25 \times 10^9/\text{л}$, що відповідає IV ступеню тромбоцитопенії [14]. Причинами розвитку тромбоцитопенії при ГМЛ можуть бути як агресивна проліферація клональних мієлоїдних бластів, що витісняють нормальні мегакаріоцитарні попередники в кістковому мозку, так і наявність ДВЗ-синдрому на момент діагностики [13, 17].

У дослідженні Chen W. та співавт. (2024), присвяченому аналізу ступеня мієлосупресії при мієлоїдному та лімфобластному варіантах гострих лейкемій, було показано, що тромбоцитопенія (рівень тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$) діагностувалась з порівняною частотою у хворих на ГМЛ (84,8 %) та ГЛЛ (76,2 %) без статистично достовірної різниці. Водночас комбінована цитопенія (тромбоцитопенія разом з анемією або лейкопенією) частіше виявлялася саме при ГМЛ: анемія – у 82,9 % проти 27,6 % ($p = 0,064$), а лейкопенія — у 31,4 % проти 11,9 % ($p = 0,015$). Ці дані свідчать на користь більш вираженої мієлосупресії при клональній мієлоїдній проліферації порівняно з лімфобластними формами [18].

ДВЗ-синдром є мультифакторним системним процесом активації згортальної системи, що призводить до масивної генерації тромбіну та утворення фібринових згустків у судинах малого та середнього калібру. При ГМЛ механізми розвитку ДВЗ-синдрому включають неспецифічну деградацію плазмових білків ензимами, що містяться в гранулах бластних клітин, а також вивільнення біологічно активних речовин, подібних за структурою до тканинного фактора. Супутні інфекції та секреція прозапальних цитокінів додатково сприяють активації каскаду коагуляції.

Згідно з сучасними науковими даними, ДВЗ-синдром діагностується в 14,6 – 52,6 % пацієнтів з ГМЛ [4, 9, 13, 19]. У 2023 році Alnuaimy S. L. та співавт. представили результати моноцентрового дослідження, у якому доведено, що наявність ДВЗ у хворих на ГМЛ достовірно корелювала з проявами геморагічного синдрому ($p = 0,050$). Окрім того, кровоточивість при ДВЗ супроводжувалась тромбоцитопенією, лейкоцитозом та гіпофібриногенемією.

У дослідженні Versluis J. та співавт. (2022) було продемонстровано, що коагулопатія, асоційована з ДВЗ-подібним синдромом, є значущим фактором ризику розвитку тяжких (G4) кровотеч за класифікацією ВООЗ. Як прогностичні критерії ранніх геморагічних ускладнень (G4) автори визначили рівень МНВ 1,3–1,5 (1 бал), $>1,5$ (2 бали) та рівень тромбоцитів $\leq 40 \times 10^9/\text{л}$ (1 бал), установлені як на початку індукційної терапії, так і при її відстроченому початку внаслідок кровотечі. У тій же когорті було встановлено, що більшість пацієнтів мали низький геморагічний бал, при цьому сукупна частота тяжких кровотеч не перевищувала 2 %. Водночас у групі високого ризику, яка становила 12 % пацієнтів, рівень кумулятивних тяжких кровотеч досягав 31 %, незважаючи на проведення стандартної терапії та підтримувальних заходів [9].

Було продемонстровано, що функціональна оцінка тромбоцитів – зокрема аналіз їх агрегації та активації – має більшу прогностичну цінність у контексті геморагічних ускладнень, ніж виключно кількісний аналіз тромбоцитів. Проте виконання таких досліджень у пацієнтів із важкою тромбоцитопенією є технічно складним через обмежену кількість клітин, що підлягають аналізу [12]. Ряд досліджень демонструє суттєве зниження експресії маркерів активації тромбоцитів (CD62P, CD63), а також маркерів агрегації (CD61) в пацієнтів із ГМЛ порівняно зі здоровими особами, що свідчить про наявність функціональних дефектів тромбоцитів. Зокрема, у дослідженні Vumbea H. та співавт. було встановлено достовірний кореляційний зв'язок між наявністю клінічно значущих кровотеч і зниженням експресії глікопротеїнового комплексу Gr Ib-IX (CD42a/CD42b), а також зниженою активацією тромбоцитів (за рівнем CD62P та CD63) у хворих на ГМЛ. Автори інтерпретували це як набуту форму

синдрому Бернара–Сульє з пригніченням механізмів активації тромбоцитів, що не залежали ні від віку пацієнта, ані від абсолютної кількості тромбоцитів [12].

Попри критичну роль тромбоцитарної дисфункції в патогенезі геморагічного синдрому при ГМЛ, на сьогодні існує обмежена кількість клінічних досліджень, присвячених комплексному моніторингу, профілактиці та лікуванню цього ускладнення. Залежно від етіології кровотечі застосовуються різні консервативні стратегії, включаючи трансфузійну підтримку, гемостатичну терапію та застосування антифібринолітичних препаратів. Використання тромбоконцентрату залишається стандартним методом як профілактики, так і лікування геморагічних ускладнень у пацієнтів з ГМЛ, які перебувають у стані постцитостатичної мієлосупресії. Загальновизнаним пороговим значенням для трансфузії тромбоцитів є рівень $10 \times 10^9/\text{л}$ або його прогнозоване зниження до цієї межі протягом доби [20].

У дослідженні Stanworth S. J. та співавт. (2013) було порівняно дві стратегії ведення хворих: профілактичне переливання тромбоконцентрату та утримання від такої профілактики. Частота кровотеч у цих групах становила 43 % та 50 % відповідно, що вказує на потребу в диференційованому підході до гемостатичної підтримки залежно від індивідуальних ризиків [15]. Однак навіть попри профілактичні трансфузії, за даними Vønløkke S. T. та співавт., до 79 % пацієнтів з ГМЛ продовжують мати геморагічні події, що підкреслює обмежену ефективність стандартних методів. У тому ж дослідженні оцінювалась ефективність низьких доз транексамової кислоти (ТК) – по 500 мг тричі на день – у пацієнтів з тромбоцитопенією. Серед 113 хворих не було виявлено статистично значущої різниці між групами щодо частоти кровотеч, їх тривалості, локалізації чи потреби в трансфузіях (89 % проти 93 %, $p = 0,60$; середня тривалість 2,5 дні проти 2,0 днів, $p = 0,30$) [21]. Водночас було показано, що саме рівень тромбоцитів $<5 \times 10^9/\text{л}$ є суттєвим незалежним фактором ризику кровотечі, що підтверджено даними логістичної регресії (ймовірність кровотечі 35 %, $p < 0,01$) [21].

Таким чином, сучасні наукові джерела свідчать про поліетіологічну природу геморагічного синдрому при ГМЛ. Ключовими чинниками є зниження кількості тромбоцитів, порушення їх функціональної активності, розвиток ДВЗ-синдрому та дисбаланс системи коагуляції загалом. Це обґрунтовує необхідність подальших досліджень для розробки вдосконалених моделей оцінки ризику та більш ефективних підходів до профілактики й лікування кровотеч, що зрештою сприятиме підвищенню виживаності пацієнтів з ГМЛ.

Фактор фон Віллебранда (ФВ) — це високомолекулярний плазмовий глікопротеїн, який відіграє ключову роль у первинному гемостазі. Він опосередковує початкову адгезію тромбоцитів до субендотелію в місці пошкодження судинної стінки, а також зв'язує та стабілізує фактор VIII, захищаючи його від протеолітичної деградації в плазмі. Таким чином, як кількісні, так і якісні порушення в структурі або функції ФВ можуть спричинити розвиток геморагічного синдрому — або внаслідок недостатньої адгезії тромбоцитів, або внаслідок зниження концентрації чи активності фактора VIII [22]. Існує кілька лабораторних методів визначення кількості та функціональної активності фактора фон Віллебранда. Для кількісного оцінювання використовуються методи імуноферментного аналізу (ELISA, LIA тощо), які визначають рівень антигену ФВ в плазмі крові (vWF:Ag). Найпоширенішим методом оцінки функціональної активності є ристоцетин-кофакторний тест (vWF:RCo), який вимірює здатність ФВ сприяти агрегації тромбоцитів за наявності антибіотика ристоцетину. Цей тест можна виконувати як у ручному, так і автоматизованому режимах.

Окрім того, функціональна взаємодія ФВ із фактором VIII (vWF:FVIII) також може бути оцінена в лабораторії, що дозволяє комплексно дослідити стабілізаційну здатність ФВ відносно антигемофільного глобуліну. У плазмі крові рівень фактора VIII зазвичай відповідає стабільному діапазону, однак за наявності дефектного або дефіцитного ФВ його концентрація знижується.

За даними Centers for Disease Control and Prevention, хвороба фон Віллебранда є найпоширенішим спадковим розладом гемостазу, який

виявляється приблизно в 1 % населення США. Рівні антигену фактора фон Віллебранда в межах 30–50 % класифікуються як «низькі» та можуть не супроводжуватися клінічними проявами кровоточивості [23].

Комплексна оцінка функціональної активності фактора фон Віллебранда (ФВ) є важливим діагностичним і прогностичним інструментом при багатьох лімфо- та мієлопроліферативних захворюваннях. Зокрема, ці показники враховуються при прийнятті рішень щодо профілактики й лікування геморагічних ускладнень у таких пацієнтів. За даними дослідження Federici A. V. та співавт., серед 186 випадків набутого синдрому фон Віллебранда 48 % були асоційовані з лімфопроліферативними, а 16 % — з мієлопроліферативними захворюваннями. При цьому частота синдрому серед хворих на есенціальну тромбоцитемію становила 11–17% [24].

Оцінку ристоцетин-кофакторної активності (vWF:RCo) у 30 пацієнтів з уперше виявленою гострою мієлоїдною лейкемією до початку індукційної терапії провели Abaza H. M. H. та співавт. у 2017 році. Активність визначалася до лікування та повторно — через два тижні після завершення індукційної терапії. Було встановлено статистично значуще зниження vWF:RCo в пацієнтів з ГМЛ порівняно з контрольною групою. При цьому найнижчі рівні активності були спостережені в пацієнтів з тяжким геморагічним синдромом (ступінь G3), а в групі без клінічних ознак кровоточивості значення були вищими. Автори дійшли висновку, що зниження vWF:RCo може мати патогенетичне значення в розвитку кровотеч у пацієнтів з ГМЛ і цей показник може розглядатися як незалежний предиктор геморагічних ускладнень [25].

Таким чином, з урахуванням результатів попередніх досліджень, комплексна оцінка якісних та кількісних характеристик фактора фон Віллебранда в пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ може слугувати не лише інструментом прогнозування ризику спонтанних кровотеч, але й підґрунтям для формування математичної моделі оцінки цього ризику. Це дасть змогу оптимізувати тактику та вчасно внести корекцію в лікування геморагічного синдрому в першому гострому періоді, який є найкритичнішим у перебігу ГМЛ.

Мета дослідження: стратифікація ризику розвитку геморагічного синдрому та оцінка рівня виживаності пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом у першому гострому періоді шляхом аналізу кількісних і якісних характеристик фактора фон Віллебранда.

Завдання дослідження:

1) проаналізувати загальноклінічні (вік, стать, епізоди кровоточивості в анамнезі хворого і його родичів) та лабораторні дані пацієнтів (рівень гемоглобіну, тромбоцитів і лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, мієлограму, показники стандартної коагулограми (протромбіновий час, МНВ, АЧТЧ, фібриноген), групу крові, резус-фактор);

2) визначити кількісні характеристики фактора фон Віллебранда (VWF:Ag – антиген фактора фон Віллебранда, FVIII – активність фактора VIII) у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ та провести аналіз їхнього комплексного впливу на частоту виявлення та інтенсивність геморагічного синдрому;

3) дослідити зв'язок якісних показників функціональної активності фактора фон Віллебранда – ристоцетин-кофакторної активності (vWF:RCo) та активності фактора фон Віллебранда відносно фактора VIII (VWF:FVIII) – з ризиком розвитку кровотечі в пацієнтів з ГМЛ;

4) проаналізувати загальну виживаність хворих на ГМЛ за період спостереження та визначити прогностично значущі клініко-лабораторні показники;

5) розробити математичну модель оцінки ризику розвитку тяжких геморагічних ускладнень у пацієнтів з ГМЛ на основі отриманих даних.

Методи дослідження: клініко-гематологічні, лабораторні, статистичні, математичні.

Об'єкт дослідження: геморагічний синдром у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією в першому гострому періоді.

Предмет дослідження: комплексна оцінка якісних, кількісних показників фактора фон Віллебранда та клініко-лабораторних параметрів у хворих на ГМЛ

у першому гострому періоді при різних ступенях тяжкості геморагічного синдрому.

Зокрема дослідженню підлягали:

- **загальноклінічні характеристики:** вік, стать, наявність епізодів кровоточивості в анамнезі самого пацієнта та його родичів;
- **показники функціонального стану фактора фон Віллебранда:** концентрація антигену (vWF:Ag), ристоцетин-кофакторна активність (vWF:RCo), активність фактора VIII у зв'язку з vWF (vWF:FVIII), а також загальна активність фактора VIII (FVIII);
- **показники загального аналізу крові:** рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів і лейкоцитів, лейкоцитарна формула, мієлограма, група крові, резус-фактор;
- **показники коагуляційного гемостазу:** протромбіновий час (ПЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), рівень фібриногену.

Групи пацієнтів:

- ✓ основна група – 80 пацієнтів з ГМЛ у першому гострому періоді;
- ✓ група контролю – 30 практично здорових осіб.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше в Україні була надана комплексна оцінка особливостям показників фактора фон Віллебранда: vWF:ристоцетин-кофакторної активності (vWF:RCo), рівня антигену фактора фон Віллебранда (vWF:Ag), активності фактора VIII відносно vWF (vWF:FVIII) та активності антигемофільного глобуліну (FVIII) у хворих на ГМЛ. Надано детальну характеристику когорти пацієнтів з ГМЛ з акцентом на клініко-гематологічні особливості, що можуть бути пов'язані з розвитком геморагічного синдрому. Уперше в межах дослідження системно зіставлено частоту та структуру геморагічних проявів на момент встановлення діагнозу з базовими показниками периферичної крові, рівнем бластемії, супутніми інфекційними ускладненнями, тромбоцитопенією та клінічними характеристиками за статтю й віком. Отримано нові дані про поширеність та

тяжкість геморагічного синдрому на етапі ініціального скринінгу в пацієнтів з ГМЛ, що стало основою для подальшого пошуку факторів ризику розвитку геморагічного синдрому та формування прогностичної моделі.

У межах клінічної практики в Україні вперше проведено системний аналіз впливу рівнів антигену фактора фон Віллебранда (vWF:Ag) та фактора VIII (FVIII) у хворих на ГМЛ у першому гострому періоді на появу або інтенсифікацію геморагічного синдрому. Доведено, що, хоча рівень vWF:Ag у пацієнтів із тяжкими кровотечами (G4) мав тенденцію до зниження, статистично достовірного зв'язку з клінічними проявами кровоточивості встановлено не було. Натомість зниження рівня антигемофільного глобуліну в 1,57 раза у хворих на ГМЛ та тяжким геморагічним синдромом (G2–4) показало статистичну відмінність, що може свідчити про його потенційне залучення до патогенезу геморагічного синдрому при ГМЛ. Отримані дані підтверджують доцільність використання FVIII як чутливого біомаркера геморагічного ризику в даній когорті пацієнтів та створюють підґрунтя для подальших досліджень механізмів коагуляційних порушень у хворих на ГМЛ.

Уперше продемонстровано роль функціональних порушень фактора фон Віллебранда у формуванні геморагічного синдрому в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ). Установлено, що зниження ристоцетинкофакторної активності (vWF:RCo) та зменшення співвідношення vWF:RCo/Ag є незалежними прогностичними факторами розвитку тяжких кровотеч (ступеня G3–G4) у хворих на ГМЛ при збереженні нормального або помірно зниженого рівня антигену фактора фон Віллебранда. Доведено, що ці порушення не є взаємозалежними, на відміну від класичної хвороби фон Віллебранда, що вказує на специфічність механізмів ураження судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу при ГМЛ. Показано, що вищий відсоток бластних клітин у периферичній крові достовірно корелював із наявністю геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ уже на етапі ініціального скринінгу, що свідчить про наявний зв'язок між інтенсивністю бластемії та ризиком розвитку ранніх геморагічних ускладнень.

Дане дослідження є першим проспективним когортним дослідженням, проведеним в Україні в галузі гематології, у якому оцінено зв'язок між геморагічним синдромом та виживаністю пацієнтів з ГМЛ. Геморагічний синдром під час ініціального скринінгу був незалежно асоційований з поганим прогнозом щодо виживаності у хворих на ГМЛ. Згідно з отриманими даними відсутність геморагічного синдрому на момент діагностики покращувала виживаність у 2,2 раза порівняно з пацієнтами, які мали прояви кровотечі легкого ступеня. Наявність геморагічного синдрому легкого ступеня в пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ підвищувала ризик смерті на 44 %.

На основі опрацьованих даних уперше розроблено математичну модель оцінки ризику виникнення тяжких кровотеч у першому гострому періоді ГМЛ, яка є корисним інструментом для інтеграції в систему клінічного прийняття рішень при веденні пацієнтів з ГМЛ. Математична модель дозволяє здійснювати ранню стратифікацію ризику, планувати превентивні заходи та забезпечувати більш інтенсивне спостереження за пацієнтами з групи високого ризику. Запропонована математична модель може бути використана як основа для розробки превентивних ризик-адаптованих стратегій та подальшої валідації в розширених когортних дослідженнях.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження дозволяють обґрунтовано оцінювати вплив показників фактора фон Віллебранда на частоту та інтенсивність геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ у першому гострому періоді захворювання, що має найтяжчий перебіг та потребує ретельного моніторингу. Урахування цих показників у поєднанні з критеріями розробленої математичної моделі ризику розвитку кровотеч дає змогу своєчасно стратифікувати пацієнтів за рівнем ризику і вносити обґрунтовані корективи до індивідуального плану лікування з метою підвищення ефективності терапії та зниження частоти тяжких геморагічних ускладнень.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою особисто проведено аналіз наукових джерел за темою роботи, актуальність теми, сформовано мету та

завдання, розроблено дизайн дисертаційної роботи, відібрано тематичних хворих, яким було проведено клініко-гематологічне, стандартне коагулологічне обстеження, а також визначено показники комплексу фактора фон Віллебранда (vWF:Ag, vWF:RCo, vWF:FVIII, FVIII) до початку індукційної терапії.

Дисертантка власноруч проводила всі коагулологічні вимірювання на апараті ACL Elite Pro та ACL TOP 300 (Instrumentation Laboratory на базі лабораторії імуногенетики відділу гематології та трансплантології Інституту клінічної радіології). Дисертанткою самостійно написано всі розділи дисертаційної роботи, проведено аналіз і узагальнення отриманих даних, сформульовано всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, розроблено математичну модель оцінки ризику розвитку геморагічного синдрому у хворих з уперше виявленою ГМЛ.

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження були представлені на 8 наукових конгресах. Основні положення дисертації доповідались та обговорені на закордонних науково-практичних конгресах, симпозіумах і конференціях:

1. Конгрес Lymphoma, Leukaemia & Myeloma 2021, Нью Йорк, США (19 – 23 жовтня 2021 року);
2. Конгрес Міжнародного товариства тромбозу і гемостазу (ISTH) 2021 Virtual Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (17 – 21 липня 2021 року);
3. Конгрес Європейської асоціації гематологів (European Hematology Association (EHA)) 2022, Відень, Австрія (9 – 17 червня 2022 року);
4. Конгрес Асоціації гематологічної онкології (Society of Hematologic Oncology (SOHO)) 2022, Хьюстон, Техас, США (28 вересня – 1 жовтня 2022 року);
5. Конгрес Європейської асоціації гематологів (EHA) 2023, Франкфурт, Німеччина (8 – 15 червня 2023 року);
6. Конгрес Асоціації гематологічної онкології (SOHO) 2023, Хьюстон, Техас, США (6 – 9 вересня 2023 року);

7. Конгрес Європейської асоціації гематологів (ЕНА) 2024, Мадрид, Іспанія (13 – 16 червня 2024 року).

Національних з'їздах, конгресах, симпозіумах:

1. «Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2021 року», Київ. Україна (23.12.2021)

Публікації. За результатами досліджень було опубліковано 3 статті (1 – у виданні країн Євросоюзу (Scopus, Q2), 2 – у наукових журналах, затверджених ВАК України) та 7 тез доповідей за кордоном, одержано 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, 3 розділів власних досліджень, обговорення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел, який містить 161 найменування. У роботі представлено 20 таблиць, 15 рисунків. Дисертація викладена на 164 сторінках машинописного тексту.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості клінічного перебігу гострої мієлоїдної лейкемії та загальна характеристика основних ускладнень

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) – це гетерогенна група гематологічних захворювань, які мають агресивний перебіг і потребують невідкладного та специфічного лікування. Згідно зі статистичними даними American Cancer Society, ГМЛ є однією з найбільш розповсюджених серед усіх типів лейкемій, хоча й становить 1 % усіх онкологічних нозологій. За даними SEER (Cancer Statistic Review), 54 % пацієнтів мають вік 65 років і старше на момент встановлення діагнозу, а середній вік становить 67 років [1, 2, 3].

В основі патогенезу ГМЛ лежить проліферація бластних клітин у кістковому мозку та їх подальша експансія в периферичну кров. Порушення визрівання нормальних паростків кровотворення призводить до виникнення вторинної тромбоцитопенії, анемії та нейтропенії. Зниження рівня нейтрофілів призводить до розвитку фебрильної нейтропенії та септичного стану. Згідно з даними Malik I. та співавт., сепсис діагностується у 16 % пацієнтів з ГМЛ на тлі постцитостатичної мієлосупресії, а летальність, асоційована з розвитком сепсису, становить близько 30 % [26]. Водночас на клінічний перебіг ГМЛ суттєво впливає порушення системи гемостазу, що часто має комплексний характер: поєднання глибокої тромбоцитопенії, функціональної неповноцінності тромбоцитів та дефіциту плазмових факторів згортання. Така коагулопатія, зумовлена як первинним впливом лейкемічного процесу, так і токсичною дією хіміотерапії, підвищує ризик виникнення тяжких геморагічних ускладнень. У поєднанні з вторинною імуносупресією, ризиками інфекційних уражень та пригніченням кровотворення геморагічний синдром є однією з ключових ланок у формуванні загальної клінічної картини ГМЛ, визначає тяжкість перебігу постцитостатичного періоду та істотно впливає на тривалість

і прогноз госпіталізації [27–29].

Нестабільність мембран бластних клітин призводить до масивного викиду цитокінів. Клітини ГМЛ демонструють унікальний процес експорту мітохондрій у везикулах, механізм якого регулюється сфінголіпідами. Markham M. та співавт. встановили, що порушення метаболізму сфінголіпідів шляхом інгібування нейтральної сфінгомієлінази впливає на вивільнення везикул і підвищує апоптоз [30]. Matsuzaki A. та співавт. вивчали секрецію матриксних металопротеїназ бластними клітинами ГМЛ, зокрема желатиназ масою 92 кДа та 72 кДа. Показали, що рівень секреції матриксних металопротеїназ значно вищий у бластах ГМЛ порівняно з нормальними клітинами, що вказує на їхню роль у нестабільності мембрани [31]. Згідно з даними, наведеними в дослідженні Bewersdorf J. та співавт., гіперлейкоцитоз ($>100 \times 10^9/\text{л}$) при ГМЛ був асоційований з розвитком ДВЗ-синдрому, геморагічних ускладнень та високими рівнями летальності [32].

З етіологічної точки зору, кровотеча може бути зумовлена ДВЗ-синдромом, тромбоцитопенією, коагулопатією, тромбоцитопатією та гіпофібриногенемією. Дослідження Versluis J. та співавт. на реальній когорті пацієнтів з ГМЛ, які отримували інтенсивну індукційну хімієтерапію, засвідчили, що в 26 % пацієнтів спостерігалися клінічно значущі кровотечі, причому найпоширенішими локалізаціями були шлунково-кишковий тракт (ШКТ), сечостатева система та центральна нервова система (ЦНС) [9]. Unar A. та співавт. серед патогенетичних механізмів розвитку ДВЗ-синдрому виділяють різноманітні фактори вірулентності збудників та виділення прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин альфа (ФНПа), інтерлейкін 1, 2, 3, 6, 8, що призводять до активації системи комплементу та запуску каскаду згортання [33].

Попри контрольоване стаціонарне лікування та стандартизовані порогові значення для профілактичних трансфузій, кооперативні клінічні дослідження повідомляли про кровотечі III–V ступеня за Загальними критеріями термінології небажаних явищ (СТСАЕ) у 2–8 % пацієнтів з ГМЛ [34–36]. У хворих може

спостерігатися кровоточивість ясен, численні екхімози, підшкірні гематоми, крововиливи в порожнини або внутрішні органи. Потенційно небезпечними для життя є рясні носові кровотечі, масивний геморагічний синдром, крововиливи в паренхіму легень, ШКТ і ЦНС [37].

Тромбоцитопенія є загальновизнаним фактором ризику розвитку кровотеч у пацієнтів з гематологічними захворюваннями, однак у контексті ГМЛ її прогностичне значення залишається неоднозначним. У різних дослідженнях порогові значення тромбоцитів, що асоціюються з кровотечами, суттєво відрізняються: Poston J. та співавт. вказують на значне зростання ризику при рівні $<5000/\text{мкл}$ (HR 3,33; 95 % ДІ: 1,67–6,61) [38], Versluis J. – $<40 \times 10^9/\text{л}$ [9], тоді як у роботі Crowdhury M. U. зафіксовано, що кровотечі спостерігались у 72 % пацієнтів із рівнем $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), причому значущого зв'язку з наявністю ДВЗ-синдрому не встановлено ($p = 0,412$) [39]. Згідно з настановами ISTH, профілактичні трансфузії тромбоконцентрату рекомендовані при рівні тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$ або за наявності очікуваного зниження до цього порогу протягом 24 годин [20]. У дослідженні Slichter S. J. і співавт. зазначено, що частота кровотеч II ступеня і вище серед хворих на ГМЛ становила 25 % при рівні тромбоцитів $<5000/\text{мкл}$, 17 % – при 6000–80000/мкл та 13 % – при $>81000/\text{мкл}$, попри проведення профілактичних переливань [40]. Отже, частота кровотеч залишається варіабельною навіть при застосуванні сучасних трансфузійних стратегій, а визначення єдиного порогового рівня тромбоцитопенії потребує подальшого вивчення.

Таким чином, ГМЛ — це агресивне клональне захворювання, при якому попередники кровотворних клітин зупиняються на ранній стадії розвитку через появу соматичних мутацій. Клональна мієлоїдна проліферація призводить до мієлосупресії з розвитком вторинної тромбоцитопенії та інфільтрації органів бластними клітинами, викликаючи їх дисфункцію. Тромбоцитопенія є відомим фактором ризику виникнення геморагічних ускладнень. Бластні клітини відрізняються від нормальних клітин тим, що мають нестабільну мембрану та руйнуються в периферичному кровотоці. Викид цитокінів та біологічно

активних речовин активують систему згортання та розвиток ДВЗ-синдрому. Окрім цього, масивна проліферація клонових клітин призводить до вторинної імуносупресії, спричиняє розвиток інфекційних ускладнень та септичних станів, що є відомим факторами ризику надмірної активації системи згортання внаслідок генерації тромбіну. ДВЗ-синдром, тромбоцитопенія, коагулопатія, тромбоцитопатія та гіпофібриногенемія при ГМЛ вважаються одними з основних факторів ризику виникнення кровотеч. Водночас у сучасній фаховій літературі існують суперечливі дані щодо механізмів розвитку кровотеч у пацієнтів з ГМЛ. З огляду на стрімкий розвиток, мультифакторну природу та складність корекції, кровоточивість посідає особливе місце серед ускладнень гострої лейкемії. Пошук нових можливих механізмів та факторів ризику розвитку рясних кровотеч дозволить покращити виживаність, результати терапії та якість життя пацієнтів з ГМЛ.

1.2. Патогенетичне підґрунтя розвитку геморагічного синдрому в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією

Кровотечі в пацієнтів з ГМЛ становлять одне з найбільш загрозливих та тяжких ускладнень, що характеризується раптовим початком, швидким прогресуванням та високим ризиком летальних наслідків, особливо в період проведення індукційної хіміотерапії. Висока частота та тяжкість геморагічного синдрому зумовлюють необхідність поглибленого розуміння патогенетичних механізмів його виникнення, а також ідентифікації провідних факторів ризику. Комплексне вивчення цих чинників має ключове значення для удосконалення лікувально-діагностичних алгоритмів, розробки ефективних профілактичних заходів та своєчасної корекції з метою зниження рівня ранньої смертності та покращення загального прогнозу у хворих на ГМЛ.

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

- 0 ступінь – повна відсутність
- I ступінь – помірний ступінь
- II ступінь – середній ступінь
- III ступінь – тяжкий ступінь
- IV ступінь – у край тяжкий ступінь

Таблиця 1

Модифікована шкала ВООЗ для оцінки ступеня вираженості кровотечі [41]

Ступінь	Вид кровоточивості
I ступінь Grade 1 (G1)	• Петехії/пурпура, які розташовані на 1 або 2 взаємозалежних ділянках, або розріджена та незливна висипка • Орофарингеальна або носова кровотеча, яка триває <30 хвилин
II ступінь Grade 2 (G2)	• Мелена, гематемезис, гемоптизис, свіжа кров у випорожненнях, крововилив у слизові оболонки, м'язи або м'які тканини, який не пов'язаний з переливанням еритроцитарної маси протягом 24 годин від початку та без ознак порушень гемодинаміки • Профузна носова або орофарингеальна кровотеча >30 хвилин • Множинні синці, кожний >2 см • 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-х прокладок протягом 24 годин • Порожнинні кровотечі, які можна оцінити візуально

	• Крововиливи в сітківку без ознак порушення зору
III ступінь Grade 3 (G3)	• Кровотечі, для супроводу яких необхідно переливання еритроцитарної маси протягом 24 годин від початку, але без ознак порушення гемодинаміки • Порожнинні кровотечі, виражені візуально • Церебральна кровотеча, за даними комп'ютерної томографії, без неврологічної симптоматики
IV ступінь Grade 4 (G4)	• Профузні кровотечі, зокрема крововиливи в сітківку, що супроводжуються порушенням зору • Церебральна кровотеча, яка не має фатальних наслідків, але супроводжується неврологічною симптоматикою • Кровотеча, яка асоціюється з ознаками порушення гемодинаміки (гіпотензія >30 мм. рт. ст., зміни між систолічним та діастолічним тиском) • Фатальна кровотеча будь-якої локалізації

Геморагічний синдром вважається несприятливою подією в перебігу ГМЛ та істотно впливає на показники виживаності хворих на ГМЛ як на етапі первинної діагностики, так і на різних етапах лікування. J. Versulis та співавт. показали, що клінічно значущі кровотечі під час індукційної терапії пов'язані з низькою виживаністю, 58 % пацієнтів з ГМЛ, у яких спостерігається кровотеча в ЦНС, помирають протягом 60 днів лікування [9].

До факторів ризику виникнення кровотеч відносять тромбоцитопенію, тромбоцитопатії, наявність ДВЗ-синдрому та лихоманку [42].

Взаємозв'язок між тромбоцитопенією та геморагічним синдромом у пацієнтів із ГМЛ був детально розглянутий у дослідженні Rebulla P. та співавт. Науковці проаналізували дані, зібрані з 21 медичного центру Італії, щодо 255

дорослих пацієнтів із вперше виявленою ГМЛ. Дослідники використовували шкалу Італійської групи з вивчення злоякісних гематологічних захворювань у дорослих (GIMEMA) для оцінки тяжкості кровотечі та два порогові значення тромбоцитів для переливання тромбоконцентрату в дорослих хворих з ГМЛ і тромбоцитопенією $10 \times 10^9/\text{л}$ та $20 \times 10^9/\text{л}$ (гостра промієлоцитарна лейкемія (М3) виключена з дослідження). Клінічно виражений геморагічний синдром спостерігався у 28 % хворих у групі пацієнтів з пороговими рівнями $10 \times 10^9/\text{л}$ та 27 % у групі пацієнтів з пороговими рівнями $20 \times 10^9/\text{л}$, з яких найчастішою локалізацією кровотечі був ШКТ. [43] Webert K. та співавт. 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. Основними факторами, які збільшували вірогідність виникнення клінічно значущої кровотечі, виявились підвищення температури та інфекційні ускладнення. Натомість факторами, що потенційно зменшували цей ризик, були прийом протигрибкових препаратів та кортикостероїдів, переливання тромбоцитів та підвищена кількість тромбоцитарних пластинок. Серед кровотеч G2–4 підвищення температури тіла збільшувало ризик виникнення клінічно вираженої кровотечі на 87 % на наступний день (RR 1.87; 95 % CI (1.40, 2.49); $p < 0.005$). Поява геморагічного синдрому I ступеня була асоційована з високим ризиком (у 2,6 раза вищим) появи клінічно значущої кровотечі (G2-4) (RR 2.55; 95 % CI (1.18, 5.49); $p = 0.017$) [42].

Versulis J. та співавт. вивчали ризики виникнення рясних кровотеч у пацієнтів ГМЛ та дійшли висновку, що подовження ПЧ/МНВ та низький рівень тромбоцитів часто асоціюються з високим ризиком виникнення кровотеч та вказують на наявність ДВЗ-асоційованої коагулопатії [9, 16]. Також у цій серії досліджень було показано кореляційний зв'язок геморагічних ускладнень у ЦНС з мутаціями в гені DNMT3A та TET2, а найчастішими локалізаціями кровотечі, за їх висновками, були шлунково-кишковий тракт, сечостатева та центральна нервова система (ЦНС) [16].

Згідно з даними низки досліджень, частота клінічно виражених кровотеч у хворих з ГМЛ та тромбоцитопеніями коливається від 20 до 32 % (гостра промієлоцитарна лейкемія (М3) виключена в дослідженнях) та 34–58 % у пацієнтів, яким проводили аlogenну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) [7, 45–47]. У ретроспективному дослідженні Stalfelt A. M. та співавт. зазначено, що кровотечі спостерігалися у 44 % пацієнтів з ГМЛ, серед яких ШКТ був найбільш частою локалізацією кровотечі, а частина пацієнтів мала декілька локалізацій одночасно. Аналіз тяжкості та тривалості кровотеч виявив цікавий факт: один і той самий пацієнт може мати дві локалізації легкої кровотечі з подальшим розвитком епізоду тяжкої кровотечі тривалістю більше 3 днів. У дослідженні також зазначено, що 10 зі 106 пацієнтів мали фатальний крововилив у головний мозок, а більшість з них мали інші прояви відкритих кровотеч [7].

Отже, кровотечі є серйозним ускладненням у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ та мають мультифакторну природу. До основних факторів виникнення кровотечі відносять тромбоцитопенію, тромбоцитопатії, порушення плазмової ланки згортання та появу інфекційних ускладнень, особливо під час індукційних курсів. Подальше вивчення факторів ризику та механізмів розвитку кровотеч у такої групи хворих має важливе значення для покращення загальної виживаності, результатів терапії та подальшої розробки профілактичних стратегій.

1.2.1. Тромбоцитопенія: основна причина розвитку геморагічного синдрому у хворих на ГМЛ

Тромбоцит є однією з центральних ланок у судинно-тромбоцитарному гемостазі, бере участь в ангіогенезі та запаленні. Циркуючі тромбоцити підтримують бар'єрну функцію ендотелію в стані спокою, механічно заповнюючи проміжки в ендотеліальній вистилці [48]. Зниження кількості тромбоцитів при гематологічних новоутвореннях супроводжується підвищеним ризиком геморагічних ускладнень, а переливання тромбоконцентрату відіграє

насамперед патофізіологічну роль у профілактиці та терапії кровоточивості при тромбоцитопенії. За класифікацією ТСАЕ, тромбоцитопенія поділяється на чотири ступені: I – $100\text{--}75 \times 10^9/\text{л}$, II – $75\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, III – $50\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$ та IV – $<25 \times 10^9/\text{л}$. Пацієнти з лейкемією та IV ступенем тромбоцитопенії мають найвищі ризики виникнення кровотеч та показники летальності [49]. Згідно з даними Adelborg K. та співавт., тромбоцитопенія IV ступеня була асоційована з високим ризиком кровотечі, яка призводить до госпіталізації, порівняно з пацієнтами без тромбоцитопенії. Водночас тромбоцитопенія будь-якого ступеня була пов'язана з високим ризиком смерті для гематологічних нозологій (HR = 2.01 (95 % CI: 1.84–2.20) та для солідних новоутворень (HR = 1.44 (95 % CI: 1.39–1.49) [50]. Численні дослідження вказують на необхідність проведення профілактичних переливань тромбоконцентрату при кількості тромбоцитів – $10 \times 10^9/\text{л}$, хоча користь від таких трансфузій неочевидна в пацієнтів, які проходять аутологічну трансплантацію [15, 20], а доза при переливанні тромбоцитів не впливає на результати кровотечі [40].

У пацієнтів з ГМЛ зменшення кількості тромбоцитів може виникати на фоні вторинної мієлосупресії клоновими клітинами. Chen W. та співавт. у 2024 році показали, що тромбоцитопенія в комбінації з анемією або лейкопенією частіше мали місце при ГМЛ (82,9 % vs 27,6 % та 31,4 % vs 11,9 %, $p = 0,064$ та $p = 0,015$) порівняно з ГЛЛ, що свідчило на користь більш інтенсивної мієлосупресії при клональній мієлоїдній проліферації [18].

У нормі тромбоцитопоез регулюється за рахунок експресії тромбопоетину (ТПЕ) – основного цитокіну, який регулює дозрівання мегакаріоцитів через тромбопоетинові рецептори (ТПР) [51]. ТПР також містяться й на гемопоетичних стовбурових клітинах, а системні рівні ТПЕ регулюються тромбоцитами та мегакаріоцитами, які вважаються клітинами-поглиначами ТПЕ через рецептор-опосередковані механізми поглинання цього цитокіну та частково шляхом нейтралізації “старих” тромбоцитів рецептором Ешвелла–Морелла в печінці [52, 53]. Rauch P. та співавт. показали, що підвищена експресія ТПР на бластних клітинах при ГМЛ призводить до прискореного кліренсу ТПЕ та

тромбоцитопенії внаслідок порушення регуляції мегакаріоцитів. Свою теорію вони перевірили на ГМЛ з t (8;21), для маніфестації якої є вкрай характерним виражене зниження рівня тромбоцитів. У пацієнтів з цим типом ГМЛ було виявлено високий рівень експресії ТПР на клонових клітинах [54].

Водночас застосування стимуляторів ТПЕ не має доказової ефективності в пацієнтів з ГМЛ. Mittelman M. та співавт. досліджували ефективність застосування препарату ельтромбопаг (стимулятор ТПР) у пацієнтів з ГМЛ та тромбоцитопенією IV ступеня ($<25 \times 10^9/\text{л}$) у 2018 році. Протягом 5–12 тижнів лікування в пацієнтів, які отримували ельтромбопаг, спостерігалось значно менше клінічно значущих тромбоцитопенічних явищ порівняно з групою контролю (ті, що не отримували стимулятор ТПР) – 54 проти 69 %, але достовірної різниці між цими групами (30 % абсолютна різниця між групами) не було досягнуто [55].

Park C. та співавт. виявили специфічні генетичні маркери та шляхи, пов'язані з тромбоцитопенією при ГМЛ. У пацієнтів з ГМЛ з нормальним каріотипом тромбоцитопенія була асоційована з порушенням експресії диференціальних генів та механізмів, пов'язаних з G-білково-зв'язуючим рецептором, цитокінами та ремоделюванням кісткової тканини. Ключові гени, такі як CSF1R, TNFSF15 і CLEC10A, були визначені як потенційні біомаркери для прогнозування тяжкості тромбоцитопенії при ГМЛ, що може свідчити про їхню участь у ключових патофізіологічних механізмах пригнічення тромбоцитарної ланки при ГМЛ [56].

Продукція тромбоцитів при ГМЛ може також бути зниженою через порушення регуляції гену MYH10. Xiao Q. та співавт. припускають, що порушення регуляції синтезу міозину в мегакаріоцитах (МКЦ) через сигнальні механізми гену MYH10 може призводити до блокування синтезу тромбоцитів. Незрілі МК експресують два типи міозину II (важкий ланцюг міозину IIА (MYH9) і важкий ланцюг міозину IIВ (MYH10)), тоді як зрілі МК експресують лише міозин IIА. Під час виробництва МКЦ міозин IIВ накопичується в ріжучій борозенці замість міозину IIА. Однак під час поліплоїдизації експресія гена

MYH10 пригнічується, що перешкоджає накопиченню міозину IIb і, відповідно, запуску шнурування тромбоцитів. Експресія MYH10 припиняється під час процесу подвоєння важких ланцюгів міозину, що призводить до порушення дозрівання мегакаріоцитів через негативну регуляцію гена MYH10, опосередковану геном RUNX1 [57].

Тромбоцитопенія при ГМЛ, окрім інших механізмів, може бути асоційована з коагулопатією споживання. Класичний механізм формування тромбоцитарної «пробки» включає адгезію, активацію та агрегацію тромбоцитів із подальшою активацією фактора фон Віллебранда через глікопротеїнові рецептори GPIIb та стимуляцією колагензв'язуючих рецепторів $\alpha 2b1$ та GPVI [58]. Системна активація процесу згортання, зумовлена посиленням синтезом тканинного фактора бластними клітинами [59], а також гіперкоагуляційний статус, що виникає внаслідок активації прокоагулянтних факторів, можуть призводити до посиленого споживання тромбоцитів, посилюючи тромбоцитопенію в пацієнтів з ГМЛ [60].

Таким чином, механізми розвитку тромбоцитопенії при ГМЛ мають багатофакторну природу та можуть бути асоційовані з різноманітними патогенетичними детермінантами. Згідно з даними сучасних наукових джерел, зниження рівня тромбоцитів супроводжується високим ризиком розвитку масивних кровотеч, що відіграє важливу роль для подальшої тактики терапії та пошуку нових підходів до її корекції.

1.2.2. Функціональні дефекти тромбоцитів та їх зв'язок з геморагічними проявами при ГМЛ

Тромбоцити розташовуються пристінково в судинах малого та середнього діаметра, містять 2 види гранул: δ -гранули (щільні) та α -гранули. З гранул активованих тромбоцитів вивільняються цитокіни: АДФ, р-селектин, глікопротеїни GPIIb/IIIa, тромбоцитарний фактор росту (PDGF), поліфосфат (polyP), фібриноген та фактор фон Віллебранда.

Прогностичне значення функціональної активності тромбоцитів (їх активації та агрегації), а також вплив цих показників на частоту кровотеч у пацієнтів з ГМЛ встановили у своєму дослідженні *in vivo* Vinholt P. J. та співавт. у 2019 році. Дослідження включало 60 пацієнтів з ГМЛ старше 18 років та з рівнем тромбоцитів $<5 \times 10^9/\text{л}$. Основною метою цієї роботи було визначення зв'язку функціональної активності тромбоцитів з появою кровотечі протягом “семиденних періодів”, тобто тижні з/без епізодів кровоточивості. Методом проточної цитометрії визначали активність агрегації тромбоцитів, використовуючи активатори – TRAP та CRP-XL. Було встановлено, що рівень агрегації тромбоцитів у відповідь на TRAP та CRP-XL був достовірно нижчим у тижні, що передували епізодам кровотеч, порівняно з тижнями без таких епізодів. Ступінь активації тромбоцитів визначали вимірюванням активаційної спроможності тромбоцитів до рецептора фібриногену та активності гранул тромбоцитів. Відсоток тромбоцитів з активованими рецепторами GP IIb/IIIa та гранул, позитивних на активований P-селектин після стимуляції TRAP, був значно нижчим у пацієнтів у тижні, що передували епізодам кровоточивості, порівняно з тижнями без кровотеч. Водночас, за іншими маркерами активації тромбоцитів, а також за параметрами розподілу тромбоцитів за розмірами, визначеними методом світлової цитометрії, суттєвих відмінностей між групами не виявлено. В одномірному та багатомірному аналізі агрегація тромбоцитів, активованих через рецептори GP IIb/IIIa, а також 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 в пацієнтів з ГМЛ незалежно від рівня тромбоцитів та стали незалежними предикторами появи кровотечі протягом “семиденного періоду” [14].

Bumbea H. та співавт. у 2012 році вивчали можливі порушення активації та агрегації тромбоцитів методом проточної цитометрії на невеликій когорті пацієнтів з ГМЛ (22 пацієнти). Проводили аналіз рівня активації тромбоцитів за маркерами CD62P, CD63, CD42b, and CD42a. Рівень p-селектину (CD62P) був

значно нижчий у основній когорті порівняно з групою контролю (15.26 % versus 28.23 %, $p = 0.038$), що засвідчило статичну значущість. Рівень гранулофізину (CD63) корелював із рівнем р-селектину та асоціювався з вираженим зниженням активності у хворих на ГМЛ порівняно зі здоровими особами (14.11 % vs. 40.78 %, $p < 0,01$). Також було встановлено знижену експресію CD42b – рецептора фактора фон Віллебранда – у пацієнтів порівняно з контрольною групою ($p = 0,047$), тоді як антитіло до антигену CD42a, яке реагує з усім комплексом CD42a/CD42b, не мало значущої різниці в досліджуваній групі проти контрольної групи. Рецептори фібриногену Gp IIb-IIIa, $\beta 3$ інтегрин (CD61), що вважаються найбільш розповсюдженими рецепторами на поверхні тромбоцитів, показали виражене зниження експресії порівняно з групою контролю. Зв'язок між комплексами протеїнів Gp IIb-IIIa та Gp Ib-IX показав різну силу ($Rho: 0.570-0.783$), а дослідниками було зроблено припущення про можливий глобальний дефект передачі сигналу між тромбоцитами в пацієнтів з ГМЛ [12].

Мутації в гені RUNX1 асоціюються з поганим прогнозом у пацієнтів із ГМЛ. Згідно з даними Lea Cunningham та співавт., порушення функції тромбоцитів та тромбоцитопенія тісно пов'язані з мутацією в зародковій лінії в гені RUNX1. Хоча дане дослідження було більш орієнтоване на вивчення аутосомно-домінантного порушення тромбоцитів зі схильністю до мієлоїдної неоплазії (FPD-MM), мутація в гені RUNX1 простежується від 5,6 до 13,2 % пацієнтів з ГМЛ [61, 62]. Більшість мутацій RUNX1 при ГМЛ є соматичними, але значна частка (до 30 %) може бути пов'язана з зародковою лінією [63, 64]. Серед пацієнтів основної групи мутації в зародковій лінії RUNX1 були асоційовані з тромбоцитопенією та появою клінічно значущих кровотеч, а також так званим аспірин-асоційованим порушенням функції тромбоцитів (дефіцит α - and/or δ -гранул). У 46 % пацієнтів відмічено зменшення δ -гранул методом електронної мікроскопії, а 69 % мали зміни в α -гранулах. Під час визначення агрегації тромбоцитів методом люмінісцентної агрегатометрії було встановлено її зниження при стимуляції колагеном (94 % пацієнтів) та аномально низьке

вивільнення аденозинтрифосфату у відповідь на низькі дози аденозиндифосфату (100 % пацієнтів) [12].

Отже, незважаючи на наявність окремих досліджень, що вказують на зв'язок між функціональною активністю тромбоцитів та розвитком геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ, отримані дані залишаються розрізненими, обмеженими за обсягом та суперечливими. Дані дослідження виконані на невеликих когортах, з використанням різних методик (протоків цитометрії, агрегатометрії, електронної мікроскопії), без уніфікованих критеріїв оцінки. Крім того, роль генетичних чинників, таких як мутації в гені RUNX1, залишається недостатньо вивченою в контексті функціональних дефектів тромбоцитів. Це обґрунтовує необхідність подальших масштабних досліджень для стандартизації підходів до оцінки тромбоцитарної дисфункції та її прогностичного значення при ГМЛ.

1.2.3. Патогенетичне значення порушень коагуляційного компонента гемостазу в розвитку геморагічного синдрому у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію

Коагуляційна ланка гемостазу відіграє ключову роль у формуванні стабільного фібринового згустка. У хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) її порушення часто стає критичним фактором у розвитку геморагічного синдрому. На тлі масивної інфільтрації кісткового мозку бластними клітинами, ураження печінки, синдрому активації макрофагів, а також цитостатичної терапії спостерігається зниження рівнів окремих плазмових факторів згортання (особливо II, V, VII, X), що провокує виникнення дисбалансу між прокоагулянтною та антикоагулянтною активністю. Особливу увагу привертає активація коагуляційного каскаду з подальшим розвитком ДВЗ-синдрому — стану, при якому відбувається виснаження факторів згортання та тромбоцитів через системне мікротромбоутворення з подальшим виснаженням коагуляційних факторів.

Патогенез ДВЗ-синдрому при ГМЛ включає складну взаємодію прокоагулянтних факторів, дефіциту антикоагулянтів, вивільнення цитокінів і ендотеліальної дисфункції. Експресія тканинного фактора мононуклеарними клітинами периферичної крові та циркулюючими мікрочастинками відіграє центральну роль у розвитку коагулопатії споживання, включаючи розвиток гіперлейкоцитозу та апоптозу/некрозу мієлобластів [59]. Активація системи згортання внаслідок вивільнення тканинного фактора з ендотеліальних і лейкоцитних клітин (особливо промієлоцитів), посилення фібринолізу на тлі підвищеного рівня активатора плазміногену та експресії анексину II є основними тригерами коагулопатії споживання [65, 32].

Згідно з даними сучасних досліджень, ДВЗ-синдром спостерігається в 32–42 % пацієнтів з ГМЛ (за виключенням ГМЛ М3) [66, 67]. Численні фактори можуть бути пов'язані з виникненням ДВЗ-синдрому у хворих на ГМЛ. Jala S. та співавт. у своєму аналізі визначили цироз, хронічну хворобу нирок, системний червоний вовчак, жіночу стать та анемію як фактори, що підвищують ризик виникнення ДВЗ-синдрому при сепсисі та септичному шоці [68]. ДВЗ-синдром при ГМЛ асоційований з підвищеною летальністю та високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень. Araji G. та співавт., використовуючи широку базу даних пацієнтів з ГМЛ, визначили, що пацієнти з ДВЗ-синдромом мали значно вищу летальність – 30,2 проти 7,8 % та частоту серцево-судинних порушень: гострий інфаркт міокарда – 5,1 проти 1,8 %, набряк легень – 2,3 проти 0,7 %, зупинка серця – 6,4 проти 0,9 % та гострий венозний тромбоз / ТЕЛА – 6,6 проти 2,7 % [69].

У ретроспективному дослідженні Versulis J. та співавт. на когорті із 341 пацієнта з ГМЛ (ГПЛ виключена з дослідження) показано, що ДВЗ-подібна коагулопатія є клінічно значущим фактором виникнення тяжких кровотеч G4 ступеня, за ВООЗ класифікацією, у пацієнтів з ГМЛ. Водночас такі порушення коагуляції не були пов'язані з розвитком кровотечі G2–G3 ступеня, що вказує на гетерогенність та біологічну мультифакторність таких несприятливих явищ [9]. Також визначили підгрупу пацієнтів з ГМЛ з ДВЗ-подібною коагулопатією, які

мали підвищений ризик розвитку кровотечі, що загрожує життю або призводить до інвалідності та ранньої смерті протягом перших 60 днів індукційного лікування. Група дослідників представила просту прогностичну систему оцінки, яка була розроблена в когорті пацієнтів з ГМЛ, що отримували послідовне лікування та підтвердили її в незалежній когорті. Прогностичними показниками кровотечі G4 ступеня були ПЧ-МНВ від 1,3 до 1,5 (1 бал), >1,5 (2 бали) і кількість тромбоцитів $\leq 40 \times 10^9/\text{л}$ (1 бал), виміряні перед початком індукційної терапії або під час появи кровотечі, за умови її виникнення до початку лікування. Більшість пацієнтів з ГМЛ мали низький ризик виникнення кровотечі, пов'язаний із 2 % кумулятивною частотою ранніх кровотеч. І навпаки, 12 % пацієнтів мали високий ризик кровотечі та 31 % кумулятивної частоти ранніх кровотеч, незважаючи на адекватну супровідну терапію [9]. Також у даному дослідженні показано, що фактори, які раніше пов'язували з різними ступенями кровотечі, що включали вік, стать, рівень гемоглобіну, функцію печінки, нирок та кількість лейкоцитів, не були незалежно пов'язані з підвищеним ризиком виникнення тяжких кровотеч (G4) [16, 9]. Примітно, що кілька пацієнтів мали низький базовий ризик виникнення кровотечі, але в них спостерігали кровотечі G4 ступеня після розвитку ДВЗ-асоційованої коагулопатії під час курсу інтенсивної хімієтерапії.

Фактори ризику розвитку кровотеч у пацієнтів зі злоякісними гематологічними новоутвореннями вивчалися й раніше [70, 71]. Uhl L. та співавт. повідомили про результати дослідження PLADO зі стійким підвищенням ризику кровотечі $\geq$ II ступеня в пацієнтів із кількістю тромбоцитів $\leq 45 \times 10^9/\text{л}$ [70].

В іншому дослідженні Libourel E. J. та співавт. не було встановлено зв'язку між ДВЗ-синдромом та масивною кровотечею в пацієнтів з ГМЛ, хоча достовірні висновки зробити неможливо, оскільки зареєстрована кількість рясних кровотеч була суперечливою серед різних показників цього аналізу [71]. Пацієнти з високим ступенем кровотечі G4 ступеня мали характерні клінічні ознаки ДВЗ-синдрому, що включали підвищену частоту кровотечі та неасоційований з

катетером тромбоз у контексті коагулопатії споживання зі зниженням кількості тромбоцитів. Однак, на відміну від коагулопатії, що спостерігається при ГПЛ та В-клітинному гострому лімфобластному лейкозі [66], коагулопатія при вперше діагностованому ГМЛ не була пов'язана з тяжкою гіпофібриногенемією (рівень фібриногену <100 мг/дл, за системою оцінки Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу [72]), гіпофібриногенемія не корелювала з підвищеним ризиком кровотечі в пацієнтів із визначеним високим геморагічним ризиком. Крім того, за результатами даного дослідження, D-димер не показав зв'язку з кровотечами G4 як фактором ризику в основній когорті та не мав кореляційного зв'язку з геморагічним синдромом у незалежній когорті. Значення гіперфібринолізу як незалежного фактора ризику розвитку кровотечі G4 ступеня у пацієнтів з ГМЛ потребує подальшого вивчення на більш широких когортах пацієнтів з коагулопатією при ГМЛ [70, 73].

Dicke C. та співавт. досліджували прокоагулянтну активність тканинного фактора ізольованих моноклеарних клітин периферичної крові (ТФ МКП). Значне підвищення рівнів ТФ спостерігали в пацієнтів з ГМЛ порівняно зі здоровими особами з групи контролю. Крім того, ТФ МКП був асоційований з декомпенсованим ДВЗ-синдромом під час ініціального скринінгу, що було підтверджено рівнем фібриногену плазми ≤ 1 г/л ($n = 11$). Окрім ТФ МКП, сироваткова лактатдегідрогеназа корелювала з рівнем D-димеру в загальній когорті пацієнтів і була значно підвищена в пацієнтів із ДВЗ-синдромом, що свідчить про важливу роль апоптозу / некрозу мієлобластів в активації ТФ-залежного шляху згортання. У цьому ж дослідженні було зафіксовано значно підвищені рівні позаклітинної ДНК в плазмі, що може вказувати на внесок внутрішнього контактного шляху в активацію системної коагуляції в загальній когорті пацієнтів та в пацієнтів з нижчою експресією ТФ МКП. Рівні ТФ МКП не впливали на довготривалу виживаність пацієнтів з ГМЛ, а поява ДВЗ-синдрому під час первинної діагностики підвищувала ризик ранньої смерті [59].

Вроджений або набутий дефіцит факторів згортання епізодично описано в науковій літературі як поодинокі клінічні випадки. Дефіцит фактора VII був

описаний як випадкове спостереження Hannami E. та співавт. у 2022 році в пацієнта з подовженим ПЧ. У хворого не спостерігали геморагічного синдрому, а переливання рекомбінантного фактора проводили виключно з профілактичною метою [74].

Отже, ДВЗ-синдром розглядається як один із важливих патогенетичних механізмів розвитку геморагічного синдрому при гострій мієлоїдній лейкемії, особливо в контексті тяжких (G4) кровотеч. Активація коагуляційного каскаду під впливом тканинного фактора, цитокіновий шторм та ендотеліальна дисфункція призводять до коагулопатії споживання з подальшим виснаженням плазмових факторів згортання та тромбоцитів. Водночас, згідно з результатами клінічних спостережень та досліджень, роль ДВЗ-синдрому як незалежного чинника ризику розвитку геморагічних ускладнень залишається неоднозначною.

Публікації, присвячені вивченню частоти та клінічного значення ДВЗ у хворих на ГМЛ, демонструють суттєву варіабельність даних: у частині досліджень спостерігалася достовірна асоціація між ознаками коагулопатії та летальними кровотечами, тоді як в інших таких зв'язків не виявлено. Класичні лабораторні маркери коагуляційної активності, включаючи рівні фібриногену, D-димера, ПЧ та МНВ, в окремих випадках не показали прогностичної значущості. Крім того, спостерігалися випадки виникнення тяжких кровотеч у пацієнтів з початково низьким ризиком, що свідчить про складність та гетерогенність патогенезу геморагічного синдрому при ГМЛ.

1.3. Структурно-функціональні властивості фактора фон Віллебранда та клінічні прояви його дефіцитних станів

Фактор фон Віллебранда (ФВ) – це великий плазмовий глікопротеїн, який опосередковує первинну адгезію тромбоцитів у місці пошкодження судинної стінки, а також сприяє активації VIII фактора в системі внутрішнього шляху згортання. Такі функції підкреслюють унікальність ФВ як протеїну, який бере участь у судинно-тромбоцитарній ланці згортання та системі плазмового гемостазу. Основним депо ФВ є клітини ендотелію судин, тільця Вейбеля-

Паладе комплексу Гольджі та альфа-гранули тромбоцитів. Структура ФВ складається з ланцюгів мономерів, кожен з яких містить послідовність А-доменів, С-доменів та D-комплексів [75]. Домени класу А поділяються на три групи, кожна з яких має окремі функції: А1 – взаємодія з GPIIb рецепторами на тромбоцитах, А2 – взаємодія з ADAMTS13-розщеплювальною протеазою, А3 – взаємодія з колагеном [76–78]. Домени класу С залишаються дослідженими лише частково, складаються з шести компонентів (С1–С6), серед яких С4 є доменом, який взаємодіє з $\alpha IIb\beta 3$ інтегрином тромбоцитів [79]. З фахових наукових джерел відомо, що D1 та D2 комплекси розташовані на пропетиді ФВ та опосередковують конформацію мономерів ФВ у комплексний мультимер, а комплекс D3 відповідає за активізацію антигемофільного глобуліну [80]. Ген ФВ розташований на короткому плечі 12 хромосоми, визначення молекулярних мутацій вважається допоміжним методом у визначенні генетичного типу в порушеннях ФВ, тоді як у 30 % пацієнтів з хворобою ФВ не визначається порушень у послідовностях гена, що кодує білок ФВ [81]. Sadler J. та співавт. з Медичного інституту Говарда Хьюза під час рандомного обстеження здорових людей зазначили зниження ФВ у 1 % здорових осіб [82].

Хвороба фон Віллебранда (хФВ) – це генетично детерміноване, клінічно гетерогенне захворювання, в основі патогенезу якого лежать дефіцит або функціональні дефекти ФВ, що в тяжких випадках характеризується шлунково-кишковими кровотечами, епістаксисом та гемартрозами. Згідно з даними Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC), хФВ є найбільш розповсюдженим розладом кровоточивості, виявленим у від 0,6 до 1,3 % населення США (включаючи всі форми). Згідно з Міжнародною класифікацією, виділяють три основні підтипи хФВ:

- ✓ I тип – кількісний дефіцит ФВ
- ✓ II тип – якісні дефекти ФВ
- ✓ III тип – тотальний дефіцит ФВ.

Другий тип поділяється на чотири підтипи залежно від особливостей дисфункції ділянок мономера ФВ і як наслідок клінічних проявів, а також специфіки діагностичного процесу та лікування.

Існує ряд методів для визначення ФВ та активності його мономерів у плазмі. Для кількісного визначення антигену ФВ використовують методи імуноаналізу. Для визначення активності ФВ найпоширенішим методом є визначення ристоцетин-кофакторної активності – здатності тромбоцитів агрегувати за наявності антибіотика ристоцетину, який може бути виявлений вручну або за рахунок автоматизованих методик. Визначення активності мономерів ФВ відносно антигемофільного глобуліну проводиться за рахунок плазми, у якій концентрація ФВ визначена в межах норми та є стабільною.

Згідно з рекомендаціями Організації лікарів центру гемофілії Великобританії, схваленого Британським комітетом стандартизації в гематології, рівні антигену фактора фон Віллебранда в діапазоні 30–50 % раніше вважалися «низькими» й могли не супроводжуватися геморагічними проявами [83]. Такі знижені показники нерідко були асоційовані з суб'єктивно заниженою оцінкою інтенсивності кровотечі пацієнтом або його родичами та викликали труднощі в стандартизації хФВ. Таким чином, за останнє десятиліття постало багато питань щодо комплексного підходу до діагностики та менеджменту хФВ, що зумовлено гетерогенністю самої патології та її клінічних проявів.

У 2021 році спільними зусиллями Американської асоціації гематології (ASH), Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу (ISTH), Національного фонду боротьби з гемофілією (NHF) та Всесвітньої федерації гемофілії (WFH) були розроблені нові рекомендації щодо діагностики та ведення пацієнтів із хФВ на засадах доказової медицини. Згідно з новою класифікацією, до першого типу відносять пацієнтів, які мають значення антигену ФВ (vWF:Ag) нижче 30 МО/мл (або нижче 30 %), а також тих, що мають значення нижче 50 МО/мл (або нижче 50 %) на тлі вираженої кровоточивості. Наразі в пацієнтів, які мають значення vWF:Ag менше 50 %, має необхідно зібрати ретельний анамнез з особливою увагою до ризику розвитку кровотеч. У таких випадках навіть рекомендовано

детально розпитати близьких родичів, адже сам пацієнт може не усвідомлювати загрози наявності або тяжкості кровоточивості [84, 85]. Водночас генетичний патерн, що лежить в основі зниженого рівня ФВ, залишається недостатньо вивченим. Генетичні дослідження James P. D., Flood V. H. та Goodeve A. показали, що мутації, які кодують ФВ, значно частіше визначали в пацієнтів із рівнем VWF:Ag у плазмі <30 МО/дл [86–89]. Згідно з даними Flood V. H. та Batlle J., мутації гену ФВ рідше виявляли в пацієнтів з рівнями VWF:Ag у діапазоні від 30 до 50 МО/дл, а інтенсивність кровотеч у пацієнтів з легким або помірним зниженням рівня ФВ важко передбачити. Таким чином, пацієнтів з низьким рівнем ФВ (30–50 МО/дл) рекомендують визнавати окремою групою порівняно з пацієнтами з хФВ I типу (<30 МО/дл) [86, 87]. Sadler J. та спіавт. зазначали, що більшість пацієнтів з ФВ у діапазоні від 30 до 50 МО/дл не матимуть проявів геморагічного синдрому [90]. Federici A. B. та спіавт. визначали обмежену інформацію щодо зв'язку між рівнями ФВ та проявами кровоточивості в пацієнтів з низькими рівнями ФВ [91].

Щодо терапії хФВ також внесені корективи. Особлива увага приділена молодим жінкам через фізіологічну наявність періодів менструації, вагітності та пологів. Перевага в даному контексті надається використанню гормональної терапії (комбіновані оральні контрацептиви) та транексамової кислоти над використанням десмопресину. Під час знеболення в пологах (епідуральна анестезія) рекомендовано віддати перевагу рівням ФВ 1,5 МО/мл (або 150 %) над 0,5–1,0 МО/мл. Розширене використання транексамової кислоти рекомендовано жінкам з першим типом хФВ та в післяпологовому періоді для другого та третього підтипів [92].

Комплексна оцінка функціональної активності ФВ є важливим інструментом у стратифікації ризику розвитку геморагічного синдрому при низці лімфопроліферативних та мієлопроліферативних захворювань. Такий підхід розглядається насамперед у контексті вторинних коагулопатій, зокрема набутого синдрому фон Віллебранда (НсФВ). Патогенез НсФВ пов'язаний із посиленням кліренсом, функціональною інактивацією або надмірним

споживанням молекул ФВ, що призводить до порушення первинного гемостазу та, відповідно, підвищеного ризику розвитку кровотеч.

Згідно з даними Federici A. та співавт., серед 186 зареєстрованих випадків НсФВ 48 % припадали на пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями, 16 % – на мієлопроліферативні неоплазії, зокрема 11–17 % – на есенціальну тромбоцитемію [24]. Дослідження Garsia Moreno O. J. та співавт. дозволило встановити частоту виявлення НсФВ серед хворих на хронічні мієлопроліферативні неоплазії, такі як істинна поліцитемія (ІП), первинний мієлофіброз (ПМФ) та есенціальна тромбоцитемія (ЕТ). НсФВ був виявлений у 16,4 % пацієнтів цієї когорти, при цьому 46,7 % випадків асоціювалися з ПМФ, 40 % – з ІП, та 13,3 % – з ЕТ. Незважаючи на достатньо високу частоту НсФВ, клінічно значущі кровотечі реєструвались у 13,3 % пацієнтів [93].

Відповідно до даних Міжнародного реєстру ISTH, лімфопроліферативні захворювання є провідною групою патологій, асоційованих із НсФВ, з частотою від 30 до 48 % випадків [94]. У роботах Mital A. та Rottenstreich A. досліджувався взаємозв'язок між мієлопроліферативними захворюваннями та розвитком НсФВ. Так, Mital A. у двох послідовних дослідженнях продемонстрував частоту виникнення НсФВ у 20 % пацієнтів з ЕТ та у 12 % – з ІП, наголошуючи на доцільності проведення скринінгу НсФВ у пацієнтів зі схильністю до кровотеч [95, 96]. Rottenstreich A. та співавт. зафіксували ще вищі показники поширеності НсФВ – 55 % для ЕТ та 49 % для ІП відповідно [97]. У подальшому Mital A. та співавт. досліджували частоту НсФВ у пацієнтів із системним мастоцитозом, виявивши знижені рівні ФВ у 8 із 21 пацієнта (38 %) [98].

Таким чином, ФВ є багатофункціональним глікопротеїном, що бере участь як у первинному, так і в плазмовому гемостазі, забезпечуючи адгезію тромбоцитів і стабілізацію антигемофільного фактора VIII. Порушення його структури або функції зумовлюють широкий спектр геморагічних проявів, що відображено в клінічній гетерогенності хвороби фон Віллебранда. Сучасна класифікація хФВ базується на оцінці кількісного та якісного дефіциту ФВ, що дозволяє більш точно диференціювати підтипи захворювання й адаптувати

тактику лікування. У контексті гематологічних неоплазій дедалі більшу увагу дослідників привертає набутий синдром фон Віллебранда, який розвивається внаслідок прискореного кліренсу, інгібіції або споживання ФВ і є значущим чинником ризику вторинної гемостазіопатії. Висока частота НсФВ у пацієнтів з мієлопроліферативними та лімфопроліферативними захворюваннями свідчить про необхідність рутинного скринінгу та динамічного моніторингу ФВ при гематологічній гіперпроліферації. Комплексна оцінка та широке вивчення кількісних та якісних показників ФВ у хворих з уперше виявленою ГМЛ допоможе глибше зрозуміти природу порушень системи згортання, оцінити прогноз виникнення кровотеч і вчасно провести корекцію лікування геморагічного синдрому в першому гострому періоді, який є найкритичнішим у перебігу ГМЛ.

1.3.1 Клініко-діагностичне значення показників фактора фон Віллебранда (vWF:Ag, vWF:RCo, vWF:FVIII) та антигемофільного глобуліну (FVIII) при гематологічних, онкологічних та неонкологічних захворюваннях

Антигемофільний глобулін (фактор VIII) є ключовим компонентом внутрішнього шляху активації коагуляційного каскаду та відіграє критичну роль у формуванні стабільного фібринового згустку. У пацієнтів з гематологічними неоплазіями, зокрема при гострих лейкозах, мієло- та лімфопроліферативних захворюваннях, рівень FVIII може істотно змінюватися внаслідок ендотеліальної дисфункції, системного запального процесу або порушення регуляції синтезу факторів згортання. Оцінка концентрації та функціональної активності FVIII у даної категорії хворих має важливе клінічне значення, оскільки може бути асоційована з підвищеним ризиком розвитку як геморагічних, так і тромботичних ускладнень.

Роль фактора FVIII у патогенезі гематологічних неоплазій була висвітлена в науковому літературному огляді Comerford C. та співавт., присвяченому

проблематиці канцер-асоційованого тромбозу при злоякісних гематологічних захворюваннях. Підвищена експресія FVIII спостерігалася при множинній мієломі (ММ), гострій лімфобластній лейкемії (ГЛЛ) та макроглобулінемії Вальденстрема. Найбільшу когортну роботу з пацієнтами з множинною мієломою представили Auwerda J. та співавт., які виявили підвищені рівні FVIII перед початком індукційної терапії, а також установили їх асоціацію з більш пізніми стадіями захворювання. Приблизно у 10 % пацієнтів цієї когорти згодом були зареєстровані випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ), однак істотної різниці в показниках системи коагуляції до початку лікування між пацієнтами з ВТЕ та без неї виявлено не було [99].

Minnema M. C. та співавт. досліджували рівні vWF:Ag та FVIII в когорті з 20 пацієнтів із ММ, які отримували лікування талідомідом. Було виявлено значне підвищення рівнів як vWF:Ag (у середньому 374 %), так і FVIII:C (у середньому 352 %) у плазмі крові. Установлено асоціацію між підвищеним рівнем vWF:Ag і розвитком ВТЕ, тоді як підвищення рівнів FVIII:C не демонструвало достовірного зв'язку з тромботичними подіями. Однак з огляду на обмежений розмір вибірки та високий відсоток ВТЕ (35 %) у досліджуваній когорті, остаточні висновки щодо впливу підвищених рівнів vWF:Ag на частоту ВТЕ та загальну виживаність залишаються не визначеними [100].

Mohren M. та співавт. також проаналізували підвищення рівнів FVIII і vWF:Ag у пацієнтів з лімфомами та лейкеміями в контексті оцінки ризику тромботичних ускладнень. У дослідження було включено 45 пацієнтів із нормальними показниками стандартної коагулограми, рівнями антитромбіну III та протейну S. Підвищення рівнів FVIII та vWF автори пов'язують із порушенням ендотеліальної функції, що часто спостерігається у хворих із гематологічними неоплазіями [101].

Підвищення рівня FVIII було виявлено в пацієнтів із ГЛЛ. Зокрема Burley K. та співавт. зазначили, що в поєднанні з іншими патогенетичними чинниками підвищення FVIII може сприяти розвитку тромбозу у хворих на ГЛЛ [102]. Водночас роль зниженого рівня FVIII у формуванні геморагічних

ускладнень при гематологічних та солідних неоплазіях вивчалася переважно в контексті набутої гемофілії А з наявністю інгібіторів до FVIII. У двох послідовних дослідженнях типу «випадок–контроль» Lewis A. та Poscente M. описали випадки набутої гемофілії А в пацієнтів з поширеною стадією раку передміхурової залози, які супроводжувались тяжкими кровотечами та наявністю автоантитіл до FVIII [103, 104].

Зниження FVIII також зафіксували Sallah S. та співавт. у дослідженні, що охоплювало 8 пацієнтів з різними гематологічними захворюваннями, зокрема хронічним лімфолейкозом ($n = 3$), МДС ($n = 1$), еритролейкемією ($n = 1$), ПМФ ($n = 1$), ММ ($n = 1$) та лімфопроліферативним захворюванням ($n = 1$). Найвищі титри інгібітора FVIII спостерігали в пацієнта з ПМФ, при цьому в трьох пацієнтів рівень FVIII становив менше 1 % [105]. Автори припускають, що автоімунний механізм зниження FVIII може бути ключовим у розвитку геморагічного синдрому при гематологічних неоплазіях.

Діагностичний підхід до набутої гемофілії А та В був детально описаний Constantinescu C. та співавторами. Основу алгоритму становить виявлення ізольованого подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) в поєднанні з визначенням рівнів FVIII та наявності інгібіторів. Підвищений індекс підозри на набутий дефіцит FVIII, зокрема набута гемофілія А, характерний саме для пацієнтів з гематологічними та солідними пухлинними захворюваннями [106].

Накопичуються нові докази того, що показники ФВ можуть відігравати певну роль у прогнозуванні агресивності перебігу гематологічних злоякісних новоутворень, хоча патофізіологічні механізми цього впливу залишаються недостатньо з'ясованими. Зокрема Nagag A. та співавт. спостерігали підвищені рівні VWF:Ag у когорті дітей віком від 2 до 10 років з ГЛЛ. Пацієнти групи високого ризику мали вищі показники VWF:Ag порівняно з тими, хто належав до групи сприятливого прогнозу [107]. Подібні результати були представлені Hatzipantelis та співавт. у 2011 році [108].

У своїх висновках обидві наукові групи відзначили наявність ендотеліальної дисфункції в пацієнтів з ГЛЛ, що проявлялась як у дебюті захворювання, так і на фоні хімієтерапії. Автори припускають, що така дисфункція може бути зумовлена безпосереднім впливом лейкемічного процесу на судинну стінку. Відповідно рівень ФВ у сироватці крові розглядається як потенційний додатковий прогностичний маркер тяжкості перебігу захворювання в дітей з ГЛЛ [107, 108].

Дослідження серед пацієнтів з ГМЛ, проведене Abaza H. M. H. та співавт., було спрямоване на оцінку ристоцетин-кофакторної активності фактора Віллебранда (VWF:RCo) в 30 пацієнтів з уперше діагностованою гострою мієлоїдною лейкемією — до початку терапії та через два тижні після її завершення. Результати показали статистично достовірне зниження активності ФВ у цих пацієнтів порівняно з контролем. У цьому ж дослідженні зафіксовано, що зниження ристоцетин-кофакторної активності частіше простежувалося в пацієнтів з різними симптомами кровоточивості, ніж у пацієнтів без ознак кровотечі, а найнижчі рівні VWF:RCo визначалися в групі з вираженим геморагічним синдромом (Grade 3). 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 [25].

Співвідношення vWF:RCo/vWF:Ag є одним з основних показників в оцінці функціональної активності ФВ у пацієнтів з хФВ та НсфВ. Співвідношення має важливе значення для диференційної діагностики функціональних дефектів ФВ, широко використовується для діагностики хФВ та НсфВ. Nivert B. та співавт. вивчали роль співвідношення vWF:RCo/vWF:Ag у пацієнтів з макроглобулінемією Вальденстрема. Зниження vWF:RCo/vWF:Ag < 0,7 асоціювалось з вищими концентраціями IgM, гіпервіскозним синдромом та кріоглобулінемією. 59 % пацієнтів мали високі значення vWF:Ag (медіана, 234 МО/дл), що були асоційовані з гіршою загальною виживаністю. Серед можливих механізмів підвищення vWF:Ag дослідники зазначали активацію

клітин ендотелію прозапальними цитокінами, активацією молекулярного механізму JAK/STAT та IL-6-асоційованої секреції IgM клітинами лімфоплазмоцитарної лімфоми [109]. Однак Laporte P. та співавт. при порівнянні двох методик оцінки активності ФВ у пацієнтів з МПН – vWF:RCo та vWF:GPIbR (методика з використанням латексних кульок, які покриті рекомбінантними рецепторами GPIb), зазначали на користь визначення активності при МПН методом vWF:GPIbR за рахунок вищої чутливості в умовах високого тромбоцитозу [110]. Okubo N. та співавт. показали, що значення $vWF:RCo/vWF:Ag < 0,7$ вказує на посилене споживання мультимерів ФВ при тяжкому аортальному стенозі та має високу специфічність під час діагностики [111].

Таким чином, показники ФВ спорадично описані у фаховій літературі в контексті як гематологічних та онкологічних неоплазій, так і неонкологічних захворювань. FVIII, vWF:Ag, vWF:RCo, активності VWF:FVIII відіграють важливу роль у формуванні коагуляційного балансу при гематологічних та онкологічних неоплазіях, зокрема гострих і хронічних лейкозах, множинній мієломі та мієлопроліферативних захворюваннях. Підвищення рівнів FVIII і vWF:Ag у таких хворих часто асоціюється з активацією ендотелію, системним запаленням і підвищеним ризиком тромботичних ускладнень, тоді як зниження vWF:RCo і зменшення співвідношення $vWF:RCo / vWF:Ag$ вказує на функціональний дефіцит ФВ та підвищення ризику геморагічного синдрому. Критичні зниження FVIII зазвичай пов'язані з аутоімунними коагулопатіями та асоціюються з вираженим геморагічним синдромом. Згідно з сучасними науковими даними, параметри ФВ мають важливе прогностичне значення при оцінці тяжкості перебігу основного захворювання, визначенні ризику ускладнень і прийнятті терапевтичних рішень. Зниження співвідношення $vWF:RCo / vWF:Ag (<0,7)$ є чутливим маркером функціональної недостатності ФВ і може застосовуватися для ранньої оцінки ризику геморагічних ускладнень, що підкреслює доцільність подальшого вивчення цих показників при гематологічних новоутвореннях.

1.4. Методи корекції геморагічного синдрому в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією

До основних методів корекції геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ належать як профілактичні, так і терапевтичні заходи. Серед них найчастіше застосовуються трансфузії тромбоконцентрату, що є стандартом ведення пацієнтів з тяжкою тромбоцитопенією в період мієлосупресії. Пороговим показником для призначення профілактичного переливання тромбоцитів зазвичай вважається рівень тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$, однак у випадках клінічно вираженої кровотечі або за наявності додаткових факторів ризику цей поріг може бути підвищеним [20].

Крім трансфузійної підтримки, до консервативного лікування залучають фармакологічні гемостатичні засоби. Зокрема антифібринолітики, такі як транексамова кислота, демонструють ефективність у стабілізації гемостазу завдяки інгібуванню активації плазміногену та пригніченню фібринолізу. Етамзилат використовується з метою покращення капілярної резистентності та зменшення судинної проникності, що також сприяє зниженню ризику спонтанних кровотеч. У тяжких випадках вираженого дефіциту окремих факторів згортання, наприклад при підозрі на набутий синдром фон Віллебранда або коагулопатію змішаного генезу, може бути доцільним застосування рекомбінантних препаратів факторів згортання крові, зокрема концентратів фактора VIII або фактора фон Віллебранда.

Комплексне застосування цих підходів з урахуванням індивідуальних клініко-лабораторних характеристик пацієнта дозволяє покращити контроль геморагічних проявів, знизити ризик тяжких ускладнень та підвищити ефективність проведеної хіміотерапії.

1.4.1. Клінічне значення переливання тромбоконцентрату: показання, протипоказання та профілактична ефективність при геморагічних ускладненнях

Пацієнти з ГМЛ, особливо в першому гострому періоді, належать до групи підвищеного ризику виникнення кровотеч. Наразі основними показниками для призначення профілактичних переливань тромбоконцентрату залишається тяжкість тромбоцитопенії та ступінь вираженості геморагічного синдрому.

Відповідно до останніх рекомендацій Schiffer C. A. (2018), Metcalf R. A. (2025) та співавт., профілактичні переливання тромбоконцентрату мають призначатись пацієнтам із тромбоцитопенією внаслідок зниженої функціональної активності кісткового мозку для профілактики ризику виникнення кровотечі, у разі розвитку тромбоцитопенії – до порогових значень. Порогові значення тромбоцитів у пацієнтів з гематологічними захворюваннями та в тих, кому проводиться аlogenна ТГСК, встановлені на рівні $10 \times 10^9/\text{л}$ [20, 112]. Трансфузії тромбоконцентрату при більш високих рівнях тромбоцитів доцільно призначати в разі появи геморагічного синдрому, лихоманки, гіперлейкоцитозу, швидкого зниження рівня тромбоцитів, порушень у системі згортання або за необхідності проведення інвазивних процедур. Згідно з даними рандомізованих клінічних досліджень, дорослі пацієнти, яким проводилася аутологічна ТГСК, мали однакові показники кровоточивості за умови зменшеного використання тромбоконцентрату, коли переливання проводили тільки при появі ознак кровотечі. Пацієнти з мієлодисплазією або апластичною анемією, що супроводжується хронічною, стабільною, тяжкою тромбоцитопенією, які не отримують активної хімієтерапії, можуть перебувати під спостереженням без профілактичних трансфузій тромбоконцентрату, отримуючи їх епізодично в разі появи ознак кровотечі [20, 112].

У дослідженні Sherrill J. Slichter та співавт. описано, що за участі 1272 пацієнтів з тромбоцитопенією ($\leq 10 \times 10^9/\text{л}$) проводили порівняння ефективності профілактичних переливань тромбоконцентрату в різних дозах: низькій ($1,1 \times 10^{11}$), середній ($2,2 \times 10^{11}$) та високій ($4,4 \times 10^{11}$ тромбоцитів на м^2 площі тіла). Частота клінічно значущих кровотеч серед пацієнтів у відповідних групах становила 71 %, 69 % та 70 % відповідно, і статистично достовірної різниці між ними виявлено не було. Таким чином, автори зробили висновок, що

профілактичне переливання тромбоцитів у різних дозах не впливає на загальну частоту виникнення геморагічних подій [40]. Аналогічні результати отримано в проспективному дослідженні Wandt H. та співавт., де зазначено, що кровотечі III ступеня спостерігались рідко і не залежали від обраної трансфузійної стратегії. Проте було показано, що застосування профілактичної трансфузії тромбоконцентрату достовірно знижувало ризик розвитку кровотеч II ступеня і вище [113].

Алоімунізація до тромбоцитів є ваговою проблемою в практиці переливання тромбоцитів. Згідно з даними досліджень, переливання тромбоконцентрату не дає бажаного результату у 27 % - 44 % пацієнтів. [114, 115]. Рефрактерність до тромбоцитів може бути зумовлена як імунними, так і неімунними чинниками. До імунних належать алоантитіла до тромбоцитів та антитіла до антигенів лейкоцитів людини (HLA). Серед неімунних переважають інфекційні захворювання, гіпертермія, кровотечі, ДВЗ-синдром, а також дія деяких лікарських засобів (наприклад, ванкоміцину, амфотерицину В тощо) [116]. Дослідження 90-х років показують, що більше 25 % пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ будуть мати антитіла до HLA та невдовзі стануть рефрактерними до трансфузій тромбоконцентрату, несумісного з HLA [117, 118]. Schmidt A. E. та співавт. у клінічному випадку, описаному в 2019 році, показала, що пацієнту з рівнем тромбоцитів $12 \times 10^9/\text{л}$, якому раніше неодноразово переливали тромбоцитарну масу без позитивного ефекту, на переливанні тромбоцитарної маси, сумісної за HLA вдалося досягти рівня тромбоцитів $35 \times 10^9/\text{л}$ [119].

Профілактичний підхід є стандартною практикою для пацієнтів з тяжкою тромбоцитопенією та високим ризиком виникнення клінічно виразних кровотеч, але варто підкреслити той факт, що не всі пацієнти отримують переваги від таких трансфузій [20, 115]. Переливання тромбоконцентрату лише інколи показані гемодинамічно стабільним пацієнтам з імунною тромбоцитопенією або тромбоцитопенією, пов'язаною з прийомом лікарських препаратів. Натомість

при тромбоцитній тромбоцитопенічній пурпурі така трансфузія є відносним протипоказанням, оскільки може посилювати утворення мікротромбів [120].

Crighon G., Estcourt L. в огляді, опублікованому в Cochrane, за даними шести рандомізованих клінічних досліджень порівняли ефективність профілактичних та терапевтичних трансфузій тромбоконцентрату в пацієнтів із гематологічними захворюваннями, які отримали мієлосупресивну хімієтерапію або ТГСК [121]. Згідно з даними Wandt H. та Stanworth S. J., пацієнти, які перебувають на аутологічній ТГСК, отримують менше переваг від профілактичних трансфузій тромбоконцентрату [15, 113]. У дослідженні Wandt H. та співавт. зазначено, що III ступінь кровоточивості був доволі рідкісним явищем незалежно від стратегії щодо трансфузій тромбоконцентрату, але профілактична стратегія зменшувала ризик появи кровотечі II ступеня та вище [113]. У дослідженні Stanworth S. та співавт. зафіксовано, що показники кровотеч II ступеня та вище істотно не відрізнялися в підгрупах пацієнтів, які отримали ауто-ТГСК. У загальних висновках зазначено, що терапевтична стратегія пов'язана з дещо більшим ризиком кровотечі порівняно з профілактичною стратегією в пацієнтів з постцитостатичною тромбоцитопенією та після ТГСК, але водночас має низький та середній рівень доказовості [15]. Немає достатніх доказів, щоб довести різницю в рівнях смертності та в побічних явищах між терапевтичною політикою переливання тромбоцитів і політикою профілактичного переливання тромбоцитів, але водночас терапевтична політика переливання тромбоцитів спрямована на зменшення кількості введених компонентів тромбоцитів [121].

У 2013 році Stanworth S. J. та співавт. провели відкрите рандомізоване багатоцентрове дослідження серед 14 центрів у Великобританії та Австралії. Первинною точкою оцінки ефективності була кровотеча II, III, IV ступеня за ВООЗ класифікацією кровоточивості до 30 днів після рандомізації. Серед 600 пацієнтів, включених у дослідження, кровотечі II, III, та IV ступеня спостерігались у 151 пацієнта (50 %) з 300, які не отримували профілактичні трансфузії, та в 128 пацієнтів (43 %) з 298 у профілактичній групі. Натомість у

непрофілактичній групі спостережено більше днів з кровотечею та коротший період до першого дня епізоду кровоточивості порівняно з групою, яка отримувала профілактичні трансфузії. Загалом дослідники підсумували, що стратегія без профілактики не поступається профілактичній ($p < 0,04$) щодо частоти кровотеч II, III, IV ступеня за класифікацією ВООЗ [15].

Отже, профілактичний підхід залишається загальноприйнятим стандартом ведення пацієнтів з ГМЛ протягом усього періоду лікування, особливо в контексті замісної та превентивної гемостатичної терапії. У щоденній клінічній практиці найбільш поширеним методом профілактики кровотеч є переливання тромбоконтрату, яке, однак, не завжди забезпечує очікуваний клінічний ефект і не гарантує зниження частоти або тяжкості геморагічних ускладнень. Зважаючи на мультифакторну природу порушень гемостазу при ГМЛ, визначення їх патогенетичних механізмів часто ускладнюється як обмеженням часу, так і відсутністю повного лабораторного супроводу в умовах клінічного терміну. У зв'язку з цим ідентифікація додаткових маркерів та факторів ризику розвитку тяжких кровотеч набуває особливої актуальності, оскільки дає змогу здійснити більш точну оцінку ризику та сприяти впровадженню персоналізованих терапевтичних стратегій. Такий підхід потенційно може підвищити ефективність профілактичних заходів і загальну результативність лікування пацієнтів з ГМЛ.

1.4.2. Сучасні принципи медикаментозного лікування геморагічного синдрому при гострій мієлоїдній лейкемії

Транексамова кислота (ТХА) і ϵ -амінокапронова кислота пригнічують фібриноліз, блокуючи сайти зв'язування лізину на молекулах плазміногену. Антифібринолітики зазвичай використовуються для запобігання та лікування кровотечі в пацієнтів із порушеннями функції тромбоцитів і спадковими коагулопатіями [122].

Фізіологічно тромбоцити є найбільшим джерелом інгібіторів активатора плазміногену. Згустки, що утворюються за наявності тромбоцитопенії, є крихкими, швидко лізуються та призводять до утворення поганої гемостатичної пробки внаслідок дефіциту інгібітора активатора плазміногену [123]. Таким чином, використання ТХА може бути ефективним при кровотечах на фоні тромбоцитопенії. Після проведеної антифібринолітичної терапії в невеликій кількості пацієнтів з тромбоцитопенією та гематологічними злоякісними новоутвореннями спостережено зменшення епізодів кровотеч, зниження потреби в переливанні тромбоцитів і еритроцитів [124, 125].

Згідно з результатами клінічного дослідження A-TREAT, проведеного серед пацієнтів зі злоякісними гематологічними новоутвореннями, які проходили курс інтенсивної хіміотерапії або трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин і отримували звичайне переливання тромбоцитів, додавання ТХА в профілактичних дозах не зменшувало значного ризику первинної кінцевої точки, кровотечі $\geq$ II ступеня за ВООЗ порівняно з плацебо [126]. ТХА є ефективним засобом для зменшення кровотечі в різних клінічних сценаріях, таких як кардіохірургія [88], травма [127] та ендопротезування суглобів [128]. Він затверджений для профілактики кровотечі при гемофілії [129], вроджених дисфункційних розладах тромбоцитів (включаючи хФВ) [130] та менорагіях [131]. Проте ТХА не зменшує кровотечі в пацієнтів зі шлунково-кишковими кровотечами [130] та не покращує результати субарахноїдального крововиливу [131], що свідчить про те, що механізм, місце та / або тяжкість кровотечі можуть стати критичними детермінантами ефективності. Крім того, навіть за наявності чітких показань ефективність ТХА може бути обмежена часовим вікном у складній фізіологічній відповіді на судинне пошкодження. Наприклад, як при акушерській кровотечі, так і при великій травмі, включаючи черепно-мозкову [127], ТХА виявилась ефективною лише за умови введення протягом перших 3 годин від початку епізоду з потенційним погіршенням результатів після цього моменту. Дане терапевтичне вікно може збігатися з транзиторною

фазою фібринолітичної активації, як було запропоновано при коагулопатії, спричиненій травмою [132].

Застосування рекомбінантних факторів згортання при ГМЛ спорадично описані в науковій літературі у вигляді поодиноких клінічних випадків. Деякі з них описують успішні результати використання таких препаратів, але до сьогодні немає жодних результатів щодо використання таких рекомбінантних факторів на більших групах пацієнтів та відповідно достовірних результатів таких випробувань.

Дефіцит фактора VII (FVII) є найпоширенішим серед усіх рідкісних спадкових розладів згортання крові. Водночас набутий дефіцит FVII (aFVIID) трапляється рідко. У фаховій літературі описано лише кілька випадків набутого дефіциту aFVIID, пов'язаного з ГМЛ, у зв'язку з чим проводили переливання рекомбінантного фактора. У клінічному випадку, представленому Hannami E. та співавт., у пацієнта не спостерігалось геморагічного синдрому, а рекомбінантний FVII переливали виключно із замісною метою [74]. У 2015 році Remmaraju N. та співавт. представили клінічний випадок успішного застосування рекомбінантного фактора VII у пацієнта з уперше виявленою ГМЛ, що ускладнився внутрішньочерепним крововиливом. [133].

Нещодавно Watanabe N., Ookura M. та співавторами з Японії було показано, що рекомбінантний розчинний тромбомодулін (ART-123), активатор внутрішнього антикоагулянту протейну С, мав перевагу порівняно з гепарином у рандомізованому дослідженні пацієнтів з ДВЗ-синдромом (32 % хворих на ГМЛ, що не належать до підтипу ГПЛ), водночас результати в пацієнтів з ГМЛ не вираховувалися окремо [134, 135]. Інші альтернативні засоби, які були протестовані для лікування ДВЗ-синдрому, включають рекомбінантний активований фактор VIIa, антитромбін, тромбомодулін альфа та активований протейн С [136]. Попри перспективність, клінічне застосування цих молекул залишається недостатньо обґрунтованим, оскільки наразі жодна з них не пройшла розширену фазу клінічних випробувань [136].

Станом на сьогодні проблема ефективної медикаментозної корекції геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ залишається надзвичайно актуальною та недостатньо вивченою. У більшості випадків розвиток кровотеч асоціюється з активацією ДВЗ-синдрому, діагностика якого базується на інтерпретації результатів стандартної коагулограми, що визначає подальшу терапевтичну тактику. Водночас тромбоцитопенія в таких хворих, як правило, є наслідком витіснення мегакаріоцитарного паростка бластними клітинами, а також глибокої мієлосупресії, зумовленої як самим злоякісним процесом, так і проведенням інтенсивної хімієтерапії. Традиційне прогнозування ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів з ГМЛ ґрунтується на оцінці кількості тромбоцитів та морфологічному варіанті захворювання.

У цьому контексті особливої актуальності набуває розробка надійних прогностичних моделей для стратифікації ризику кровотеч у хворих на ГМЛ. Наявні у фаховій літературі шкали переважно орієнтовані на пацієнтів похилого віку або осіб, які перебувають на антикоагулянтній терапії, що значно обмежує можливість їх застосування в клінічному веденні хворих з ГМЛ. У зв'язку з цим потребує подальшого вивчення діагностичний потенціал нових маркерів системи гемостазу — зокрема, рівнів антигену фактора фон Віллебранда (vWF:Ag), ристоцетин-кофакторної активності (vWF:RCo), функціональної активності vWF відносно фактора VIII (vWF:FVIII), а також загального рівня антигемофільного глобуліну (FVIII). Аналіз цих параметрів у контексті комплексного порушення коагуляційного гемостазу дозволить поглибити розуміння патогенезу коагулопатій при ГМЛ та сприятиме формуванню нових підходів до прогнозування і профілактики геморагічних ускладнень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

У даному дослідженні з метою визначення ролі фактора фон Віллебранда в прогнозуванні ризику розвитку геморагічного синдрому різного ступеня було обстежено 80 пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ (38 чоловіків і 42 жінки), які отримували діагностичну та лікувальну допомогу в Державній установі «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України» (ДУ ННЦРМГО) та Комунальному некомерційному підприємстві «Київська міська клінічна лікарня №9» з 2019 до 2025 року. При встановленні діагнозу «Гостра мієлоїдна лейкемія» керувались цитологічною ФАБ класифікацією та класифікацією ВООЗ 2022 року. До дослідження були включені всі підтипи ГМЛ за класифікацією ФАБ та ВООЗ, крім ГПЛ (М3) (виключені з дослідження). Медіана віку пацієнтів становила 53 роки (95 % ДІ: 45–59). Контрольна група представлена 30 умовно здоровими особами, зіставними за віком та статтю.

Загальноклінічні лабораторні обстеження пацієнтів та осіб із групи контролю проводились на базі ДУ ННЦРМГО та Комунального некомерційного підприємства «Київський міський пологовий будинок №3» відповідно до Конвенції Ради Європи про захист прав гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS №164) від 04.04.1997 р. і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.), що було підтверджено комітетом біомедичної етики ДУ ННЦРМГО наявності письмової згоди обстежуваних. Усім пацієнтам у доступній формі було роз'яснено процедуру дослідження, надано інформацію про необхідні маніпуляції та контактні дані лікаря-дослідника в разі виникнення питань.

Для досягнення поставленої мети було проведено проспективне дослідження. Визначали загальноклінічні, лабораторні дані пацієнтів (рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів, лейкоцитів, лейкоцитарна формула, стан кістковомозкового кровотворення, показники стандартної коагулограми (протромбіновий час, МНВ, АЧТЧ, фібриноген) та кількісні і якісні

характеристики фактора фон Віллебранда в пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ та осіб із групи контролю. Усі досліджувані показники визначали до початку проведення протоколу індукційної терапії (ініціальний скринінг), оскільки вони найбільш достовірно відображали стан системи згортання пацієнтів з ГМЛ, не модифікований впливом замісної терапії (переливання компонентів крові, плазми), антибактеріального лікування та інших інтервенцій, що супроводжували подальший лікувальний процес. При об'єктивному обстеженні до уваги бралися наявність основних симптомів ГМЛ: гіперпластичного, інтоксикаційного, анемічного, геморагічного. Контрольна група ($n = 30$), що включала умовно здорових осіб, була залучена з метою порівняльної оцінки основних показників стандартної коагулограми та загальноклінічних показників. Аналіз рівнів фактора фон Віллебранда ($vWF:Ag$, $vWF:RCo$, $vWF:FVIII$, $FVIII$) в контрольній групі проводився виключно в рамках описової статистики, однак не використовувався для подальшого порівняльного аналізу з пацієнтами основної групи. У кількох випадках у контрольній групі були виявлені ізольовані зниження окремих параметрів ФВ без наявності геморагічного анамнезу або клінічних проявів, що дозволяє розцінювати такі результати як випадкові лабораторні знахідки. З огляду на можливу біологічну варіабельність та індивідуальні коливання рівнів ФВ у здорових осіб, ці дані не були використані для міжгрупових порівнянь. Для оцінки взаємозв'язку між показниками фактора фон Віллебранда та клінічними проявами кровоточивості аналіз проводився виключно серед пацієнтів основної групи з наявним геморагічним синдромом різного ступеня тяжкості. Такий підхід забезпечив збереження клінічної значущості результатів і дозволив уникнути потенційного викривлення отриманих даних.

Зразки плазми для оцінки ініціальних порушень у згортувальній системі було відібрано перед початком лікування. Ступінь кровоточивості оцінювали на основі модифікованої шкали BOOЗ для визначення ступеня вираженості кровотеч Modified WHO Bleeding Scale (WHO BS) у два етапи:

- під час ініціального скринінгу;
- під час індукційного курсу та в періоді спостереження (в разі його появи або посилення).

Спеціальне гематологічне обстеження включало вивчення стану гемопоєзу на основі морфологічного дослідження елементів периферичної крові та кісткового мозку відповідно до затвердженого стандарту медичної допомоги «Гострий мієлоїдний лейкоз» від 30.10.2023 року, № 1873. Після стабілізації стану пацієнта, зниження лейкоцитозу (у разі його наявності) шляхом застосування циторедуктивної терапії та вибору оптимального курсу терапії всім пацієнтам було розпочато індукційну терапію за схемами 7 + 3, 5 + 2 або азацитидин + венетоклакс. Після завершення індукційного курсу всі пацієнти перебували під спостереженням на стаціонарному лікуванні з метою проведення замісної, антибактеріальної та симптоматичної терапії до моменту відновлення кровотворення / смерті. Для усунення впливу коагуляційних порушень, які могли б істотно вплинути на результати оцінки гемостатичних параметрів та прогнозування ризику кровотечі, з дослідження на етапі ініціального скринінгу були виключені пацієнти, які мали понад 5 балів за шкалою оцінки ДВЗ-синдрому ISTH. Такий підхід забезпечив однорідність вибірки щодо ступеня порушення системи згортання та дозволив більш точно визначити предикторну роль окремих клініко-лабораторних факторів у формуванні геморагічного синдрому.

На етапі ініціального скринінгу в усіх пацієнтів досліджували основні показники загального аналізу крові, стандартної коагулограми (ПЧ, МНВ, фібриноген, АЧТЧ), рівень бластів у периферичній крові і кістковому мозку та оцінювали їх зв'язок зі ступенем геморагічного синдрому. У всіх пацієнтів з основної групи проводили визначення кількісних характеристик фактора фон Віллебранда (VWF:Ag – антиген фактора фон Віллебранда, FVIII – активності фактора VIII). Після отримання показників проводили аналіз їх комплексного впливу на частоту виявлення та інтенсивність геморагічного синдрому як на етапі ініціального скринінгу, так і в періоді спостереження.

Оцінювали зв'язок показників функціональної активності фактора фон Віллебранда (vWF:RCo – ристоцетин-кофакторної активності та VWF:FVIII – активності фактора фон Віллебранда відносно фактора VIII) та співвідношення

vWF:RCo/VWF:Ag зі ступенем кровотечі в пацієнтів з ГМЛ перед початком терапії та протягом періоду спостереження.

У результаті дослідження було проведено аналіз виживаності хворих із ГМЛ за період спостереження та визначено найбільш показові фактори, які мають вагоме прогностичне значення.

На основі отриманих даних розробили математичну модель оцінки ризику розвитку тяжких геморагічних ускладнень у пацієнтів з ГМЛ.

2.2. Дизайн клінічного дослідження

Загальноклінічне обстеження пацієнтів проводили на етапі первинної діагностики, а спостереження кожного пацієнта – у 2 етапи:

- 1) під час ініціального скринінгу оцінювали ступінь геморагічного синдрому за модифікованою шкалою кровоточивості BOOЗ;
- 2) під час індукційної терапії та в періоді спостереження (28–40 днів) проводили ретельне стаціонарне спостереження: у разі появи або посилення геморагічного синдрому його фіксували за модифікованою шкалою кровоточивості BOOЗ.

Під час ініціального скринінгу, окрім загальноприйнятих обстежень (рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів, лейкоцитів, лейкоцитарна формула (зокрема бласти в периферичній крові), стан кістковомозкового кровотворення, показники стандартної коагулограми (протромбіновий час, МНВ, АЧТЧ, фібриноген), група крові, резус-фактор, ЛДГ) всім пацієнтам з основної групи проводили комплексне обстеження фактора фон Віллебранда (vWF:ристоцетин-кофакторна активність (vWF:RCo); vWF антиген (vWF:Ag); фактор VIII активність відносно vWF (vWF:FVIII); FVIII активність (FVIII)) та оцінювали ступінь геморагічного синдрому за WHO BS.

Критерії включення для участі у дослідженні:

- є згода пацієнта на участь у дослідженні;
- пацієнти з вперше виявленою гострою мієлоїдною лейкемією;
- за віком – 18 – 85 років;

- немає протипоказів для проведення специфічного лікування.

Критерії виключення досліджуваних із дослідження (за будь-яким одним із показників):

- гостра промієлоцитарна лейкемія (М3 за ФАБ класифікацією);
- понад 5 балів за шкалою оцінки ДВЗ-синдрому ISTH (наявність “явного” ДВЗ-синдрому), прийом антикоагулянтів;
- вкрай тяжкий загальний стан пацієнта – ЕКОГ 4 або 10-20 балів за шкалою Карновського;
- наявність протипоказів для проведення специфічної терапії.

Під час проведення індукційних курсів та періоду спостереження всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні під щоденним моніторингом. Лікування та супровідну терапію проводили згідно з національними та міжнародними стандартами надання високоспеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з гострим мієлоїдним лейкозом. У разі посилення геморагічних явищ у пацієнтів з основної групи проводили повторну оцінку ступеня геморагічного синдрому за шкалою WHO BS і гемостатичну терапію та замісне переливання компонентів крові відповідно до національних та міжнародних стандартів терапії супроводу хворих із ГМЛ після інтенсивного курсу хіміотерапії. Крім того, вищевказані обстеження проводили також усім особам з групи контролю, а наявність геморагічного синдрому оцінювали візуально та анамнестично.

2.3. Загальні методи обстеження системи згортання та їх характеристика

Коагулологічні дослідження включали оцінку даних коагулограми (протромбіновий час (ПТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) та фібриноген), показників первинної ланки згортання (антигену фактора фон Віллебранда (VWF:Ag), ристоцетин-кофакторної активності (vWF:RCo)) та внутрішньої ланки згортання – VWF:FVIII – активності фактора фон Віллебранда відносно активності фактора VIII.

Зразки периферичної крові отримували шляхом венепункції та забору в пробірку з 3,8 % цитратом натрію. Центрифугуючи при швидкості 3000 обертів на хвилину протягом 30 хв, отримували плазму, збіднену тромбоцитами, яка є оптимальним субстратом для оцінки системи згортання *in vitro*.

Після проведення калібрування та постановки контрольних тестів методами високочутливого реагенту тромбопластину на підставі рекомбінантного тканинного фактора (РТФ) та автоматичного імунологічного латексного тесту на автоматичних коагулометрах ACLElitePro (Instrumentation Laboratory) та ACLTOP 300 (Instrumentation Laboratory) було отримано показники системи згортання в пацієнтів з уперше виявленими ГМЛ та ХМПЗ.

Високочутливий реагент тромбопластину на підставі рекомбінантного тканинного фактора (РТФ) людини призначений для кількісного визначення протромбінового часу в цитратній плазмі людини на автоматичних коагулометрах. Продукт використовується для оцінки зовнішнього шляху коагуляції та моніторингу оральної антикоагулянтної терапії (ОАТ).

Реагент тромбопластину, включений у набір Рекомбіпластин 2G, – це ліпосомальний препарат, що містить людський РТФ, реліпідизований сумішшю синтетичних фосфоліпідів і змішаний з хлоридом кальцію, буфером і консервантом. Оскільки РТФ не містить ніяких забруднювальних факторів коагуляції, Рекомбіпластин 2G проявляє високу чутливість до дефіциту факторів X, VII, V, II і тому особливо підходить для аналізу факторів зовнішнього шляху коагуляції.

При дослідженні протромбінового часу додавання тканинного тромбопластину (реагент Рекомбіпластин 2G) до плазми пацієнта за наявності іонів кальцію стимулює активацію зовнішнього шляху коагуляції. У результаті це призводить до трансформації фібриногену у фібрин із подальшим утворенням щільного згустка.

У методі АЧТЧ інкубація плазми з оптимальною кількістю фосфоліпідів, негативно зарядженим контактним активатором і буфером ініціює активацію

внутрішнього шляху згортання. Після інкубації суміші протягом певного часу при 37 °С в неї додається кальцій, який запускає процес згортання, і вимірюється час утворення згустку. АЧТЧ-реагент – це рідкий реагент, що містить синтетичні фосфоліпіди, які забезпечують оптимальну тромбоцитоподібну активність і високодисперсний неосідаючий колоїдний кварц для оптимальної активації контактної фази коагуляції.

Використання технології синтетичної ліпідизації дозволяє отримувати стабільний реагент, що забезпечує кращу стандартизацію параметрів аналізу, ніж при використанні традиційного АЧТЧ-реагенту, до якого входять фосфоліпіди натурального походження. Подовжений час згортання може спостерігатися при дефіциті факторів XII, XI, X, IX, VIII, V, II або фібриногену, захворюваннях печінки, дефіциті вітаміну К, наявності в плазмі гепарину, вовчакових антикоагулянтів або інших інгібіторів.

Визначення фібриногену проводили методом Клауса в людській цитратній плазмі. У методі визначення фібриногену за Клаусом надлишок тромбіну перетворює фібриноген у фібрин у розбавленій плазмі. При високій концентрації тромбіну і низькій концентрації фібриногену швидкість реакції залежить від концентрації фібриногену.

2.4. Імунологічні методи дослідження

Дослідження активності VIII фактора

Людська плазма, імунодефіцитна за фактором VIII, застосовується для кількісного визначення активності фактора VIII в людській цитратній плазмі й використовується спільно з тестом на АЧТЧ для визначення активності відповідних факторів згортання в досліджуваній плазмі пацієнтів. Активність зазначених факторів згортання в дефіцитній плазмі не перевищує 1 %. Усі інші фактори наявні в дефіцитній плазмі в нормальних кількостях. Дефіцитну плазму отримують методом імуноадсорбційної хроматографії або ж використовують донорську плазму пацієнтів з природним дефіцитом певного фактора.

Фактор згортання VIII (FVIII) – це плазмовий глікопротеїн зі складним поліпептидним складом, який синтезується в печінці й циркулює в плазмі у вигляді нековалентного комплексу з фактором Віллебранда. У процесі коагуляції FVIII набуває активної форми (FVIIIa) через частковий протеоліз, що активується тромбіном або фактором Ха (FXa). FVIIIa виступає в ролі кофактора до фактора IX (FIX), прискорюючи перетворення FX в FXa через FIXa. Активність FVIII в плазмі пацієнта визначається за допомогою модифікованого тесту на АЧТЧ. Плазма пацієнта розбавляється і змішується з плазмою, дефіцитною за фактором VIII. Час згортання дефіцитної плазми змінюється пропорційно до концентрації фактора (відсоток активності) в плазмі пацієнта, інтерпольованій на калібрувальній кривій.

Дослідження активності антигену фактора фон Віллебранда

Кількісне визначення антигена ФВ (VWF:Ag) в людській цитратній плазмі реалізовано методом автоматизованого латекс-посиленого імуноаналізу. Окремо від описаних спадкових форм хвороби Віллебранда у фаховій літературі описані набуті форми, що характеризуються низькою швидкістю синтезу ФВ через наявність у крові аутоантитіл або підвищеного кліренсу ФВ. З іншого боку, хронічні або гострі запальні захворювання або процеси, що включають руйнування васкулярного ендотелію, призводять до патологічно високих концентрацій ФВ. Набір для визначення VWF:Ag представляє собою імунотурбідиметричний метод, посилений латексними частинками для визначення кількості VWF:Ag у плазмі. Коли плазму, яка містить VWF:Ag, змішують з латексним реагентом і реакційним буфером, що входять у набір, латексні частинки аглютинують. Ступінь аглютинації прямо пропорційний концентрації VWF:Ag і вимірюється за зменшенням світлопропускання в зразку, що зумовлене появою агрегатів. Тест на визначення активності ФВ із застосуванням кофактора ристоцетину є частиною базового скринінгу на хворобу Віллебранда і використовується для визначення активності плазмового

білка ФВ. Даний тест з використанням тромбоцитів відтворює в лабораторних умовах здатність ФВ взаємодіяти з одним із рецепторів тромбоцитів, глікопротеїновим комплексом рецепторів тромбоцитів (GPIb-IX-V) за наявності антибіотика ристоцетина. Класичний метод заснований на властивості ристоцетину викликати аглютинацію фіксованих формаліном нормальних тромбоцитів людини в присутності ФВ. Утім, класичний метод характеризується високою міжлабораторною варіабельністю результатів через складнощі виконання.

Для реалізації повної програми контролю якості використовуються контрольні зразки з нормальним і патологічним рівнями показників. Для контролю якості розроблені нормальний контроль, контроль спеціальних тестів рівня 1 (містить нормальний рівень VWF:Ag) і контроль спеціальних тестів рівня 2 (містить патологічний рівень VWF:Ag).

На результати визначення VWF:Ag не впливає гемоглобін до 80 мг/дл, білірубін до 10 мг/дл і ліпіди до 1000 мг/дл. Наявність у плазмі ревматоїдного фактора може призвести до завищення результатів аналізу. Результат тесту VWF:Ag отримують у відсотках (%) від нормального значення.

Дослідження ристоцетин-кофакторної активності

VWF:RCo – імунотурбідиметричний тест з використанням латексних частинок для кількісного визначення ристоцетин-кофакторної активності ФВ в цитратній плазмі. Активність ФВ визначається шляхом вимірювання каламутності, яка збільшується в результаті аглютинації латексних частинок реактиву. До латексних частинок реактиву прикріплений рекомбінантний фрагмент тромбоцитарного глікопротеїнового рецептора ФВ (rGPIb α) за допомогою специфічних моноклональних антитіл, що орієнтують фрагмент rGPIb α відповідним чином для взаємодії з ФВ плазмою пацієнта за наявності ристоцетину. Ступінь аглютинації прямо пропорційний активності ФВ у зразку і розраховується на основі зменшення світлопропускання в результаті формування агрегатів.

Для виконання повної програми контролю якості рекомендовані нормальний і патологічний контроль. Для цієї програми розроблено нормальний контроль, спеціальний контроль 1 (нормальний рівень VWF:RCo) і спеціальний контроль 2 (патологічний рівень VWF:RCo).

На результат тесту не впливають гемоглобін у концентрації до 500 мг/дл, білірубін у концентрації до 18 мг/дл, ліпіди в концентрації до 1300 мг/дл. Було продемонстровано, що наявність ревматоїдного фактора призводить до завищення результату.

Результат тесту VWF:RCo отримують у відсотках (%) від нормального значення.

2.5. Оцінка ступеня геморагічного синдрому за Модифікованою шкалою ВООЗ для оцінки вираженості кровотечі

Інтенсивність геморагічного синдрому оцінювали за МШ ВООЗ в ініціальному періоді та в разі посилення – у періоді індукційної терапії, а також у періоді спостереження. Оцінка містить ступені геморагічного синдрому, які можуть бути оцінені як за візуальними ознаками, так і за допомогою інструментальних методів обстеження:

- 0 ступінь (Grade 0 (G0)) – відсутність явного геморагічного синдрому візуально та анамнестично;
- I ступінь (Grade 1 (G1)) – петехії / пурпура, які розташовані на 1 або 2 взаємозалежних ділянках, або розріджена та незливна висипка; орофарингеальна або носова кровотеча, яка триває <30 хвилин;
- II ступінь (Grade 2 (G2)) – мелена, гематемезис, гемоптизис, гематурія, свіжа кров у випорожненнях, маткові кровотечі, крововилив у слизові оболонки, м'язи або м'які тканини; профузна носова або орофарингеальна кровотеча > 30 хвилин; множинні синці, кожний > 2 см; дифузні

петехії / пурпура; порожнинні кровотечі, які можна оцінити візуально; крововиливи в сітківку без ознак порушення зору;

- III ступінь (Grade 3 (G3)) – кровотечі, для супроводу яких необхідно переливання еритроцитарної маси протягом 24 годин від початку, але без ознак порушення гемодинаміки; порожнинні кровотечі, виражені візуально; церебральна кровотеча, за даними комп'ютерної томографії, без неврологічної симптоматики;
- IV ступінь (Grade 4 (G4)) – профузні кровотечі, серед яких можуть спостерігатися крововиливи в сітківку, що супроводжуються порушенням зору; церебральна кровотеча, яка не має фатальних наслідків, але супроводжується неврологічною симптоматикою; кровотеча, яка асоціюється з ознаками порушення гемодинаміки; фатальна кровотеча будь-якої локалізації.

2.6. Статистична обробка даних

Статистичний аналіз виконували за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення Statistica 64 ver.10 StatSoft Inc. та MedCalc. ver.20 MedCalc. Software Ltd.

Показники наведено у вигляді $\text{Mean} \pm \text{SE}$ для нормального розподілу та у вигляді медіани (25 % та 75 % квартиля) для значень, що не відповідають нормальному розподілу. Нормальність розподілу отриманих даних перевіряли за допомогою тесту Шапіро–Вілکا. Для порівняння параметричних величин у двох групах використовували t-критерій Стюдента. При аналізі непараметричних показників двох залежних груп використовували критерій Вілкоксона та незалежних груп – U-критерій Манна–Вітні. З метою аналізу взаємозв'язку двох ознак застосовувався метод рангової кореляції Спірмена. У випадках більше двох груп порівняння для оцінки достовірності отриманих результатів використовували однофакторний дисперсійний аналіз one-way ANOVA з подальшим застосуванням порівняльного post hoc аналізу за допомогою тесту

Тьюкі. Загальну виживаність (ЗВ) аналізували за допомогою методу Каплана–Майєра. Показники ЗВ обчислювали від дати встановлення до дати настання події (смерті), дати останнього контакту з пацієнтом (якщо подія не відбулася) чи в разі смерті пацієнта з причин, не пов'язаних із основним діагнозом (цензуровані спостереження).

Для оцінки прогностичної значимості біомаркерів був проведений аналіз імунологічних показників за допомогою ROC-кривих (Receiver Operating Characteristic curves). Вибір найбільш цінного показника здійснювали відповідно до площі під ROC-кривою (AUC). З метою створення прогностичної моделі ризику виникнення кровотечі використали логістичну регресію.

Достовірними вважалися показники при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Клініко-демографічні та основні лабораторні показники у хворих з ГМЛ та їх зв'язок із ризиком розвитку геморагічного синдрому

Загальноклінічні дані вивчали у 80 хворих на ГМЛ у першому гострому періоді, які були госпіталізовані для стаціонарного лікування з діагнозом ГМЛ. Медіана віку склала 53,5 (95 % ДІ: 45,5–59,4), вік наймолодшого хворого становив 21 рік, а найстаршого – 84 роки (табл. 2).

Таблиця 2

Демографічна характеристика основної групи та групи контролю

Характеристика	Основна група	Група контролю
Чоловіки, абс. (%)	38 (47,5 %)	15 (50 %)
Жінки, абс. (%)	42 (52,5 %)	15 (50 %)
Вік, медіана (95 % ДІ)	53,5 (45,5–59,4 %)	47,4 (32,7–55,9 %)

Тривалість періоду спостереження в умовах стаціонару коливалась у межах 30 днів та залежала від курсу індукційної терапії та наявності ускладнень під час проведеного курсу та в періоді постцитостатичної мієлосупресії.

Основна група скарг у пацієнтів з ГМЛ була обумовлена характерними патофізіологічними проявами основного захворювання: виражена загальна слабкість, лихоманка, задишка, тахікардія, поява синців, гематом, болі в кістках, маткові кровотечі в жінок, втрата маси тіла та дискомфорт у черевній порожнині як наслідок гепатоспленомегалії, так і проявів мукозиту: ентероколіт, гастрит.

Розподіл пацієнтів за ступенями кровоточивості під час ініціального скринінгу показано в таблиці 3.

Таблиця 3

Ступінь геморагічного синдрому пацієнтів основної групи

	Ступінь вираженості кровотечі	
	G0	G1

Загальна кількість, n (%)	50 (62,5 %)	30 (37,5 %)
Чоловіки, n (%)	28 (73 %)	10 (27 %)
Жінки, n (%)	23 (54,7 %)	19 (45,3 %)

Під час ініціального скринінгу помірний ступінь геморагічного синдрому у вигляді петехій, екхімозів, крововиливів у слизові оболонки, помірну кровоточивість ясен, помірні менорагії та епістаксис (G1) спостерігали в 37,5 % пацієнтів. Геморагічний синдром (G1) частіше спостерігали в жінок за рахунок меноградій. В осіб контрольної групи анамнестично геморагічного синдрому не зафіксовано – G0.

Оскільки ГМЛ – це діагноз, який потребує невідкладного початку індукційної терапії, таких пацієнтів було госпіталізовано до стаціонарного гематологічного відділення. Окрім додаткових лабораторних тестів, проведено оцінку загального стану пацієнта на наявність коморбідної патології за шкалами ECOG та CCI, що дозволило визначитись із подальшою тактикою ведення таких пацієнтів (табл. 4). Лікування призначали відповідно до міжнародних стандартів, а з листопада 2023 року – відповідно до затвердженого стандарту медичної допомоги «Гострий мієлоїдний лейкоз» від 30.10.2023 року, № 1873.

Спостереження за пацієнтами було продовжено під час та після проведених курсів і до +30 дня або до моменту виписки / смерті.

Розподіл пацієнтів за віком, ступенем тяжкості та коморбідним статусом наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Розподіл пацієнтів за віком, ECOG статусом та CCI індексом

Шкала оцінки, бали	Вік пацієнтів (років)				
	< 50	50-59	60-69	70-79	> 80
n (%)	30 (37,5 %)	11 (13,75 %)	17 (21,25 %)	17 (21,25 %)	5 (6,25 %)

ECOG					
0	0	0	0	0	0
1	15	7	6	7	1
2	8	2	5	8	3
3	6	2	6	2	1
4	1	0	0	0	0
CCI, медіана (ранги)	3 (2–4)	3 (2–4)	4 (2–5)	6 (5–9)	7 (6–11)

Загальний стан пацієнтів молодшого віку при госпіталізації в більшості випадків оцінювали як ECOG 1–2, а ступінь тяжкості залежав від тривалості періоду до встановлення діагнозу та наявності супутніх захворювань. У цієї когорти пацієнтів визначали найнижчі бали за шкалою коморбідності CCI, у зв'язку з чим такі хворі були розцінені як кандидати для проведення інтенсивної хімієтерапії. Серед пацієнтів старшого віку (60–69 років, 70–79 років) у більшості відзначали ступінь ECOG 2–3 та вищий індекс CCI (медіана – 4–6 залежно від вікової категорії), тому при виборі тактики лікування таких пацієнтів застосовували індивідуальний підхід, залежно від групи ризику, супутніх нозологій, фармакокінетики лікарських засобів та побічних явищ цитостатичних препаратів. У хворих похилого віку загальний стан за шкалою ECOG був у межах 2–3 балів, відповідно, такі пацієнти мали декілька супутніх патологій з класу серцево-судинних, цереброваскулярних та конкуруючих онкологічних захворювань (CCI в межах 6–7). Такі пацієнти були розцінені як кандидати для проведення неінтенсивних курсів з гіпометилуючими препаратами в комбінації або без інгібіторів BCL2.

Таблиця 5

Розподіл пацієнтів за підтипом ГМЛ та призначеною схемою індукційного курсу

Характеристика	Кількість, n (%)
Цитологічний тип за ФАБ-класифікацією	

М 4/5	61 (76,25 %)
Інші	19 (23,75 %)
<i>Схема індукційної терапії</i>	
Інтенсивна хімієтерапія з антрациклінами та цитарабіном («7 + 3» або «5 + 2»)	67 (83,75 %)
Неінтенсивна терапія (азацитидин у комбінації з венетоклаксом)	13 (16,25 %)

За підтипом ГМЛ, відповідно до ФАБ класифікації, у більшості хворих (76,25 %) переважав мієломоноцитарний варіант (М4 / М5). Згідно з отриманими результатами, у 48,75 % пацієнтів розвивався геморагічний синдром різного ступеня під час індукційної терапії та спостереження, при цьому 11,25 % пацієнтів мали важкі форми кровотеч (G2–4), які в 5 випадках виявилися рефрактерними до терапії та призвели до летального наслідку.

Розподіл пацієнтів за ступенями кровотеч у періоді проведення індукційної терапії та спостереження показано в таблиці 6.

Таблиця 6

Ступінь геморагічного синдрому пацієнтів основної групи під час індукційної терапії та в періоді спостереження

	Ступінь вираженості кровотечі		
	G0	G1	G2–4
Загальна кількість, n (%)	41 (51,25 %)	20 (25 %)	19 (23,75 %)
Чоловіки, n (%)	20 (48,8 %)	7 (35 %)	5 (26,3 %)
Жінки, n (%)	21 (51,2 %)	13 (65 %)	14 (73,7 %)

Серед пацієнтів з уперше діагностованою ГМЛ у 39 осіб (48,75 %) спостерігався геморагічний синдром різного ступеня (G1–4) перед початком та впродовж індукційної терапії. У 27 пацієнтів (56,25 %) клінічних ознак кровотеч не зафіксовано (G0). У 9 хворих (11,25 %) після індукційних курсів відзначено прогресування геморагічного синдрому, яке в 5 випадках не піддавалося медикаментозній і замісній терапії та завершилося летальним наслідком.

З метою ініціального скринінгу пацієнтів з основної групи та осіб із групи контролю використовували стандартні лабораторні методи обстеження. Оскільки до групи контролю були включені умовно здорові особи, обстеження передбачало загальний аналіз крові та визначення показників фактора фон Віллебранда.

Таблиця 7

Загальна характеристика лабораторних показників в осіб із групи контролю

Характеристика	Група контролю
Усього (n)	30
Показники периферичної крові, медіана (95 % ДІ)	
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	5,2 (4,1–7,4)
Еритроцити ($\times 10^9/\text{л}$)	3,91 (3,82–4,12)
Гемоглобін (Г/л)	132 (128–145)
Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	186 (174–242)
ЛДГ (Од/л)	254 (221–374)
Показники фактора фон Віллебранда, медіана (95 % ДІ)	
vWF:Ag (%)	156 (54–184)
vWF:RCo (%)	145 (32–176)
vWF:FVIII (%)	173 (56–185)
FVIII (%)	159 (53–169)

У 4 осіб із групи контролю було виявлено зниження показників фактора фон Віллебранда, а саме: у трьох (10 %) відмічали зниження нижче референтних значень vWF:RCo, у одного (3 %) – зниження vWF:Ag, у чотирьох осіб (13 %) – зниження активності vWF:FVIII (3 чоловіки й 1 жінка). Під час збору анамнезу щодо геморагічного синдрому в жодному випадку не було зафіксовано його клінічних проявів. Такі показники були класифіковані як неспецифічне відхилення та рекомендовано спостереження в динаміці.

Усі пацієнти з основної групи були обстежені згідно зі стандартами медичної допомоги хворим з ГМЛ 2023 року. Після встановлення діагнозу ГМЛ

пацієнтам пропонували госпіталізацію в стаціонарне відділення для проведення подальшого обстеження та індукційного курсу хімієтерапії.

Таблиця 8

Загальна характеристика лабораторних показників у пацієнтів з ГМЛ

Характеристика	Пацієнти з ГМЛ
1	2
Всього (n)	80
Анемічний синдром, n (%)	72 (90 %)
Легкий ступінь	12 (16,7 %)
Середній ступінь	33 (45,8 %)
Тяжкий ступінь	27 (37,5 %)
Лейкоцити, медіана (95 % ДІ)	11,3 (5,92 – 17,86)
Бласти кісткового мозку, медіана (95 % ДІ)	57 (48,8 – 69,0)
Бласти периферичної крові, медіана (95 % ДІ)	25 (19,0 – 34,9)
ЛДГ (Од/л), медіана (95 % ДІ)	789 (674,5 – 919,0)
ПЧ (сек), медіана (95 % ДІ)	12,1 (11,2 – 13,1)
МНО, медіана (95 % ДІ)	0,91 (0,86 – 1,4)
АЧТЧ (сек), медіана (95 % ДІ)	33,6 (32,6 - 35,4)
Фібриноген (г/л), медіана (95 % ДІ)	4,85 (4,39 – 5,29)
Тромбоцитопенія, n (%)	75 (93,75 %)
I	11 (13,75 %)
II	19 (23,75 %)
III	24 (30 %)
IV	18 (22,5 %)
Гарячка, n (%)	43 (53,75 %)
Осалгії, n (%)	15 (18,75 %)
Геморагічний синдром (первинний скринінг), n (%)	
G0	
G1	50 (62,5 %)

	30 (37,5 %)
Геморагічний синдром (під час проведення індукційного курсу та в періоді), n (%)	
G 0	41 (51,25 %)
G 1	20 (25 %)
G 2–4	19 (23,75 %)
Спленомегалія, n (%)	15 (18,75 %)
Гепатомегалія, n (%)	24 (30 %)
Збільшення ЛВ, n (%)	10 (12,5 %)
Показники фактора фон Віллебранда:	
vWF:Ag (%), медіана (95 % ДІ)	138,0 (120,0 – 177,5)
vWF:RCo (%), медіана (95 % ДІ)	111,5 (93,8 – 139,4)
vWF:FVIII (%), медіана (95 % ДІ)	123,5 (98,1 – 135,8)
FVIII (%), медіана (95 % ДІ)	118 (90,2 – 127,4)

Під час ініціального скринінгу у 37,5 % пацієнтів спостерігали геморагічний синдром легкого ступеня (G1) у вигляді спонтанних синців, петехій, екхімозів, помірних носових кровотеч або більш рясних, ніж зазвичай, менструальних кровотеч у жінок. У процесі проведення індукційної терапії та в періоді спостереження відзначалося збільшення частоти геморагічних ускладнень, причому найвища їх частота спостерігалася серед пацієнтів, у яких геморагічний синдром був виявлений уже на момент госпіталізації. Так, 20 (25 %) пацієнтів мали прояви легкого геморагічного синдрому (G1), а в 19 (23,75 %) спостерігали рясні кровотечі (G2–G4), з яких 5 (6,25 %) пацієнтів померло через розвиток ШКК та ГПМК за геморагічним типом. Серед усіх хворих 51,25 % пацієнтів не мали проявів кровоточивості в періоді лікування та спостереження. Посилення геморагічного синдрому у хворих на ГМЛ під час проведення індукційної терапії в першому гострому періоді можна пояснити інтенсивним посиленням тромбоцитопенії за рахунок постцитостатичної мієлосупресії.

Серед пацієнтів, які не мали геморагічного синдрому (G0), під час ініціального скринінгу в 10 (20 %) хворих відзначено його появу після індукційної терапії. Водночас зафіксовано прогресування геморагічного синдрому серед пацієнтів, які мали легкі його прояви (G1). Після проведення терапії у 15 з них (50 %) розвинулися кровотечі G2–G4, незважаючи на профілактичні переливання тромбоконцентрату та гемостатичну терапію. Саме в цій когорті спостерігали ВЧК та рясні ШКК, що в окремих випадках погано піддавалися консервативній гемостатичній терапії та призвели до летальних наслідків.

У 90 % хворих діагностовано анемічний синдром та в 93,75 % відмічали тромбоцитопенію різного ступеня. Легка анемія спостерігалась у 16,7 % пацієнтів, середнього ступеня – 45,8 %, тяжка – у 37,5 % пацієнтів. Медіана гемоглобіну у хворих на ГМЛ становила 84 г/л (95 % ДІ: 78–89,9). У хворих без ініціальних проявів геморагічного синдрому (G0) вона була дещо вищою – 88 г/л (95 % ДІ: 78–97,5), а в тих, що мали прояви кровотеч під час ініціального скринінгу (G1), становила 75 г/л (95 % ДІ: 68–87,6). Достовірної різниці між групами не було досягнуто ($p = 0,523$), що може бути пов'язано передусім зі стрімким розвитком захворювання, зумовленим патофізіологічними механізмами, та невідкладним початком супровідної та замісної терапії. Ступінь тромбоцитопенії оцінювали відповідно до критеріїв побічних явищ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версії 5.0, розроблених Національним інститутом раку США.

Тромбоцитопенія I ступеня була відмічена у 13,75 % хворих, II ступеня – у 23,75 %, III ступеня – 30 % та IV ступеня – у 22,5 % хворих. У 8 (10 %) пацієнтів рівень тромбоцитів був $>150 \times 10^9/\text{л}$ (0 ступінь). Розподіл за рівнем тромбоцитів залежно від ступеня тромбоцитопенії за критеріями CTCAE v5.0 зображено на Рис. 1.

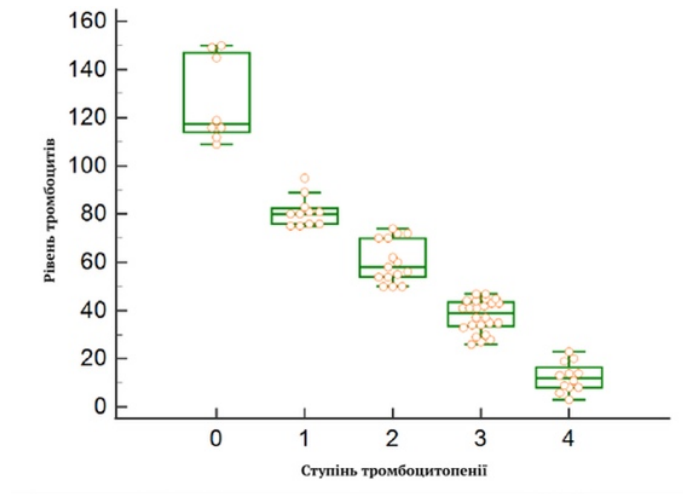


Рисунок 1. Розподіл за рівнем тромбоцитів залежно від ступеня тромбоцитопенії за критеріями STCAE v5.0

Медіана тромбоцитів у основній групі становила $39 \times 10^9/\text{л}$ (95 % ДІ 41–57,9), у групі контролю – $172 \times 10^9/\text{л}$ (95 % ДІ: 162–223).

З метою оцінки зв'язку між рівнем тромбоцитів та розвитком геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ на момент визначення діагнозу було проведено аналіз за допомогою рангової кореляції Спірмена та критерію Манна–Вітні. За результатами кореляційного аналізу встановлено статистично значущий обернений зв'язок між рівнем тромбоцитів і наявністю кровотеч: коефіцієнт Спірмена ($r = -0,274$; $p = 0,0219$), що свідчить про зменшення рівня тромбоцитів у пацієнтів з геморагічними проявами (Рис. 2).

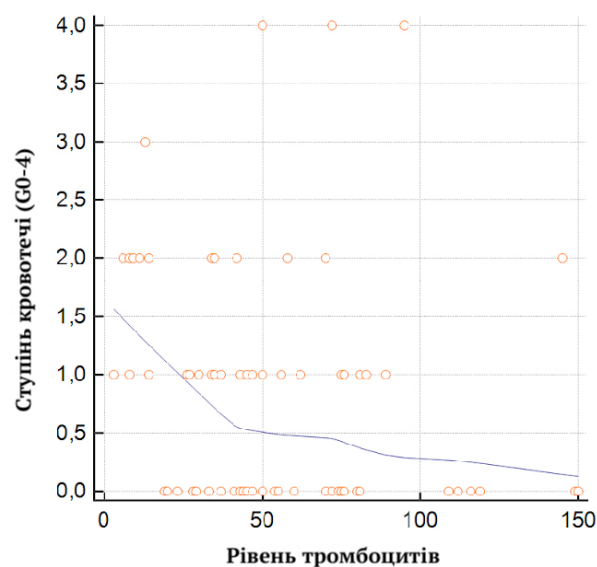


Рисунок 2. Кореляційний зв'язок між рівнем тромбоцитів і наявністю кровотеч у пацієнтів із ГМЛ

Отримані результати були підтверджені тестом Манна–Вітні: $U = 229$, $Z = -3,83$; $p = 0,00013$, який засвідчив достовірну різницю рівнів тромбоцитів між пацієнтами з кровотечами та без них. Таким чином, низький рівень тромбоцитів є статистично значущим фактором, асоційованим з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень на етапі ініціального скринінгу. Такий результат узгоджується з відомими патофізіологічними механізмами розвитку кровотеч при тромбоцитопенії в пацієнтів з ГМЛ та підтверджує значущість рівня тромбоцитів як одного з ключових предикторів ризику кровотеч у момент встановлення діагнозу. Розподіл за рівнем та медіанами тромбоцитів у пацієнтів з ГМЛ на етапі ініціального скринінгу та в періоді індукційної терапії/спостереження зображено на Рисунку 3.

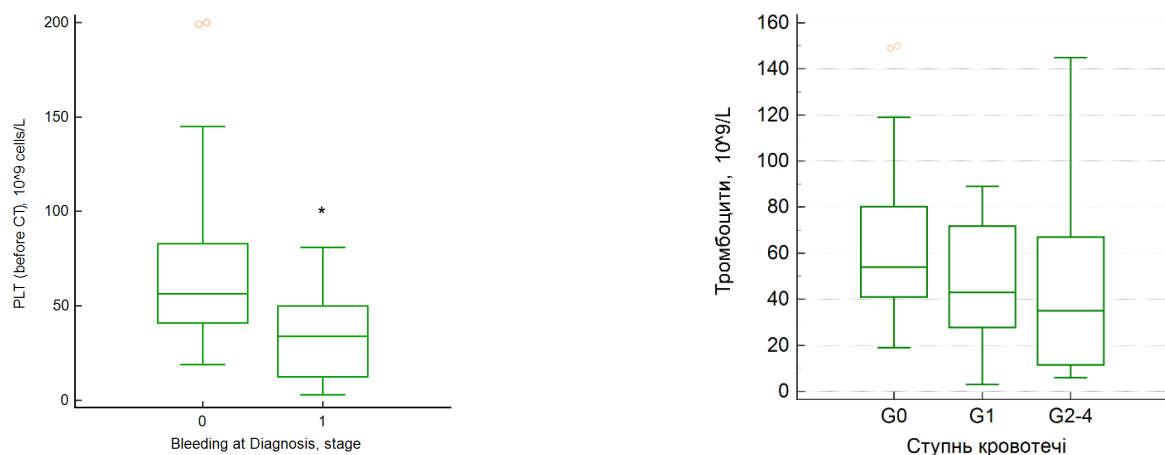


Рисунок 3. Розподіл за рівнем та медіанами тромбоцитів у пацієнтів з ГМЛ на етапі ініціального скринінгу та в періоді індукційної терапії/спостереження

На етапі проведення індукційної терапії та спостереження рівень тромбоцитів залишався ключовим предиктором геморагічного ризику у хворих на ГМЛ. У пацієнтів без проявів кровотеч (G0) медіана тромбоцитів становила $54 \times 10^9/\text{л}$ (95 % ДІ: 44,0–74,6), тоді як у групі з незначними кровотечами (G1) цей показник знижувався до $35 \times 10^9/\text{л}$ (95 % ДІ: 11,5–66,8), а в пацієнтів з помірними та тяжкими кровотечами (G2–4) — до $43 \times 10^9/\text{л}$ (95 % ДІ: 29,3–64,8). Найбільш виражене зниження та широкий діапазон значень (від 3 до $167 \times 10^9/\text{л}$) фіксувалися саме в підгрупах з клінічно значущими геморагічними проявами.

Водночас відносно стандартне відхилення в групі G1 становило 88,99 %, що вказує на високий ступінь варіабельності цього показника в пацієнтів з ГМЛ. Загалом отримані результати підтверджують, що тенденція до зниження рівня тромбоцитів корелює зі зростанням тяжкості кровотеч та має бути врахована під час стратифікації ризику й планування терапевтичних підходів на ранніх етапах лікування.

Медіана бластів периферичної крові в пацієнтів, які не мали проявів кровотеч (G0) під час ініціального скринінгу, становила 19 % (95 % ДІ: 7,2–27,1), у пацієнтів з проявами кровотечі (G1) – 48% (95 % ДІ: 33,5–60,0). Для оцінки потенційного зв'язку між рівнем бластозу в периферичній крові та ризиком розвитку геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ на етапі діагностики було проведено рангову кореляцію Спірмена та тест Манна–Вітні. Отримано помірний позитивний кореляційний зв'язок між відсотком бластів у периферичній крові та наявністю кровотеч ($r_s = 0,501$; $p < 0,05$), що свідчить про ймовірну клінічну асоціацію між високим рівнем циркулюючих бластів та розвитком геморагічного синдрому. З метою перевірки статистичної відмінності в рівні бластів між пацієнтами з кровотечами та без них було проведено тест Манна–Вітні. Результати показали достовірну різницю між двома підгрупами: $U = 211,5$; $Z = 4,06$; $p < 0,00005$, що вказує на вищий рівень бластів периферичної крові в пацієнтів із кровотечами. Таким чином, високий рівень циркулюючих лейкомічних клітин може відігравати важливу роль у формуванні або посиленні геморагічного синдрому через активацію судинно-тромбоцитарної ланки або активацію ендотеліальної ланки. Візуалізація розподілу за рівнем та медіанами бластозу периферичної крові та кісткового мозку в пацієнтів з ГМЛ зображено на рисунку 4.

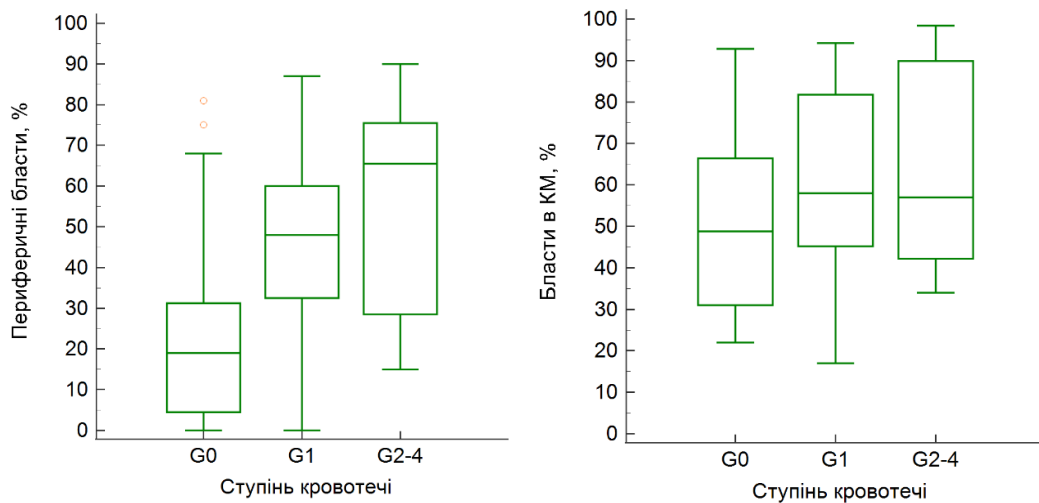


Рисунок 4. Розподіл за рівнем та медіанами бластозу периферичної крові та кісткового мозку в пацієнтів з ГМЛ

Загальна медіана бластів у кістковому мозку становила 57 % (95 % ДІ 48,8–69,0). Під час поділу по групах за ступенями геморагічного синдрому медіана бластів кісткового мозку в пацієнтів без геморагічного синдрому склала (G0) 48 % (95 % ДІ 34,3–61,9) та була вищою в групі пацієнтів із геморагічним синдромом G2–G4 – 57 % (95 % ДІ: 42,2–89,8). Для вивчення взаємозв'язку між інфільтрацією кісткового мозку бластними клітинами та ризиком виникнення кровотеч на етапі встановлення діагнозу було проведено рангову кореляцію Спірмена та U-критерій Манна–Вітні. За результатами аналізу встановлено помірний позитивний статистично значущий зв'язок між відсотком бластів кісткового мозку та наявністю геморагічного синдрому ($r_s = 0,360$; $p < 0,05$), що свідчить про тенденцію до збільшення частоти кровотеч при вищій бластній інфільтрації.

З метою підтвердження цих даних було виконано порівняльний аналіз двох незалежних груп за допомогою U-критерію Манна–Вітні. Результати виявили статистично достовірну різницю у відсотку бластів між пацієнтами з помірними кровотечами (G1) та без проявів геморагічного синдрому (G0) ($U = 299,5$; $Z = 2,92$; $p = 0,0035$). Отримані дані підтверджують, що вищий рівень бластозу кісткового мозку асоціюється з підвищеним ризиком виникнення геморагічного синдрому і, ймовірно, відображає не тільки гіпоплазію

нормального мегакароцитарного ряду, а й загальний дисбаланс системи згортання внаслідок прогресуючої лейкемізації.

У пацієнтів з ГМЛ медіана протромбінового часу (ПЧ) становила 13,5 секунди (95 % ДІ: 13,20–14,16), при варіації значень від 10,1 до 20,8 с та помірній варіабельності ($\sigma = 2,19$; відносне стандартне відхилення – 15,6%). Згідно з тестом Колмогорова–Смірнова, розподіл статистично відрізнявся від нормального ($D = 0,1331$; $p = 0,0044$) та характеризувався помірною правобічною асиметрією (асиметрія = 0,79; $p = 0,0097$). У групі пацієнтів без кровотеч (G0) медіана ПЧ була ідентичною — 13,5 с (95 % ДІ: 12,96–14,08). Розподіл також не відповідав нормальному ($D = 0,1840$; $p = 0,0061$), із більш вираженою асиметрією (0,92; $p = 0,0292$) та відносним СВ – 13,5 %. У підгрупі з легкими кровотечами (G1) медіанний ПЧ був найвищим – 14,2 с (95 % ДІ: 12,86–16,34), варіабельність становила 15,4 %. Розподіл мав тенденцію до відхилення від нормальності ($D > 0,10$), однак через невелику кількість спостережень інтерпретація потребує обережності. У пацієнтів з помірними та тяжкими кровотечами (G2–4) медіана ПЧ склала 13,4 с (95 % ДІ: 12,28–15,24), розподіл був статистично нормальним ($D = 0,1089$; $p > 0,10$), відносне стандартне відхилення становило 15,4 %. Таким чином, хоча виражених відмінностей між групами не було виявлено, певна тенденція до подовження ПЧ в пацієнтів з помірними кровотечами та вища варіабельність у підгрупі з явними кровотечами можуть свідчити про активацію коагуляційного каскаду або порушення синтезу факторів згортання, характерні для геморагічного синдрому у хворих з ГМЛ.

У загальній когорті пацієнтів медіана МНО становила 1,238 (95 % ДІ: 1,1909–1,3355). Відзначено помірну варіабельність показника ($\sigma = 0,235$; відносне стандартне відхилення – 18,3 %). У підгрупі пацієнтів без кровотеч (G0) медіанний рівень МНО склав 1,220 (95 % ДІ: 1,1345–1,3477), з найнижчою варіабельністю ($\sigma = 0,202$; Відн. СВ = 15,99 %). Розподіл був симетричним (асиметрія = 0,23; $p = 0,5564$) і не мав статистично значущих відхилень від нормального ($D = 0,1113$; $p > 0,10$). У підгрупі з незначними кровотечами (G1)

медіана МНО становила 1,241 (95 % ДІ: 1,1645–1,4387), варіабельність була найвищою ($\sigma = 0,303$; Відн. СВ = 22,6%). Спостерігалася правобічна асиметрія (асиметрія = 1,56; $p = 0,0097$), а попри прийнятний рівень нормальності ($p > 0,10$), фіксувалися поодинокі крайні значення (до 2,2), що вимагає обережної інтерпретації. У пацієнтів з помірними або тяжкими кровотечами (G2–4) медіана МНО становила 1,240 (95 % ДІ: 1,0941–1,3698). Варіабельність була помірною ($\sigma = 0,227$; Відн. СВ = 18,0 %), розподіл приймався як нормальний ($D > 0,10$), а асиметрія незначною (0,67; $p = 0,1909$), що свідчить про стабільність цього показника в зазначеній підгрупі. Попри подібні медіанні значення МНВ у всіх групах, саме в підгрупі з незначними кровотечами (G1) спостерігалися найбільша варіабельність і наявність крайніх значень, що може свідчити про нестабільність параметрів вторинного гемостазу під впливом індукційної терапії (рисунок 5).

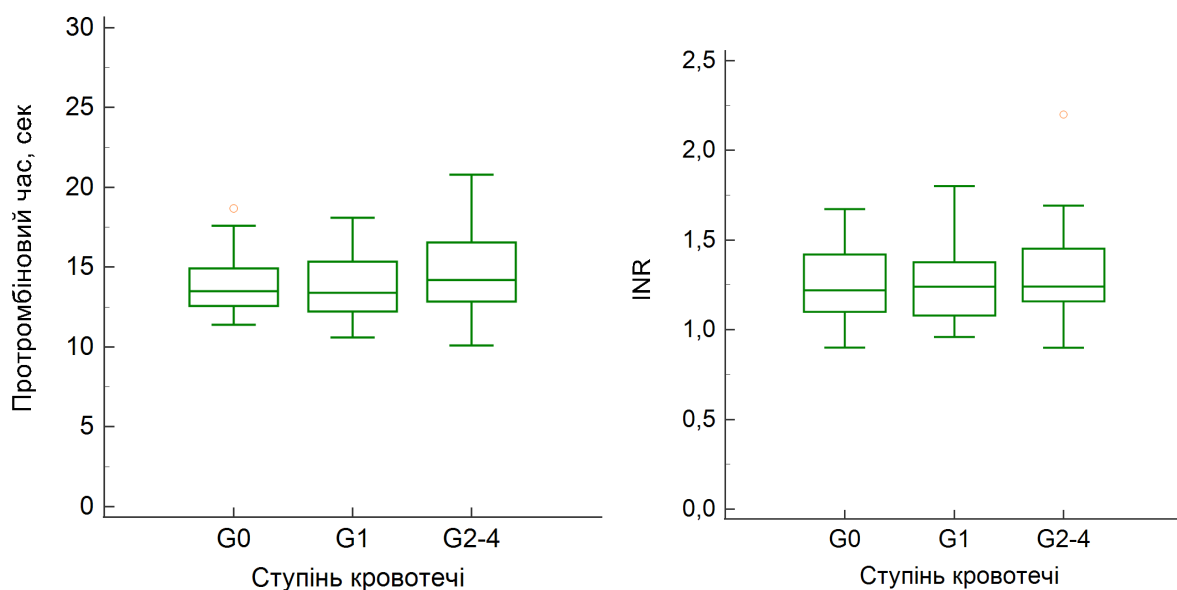


Рисунок 5. Розподіл показників протромбінового часу (ПЧ, с) та міжнародного нормалізованого відношення (МНО) в пацієнтів з ГМЛ

У рамках дослідження було проведено аналіз рангових кореляцій (за Спірменом) між показниками ПЧ, МНВ, АЧТЧ та тяжкістю геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ на етапі ініціального скринінгу, під час індукційної терапії та в періоді спостереження.

Найтісніший позитивний кореляційний зв'язок встановлено між МНВ та ПЧ ($r = 0,9206$; $p < 0,05$), що є очікуваним, оскільки обидва параметри відображають активність зовнішнього шляху коагуляції, а МНВ є похідним від протромбінового часу.

Ступінь геморагічного синдрому під час лікування виявив помірний позитивний кореляційний зв'язок із наявністю геморагічного синдрому ($r = 0,7907$; $p < 0,05$), що свідчить про тенденцію до наростання тяжкості кровотеч у процесі лікування.

Медіана рівня фібриногену в пацієнтів з ГМЛ становила 4,85 г/л (95 % ДІ: 4,39–5,30), при варіації значень від 0,73 до 12,1 г/л та високій варіабельності ($\sigma = 2,00$; Відн. СВ = 39,1 %). Розподіл був асиметричним (асиметрія = 1,03; $p = 0,0013$) з достовірним відхиленням від нормального за тестом Колмогорова–Смірнова ($D = 0,1096$; $p = 0,0418$), що зумовило використання медіани для опису даних. У підгрупі пацієнтів без кровотеч (G0) медіана фібриногену становила 4,70 г/л (95 % ДІ: 4,25–5,71). Незважаючи на достовірну асиметрію (асиметрія = 1,40; $p = 0,0022$), розподіл приймався як нормальний ($p = 0,0990$). У пацієнтів з незначними кровотечами (G1) спостерігалася найвища медіана – 5,04 г/л (95 % ДІ: 3,36–6,59), відносна симетрія (асиметрія = 0,33; $p = 0,539$) та нормальний розподіл ($D = 0,1378$; $p > 0,10$). У групі з вираженими кровотечами (G2–4) медіана становила 4,82 г/л (95 % ДІ: 3,88–5,76), з найвищою варіабельністю ($\sigma = 2,46$; Відн. СВ = 49,8 %) та достовірною асиметрією (асиметрія = 1,23; $p = 0,0238$); розподіл також приймався як нормальний ($p > 0,10$). Отже, у пацієнтів з ГМЛ рівень фібриногену характеризувався високою варіабельністю, а найвищі значення медіани спостережені при незначних кровотечах (G1), тоді як найбільшу нестабільність показника спостерігали у хворих з вираженим геморагічним синдромом (G2–4).

Під час ініціального скринінгу медіана АЧТЧ у пацієнтів з ГМЛ становила 33,6 с (95 % ДІ: 32,61–35,38). Значення АЧТЧ варіювали від 14,2 до 69,8 с, що супроводжувалося помірною варіабельністю ($\sigma = 8,6$; Відн. СВ = 24,4 %). Згідно з тестом Колмогорова–Смірнова, розподіл істотно відрізнявся від нормального

($D = 0,1882$; $p < 0,0001$), що обґрунтовує застосування медіани як основного узагальнювального показника для опису даних.

У періоді індукційної терапії та спостереження цей показник мав дещо інший розподіл. У пацієнтів без кровотеч (G0, $n = 33$) медіана АЧТЧ становила 33,2 с (95 % ДІ: 30,90–35,46), розподіл був асиметричним (коефіцієнт асиметрії = 0,92; $p = 0,0298$) з достовірним відхиленням від нормальності ($D = 0,1730$; $p = 0,0134$). У групі з незначними кровотечами (G1, $n = 19$) медіана становила 33,8 с (95 % ДІ: 32,28–37,04), варіабельність була найнижчою (Відн. СВ = 16,6 %), розподіл не мав достовірних відхилень від нормального ($D = 0,1280$; $p > 0,10$). У пацієнтів з помірними та тяжкими кровотечами (G2–4) медіана АЧТЧ була вище 35,7 с (95 % ДІ: 30,20–43,27), розподіл – нормальним ($D = 0,1367$; $p > 0,10$), з найвищою варіабельністю показника у цій когорті ($\sigma = 11,95$; Відн. СВ = 32,0 %). Розподіл показників АЧТЧ та рівнів фібриногену у дослідницькій когорті зображено на рисунку 6.

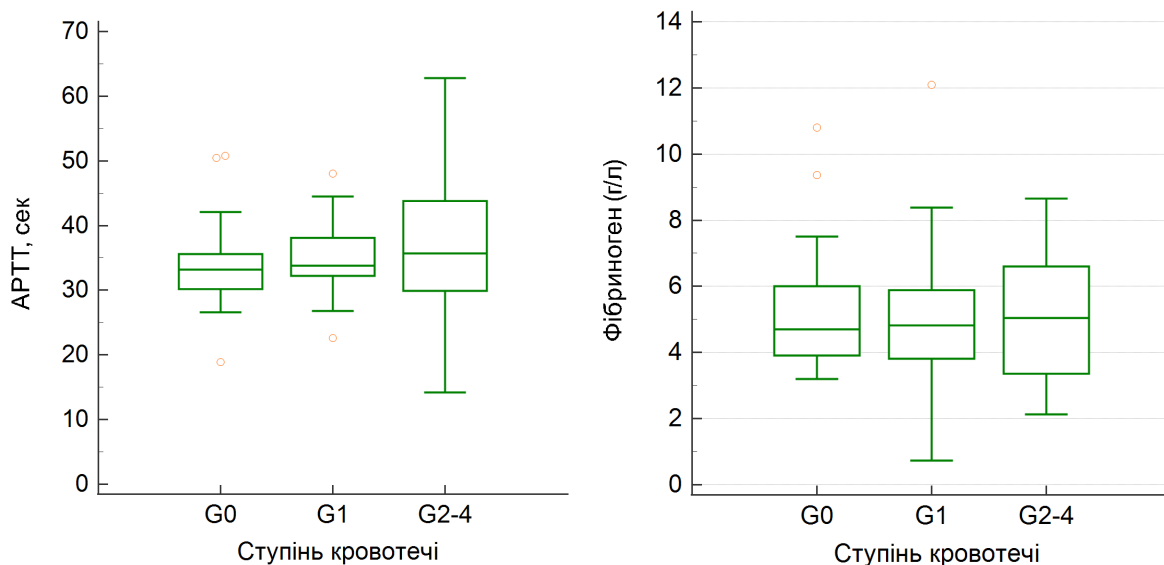


Рисунок 6. Розподіл показників АЧТЧ та рівнів фібриногену в пацієнтів з ГМЛ

Таким чином, серед пацієнтів з ГМЛ переважали особи середнього віку (медіана 53,5 років) без суттєвих гендерних відмінностей. Більшість хворих мали мієломоноцитарний варіант лейкемії (M4/M5 за ФАБ). Ініціальний скринінг виявив високу частоту анемічного синдрому (90 %) та тромбоцитопенії (93,75 %), що супроводжується високим ризиком геморагічних ускладнень на

момент установлення діагнозу. Геморагічний синдром різного ступеня був наявний у 37,5 % пацієнтів при госпіталізації та посилювався в процесі індукційної терапії: частка пацієнтів з тяжкими кровотечами (G2–4) зросла до 23,75 %. Низький рівень тромбоцитів під час ініціального скринінгу достовірно асоціювався з підвищеним ризиком розвитку кровотеч ($r_s = -0,274$; $p = 0,0219$), що підтверджено тестом Манна–Вітні ($p = 0,00013$). Установлено статистично значущий позитивний зв'язок між рівнем бластів у периферичній крові ($r_s = 0,501$; $p < 0,05$) і бластною інфільтрацією кісткового мозку ($r_s = 0,360$; $p < 0,05$) з наявністю кровотеч, що вказує на патофізіологічний вплив активності лейкоемічного процесу на розвиток геморагічного синдрому. Показники вторинного гемостазу (ПЧ, МНВ, АЧТЧ) демонстрували виражену варіабельність залежно від ступеня геморагічного синдрому. Отримані результати засвідчили, що більшість пацієнтів з ГМЛ на момент ініціального скринінгу не мали високого ризику тяжких кровотеч згідно зі шкалою Versluis (2022), що узгоджується з показниками зовнішнього шляху коагуляції. Це обґрунтовує необхідність подальшого пошуку нових предикторів геморагічного ризику та вдосконалення наявних інструментів стратифікації в пацієнтів з ГМЛ. У ході індукційної терапії та в періоді спостереження відзначали зростання частоти й вираженості геморагічних ускладнень серед пацієнтів, у яких було діагностовано геморагічний синдром на момент госпіталізації, що підкреслює прогностичну цінність первинної оцінки гемостатичних параметрів для виявлення осіб з підвищеним ризиком розвитку кровотеч у процесі лікування.

3.2. Кількісні характеристики фактора фон Віллебранда (VWF:Ag – антиген фактора фон Віллебранда, FVIII – активності фактора VIII) у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ та їх комплексний вплив на частоту виявлення та вираженість геморагічного синдрому

До кількісних характеристик фактора фон Віллебранда, які ми вивчали в даному дослідженні, були віднесені два основні показники – антиген фактора фон Віллебранда (VWF:Ag) та активність фактора VIII (FVIII). Усім пацієнтам

та особам із групи контролю на етапі ініціального скринінгу було проведено визначення VWF:Ag та FVIII незалежно від наявності або відсутності геморагічного синдрому. Медіана VWF:Ag у контрольній групі становила 108,0 % (95 % ДІ: 87–131), у двох пацієнтів рівні VWF:Ag становили 33,6 % та 41,6 %, що нижче за референтні значення. У зв'язку з відсутністю геморагічних подій в анамнезі в жодної особи групи контролю зниження рівня VWF:Ag було розцінене як поодинокі лабораторне відхилення, а з огляду на можливу біологічну варіабельність та індивідуальні коливання рівнів vWF:Ag у здорових осіб, ці дані не використовувались для міжгрупових порівнянь. Основні показники vWF:Ag у пацієнтів із основної групи залежно від наявності або відсутності геморагічних проявів (G0/G1) на етапі первинної діагностики представлені в таблиці 8.1.

Таблиця 8.1

Описова статистика VWF:Ag у хворих з уперше виявленою ГМЛ під час ініціального скринінгу

Показник	Усі пацієнти (n = 80)	Без проявів кровотеч (G0) (n = 50)	З наявними проявами кровотеч (G1) (n = 30)
Медіана, %, (95 % ДІ)	138,0 (124,3 – 154,5)	142,0 (122,8 – 170,9)	132,5 (97,1 – 174,2)
Середнє арифметичне, %, (95 % ДІ)	157,8 (136,9 – 178,7)	162,4 (137,9 – 186,8)	149,9 (109,5 – 190,3)
Мінімум / максимум, %	29,2 / 432,0	31,6 / 404,0	29,2 / 432,0
Стандартне відхилення	88,2	81,5	100,0

Відносне стандартне відхилення	55,92%	50,19%	66,75%
Коефіцієнт асиметрії (p)	1,24 (p=0,0002)	1,26 (p=0,0015)	1,35 (p=0,0065)
Коефіцієнт ексцесу (p)	1,52 (p=0,0376)	1,49 (p=0,0732)	1,94 (p=0,0703)
Нормальність розподілу	D=0,1498 (p=0,0004) → відхилено	D=0,1477 (p=0,0151) → відхилено	D=0,1613 (p=0,0801) → приймається

Згідно з отриманими результатами, значення vWF:Ag мали асиметричний розподіл, а середні арифметичні були викривлені через наявність екстремальних значень (мінімум та максимум). Для оцінки центральної тенденції, подальшого опису та графічної інтерпретації результатів використовували медіану vWF:Ag, оскільки показник vWF:Ag у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ мав ненормальний розподіл, а вибірка була не достатньо великою (n = 80).

Медіана VWF:Ag не відрізнялась у пацієнтів з наявністю або відсутністю геморагічного синдрому на етапі первинної діагностики. На рисунку 7 показано розподіл медіани VWF:Ag у двох групах пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ залежно від ступеня кровоточивості.

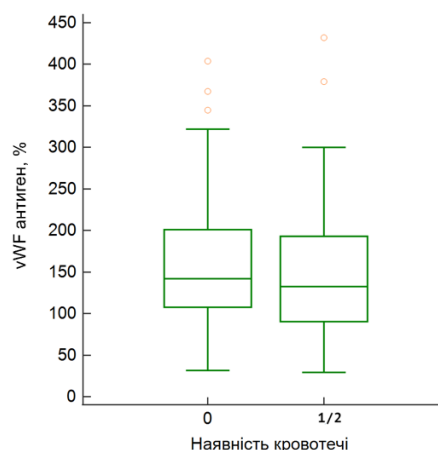


Рисунок 7. Розподіл медіани VWF:Ag у двох групах пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ

Після призначення індукційної терапії та в періоді стаціонарного спостереження оцінювали наявність або посилення геморагічного синдрому шляхом візуальної оцінки та загальноклінічних методів обстеження за наявністю показань. Основні ініціальні показники vWF:Ag у пацієнтів з основної групи, розподілені за тяжкістю геморагічних проявів (G0/G1/G2–4) на етапі проведення індукційного курсу та в періоді спостереження, представлені в таблиці 8.2.

Таблиця 8.2

Описова статистика VWF:Ag у хворих з уперше виявленою ГМЛ на етапі проведення індукційного курсу та в періоді спостереження

Показник	G0 (n = 41)	G1 (n = 20)	G2–4 (n = 19)
Медіана, %, (95 % ДІ)	140,5 (118,4–175,2)	144,95 (121,2–222,4)	124,0 (52,4–144,8)
Середнє арифметичне, %, (95 % ДІ)	150,8 (128,6–172,9)	193,8 (138,7–249,0)	115,9 (83,0–148,8)
Мінімум / максимум, %	31,6 / 322,0	54,4 / 432,0	29,2 / 240,0
Стандартне відхилення	63,4	117,9	61,7
Відносне стандартне відхилення	42,08 %	60,83 %	53,22 %
Коефіцієнт асиметрії (p)	0,66 (p = 0,0984)	0,96 (p = 0,0631)	0,23 (p = 0,6723)
Коефіцієнт ексцесу (p)	0,57 (p = 0,3683)	-0,43 (p = 0,7653)	-0,50 (p = 0,7431)
Нормальність розподілу	D=0,1056 (p>0,10)	D=0,1961 (p=0,0425) → відхилено	D=0,1513 (p>0,10)

Оскільки було виявлено значну правосторонню асиметрію (загальний коефіцієнт асиметрії становив 1,236; p = 0,0002), відсутність нормального

розподілу за даними тесту Колмогорова–Смірнова в більшості підгруп, а також високу варіабельність показника vWF:Ag, було прийнято аналогічне рішення використовувати медіану як основний описовий параметр для статистичної та графічної інтерпретації даних. Такий підхід дозволяє більш точно відобразити реальну картину розподілу рівня vWF:Ag серед пацієнтів з різною клінічною тяжкістю геморагічного синдрому.

Медіана VWF:Ag під час курсу лікування та в періоді спостереження не відрізнялась у пацієнтів без проявів геморагічного синдрому (G0) та пацієнтів з легкими проявами кровотечі (G1) у вигляді петехій, екхімозів, епістаксису та крововиливів у слизові оболонки. У пацієнтів, які мали прояви більш рясних кровотеч (G2–4), медіана була на 11,7 % нижчою і становила 124,0 % (95 % ДІ: 52,3–144,8), але в даному випадку статистичної різниці між групами не було досягнуто ($p = 0,637$).

Варто відзначити, що в основній групі найнижче значення VWF:Ag становило 29,2 %, а найвище – 432,0 %. У 34 пацієнтів (42,5 %) значення VWF:Ag були вищими за референтні значення, що може бути пов'язано з компенсаторним підвищенням у відповідь на активацію каскаду згортання масивним викидом тромбіну за рахунок проявів основного захворювання та внаслідок вторинного імуносупресивного стану.

На рисунку 8 показано розподіл медіани VWF:Ag у пацієнтів з ГМЛ на етапі проведення індукційного курсу та в періоді спостереження.

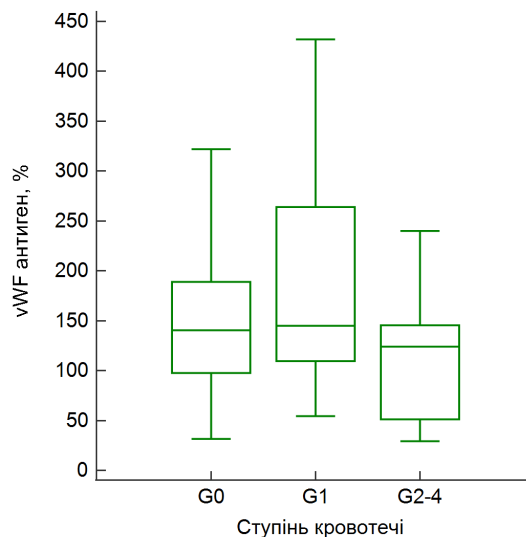


Рисунок 8. Розподіл медіани VWF:Ag у пацієнтів з ГМЛ на етапі проведення індукційного курсу та в періоді спостереження

Для оцінки взаємозв'язку між рівнями vWF:Ag та наявністю клінічно значущих геморагічних проявів у пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом на етапі проведення лікування та в періоді спостереження проведено порівняльний аналіз трьох груп: пацієнтів без кровотеч (G0), з легкими кровотечами (G1) та з помірними / тяжкими кровотечами (G2–4). Через відсутність нормального розподілу та нерівномірність дисперсій між групами було застосовано непараметричний критерій Краскела–Волліса.

За результатами аналізу, статистично значущої різниці в рівнях vWF:Ag між групами виявлено не було ($H(2, N = 80) = 4,087; p = 0,1295$). Середні рангові значення свідчать про тенденцію до зниження рівня vWF:Ag у пацієнтів з кровотечами 2–4 ступеня ($R = 27,0$) порівняно з пацієнтами без кровотеч ($R = 36,5$) та з легкими кровотечами ($R = 40,6$), однак отримані відмінності не досягли статистичної значущості при парних порівняннях (G1 vs G2–4: $p = 0,143$; G0 vs G2–4: $p = 0,373$). Отже, отримані дані не підтверджують чіткої асоціації між рівнем vWF:Ag та наявністю або тяжкістю кровотеч на момент встановлення діагнозу, проте виявлена тенденція може свідчити про потенційну роль цього фактора в геморагічному ризику, що потребує подальшого дослідження на більшій когорті.

У всіх пацієнтів з основної групи проводили визначення активності FVIII, який бере активну участь у зовнішній та внутрішній ланці згортання, а також безпосередньо залучений в активацію фактора фон Віллебранда. Основні показники FVIII у хворих з уперше виявленою ГМЛ, розподілених на групи залежно від наявності або відсутності геморагічного синдрому, представлені в таблиці 8.3.

Таблиця 8.3

Описова статистика FVIII у хворих з уперше виявленою ГМЛ на етапі ініціального скринінгу

Показник	Усі пацієнти (n = 80)	Без проявів кровотеч (G0) (n = 50)	З наявними проявами кровотеч (G1) (n = 30)
Медіана, %, (95 % ДІ)	120,0 (109,3–140,1)	120,0 (108,4–142,2)	124,5 (73,9–162,6)
Середнє арифметичне, %, (95 % ДІ)	143,3 (118,1–168,5)	146,7 (113,1–180,2)	137,6 (97,6–177,5)
Мінімум / максимум, %	17,0 / 800,0	58,8 / 800,0	17,0 / 471,0
Стандартне відхилення	106,5	111,7	98,8
Відносне стандартне відхилення	74,32 %	76,15 %	71,85 %
Коефіцієнт асиметрії (p)	3,81 (p < 0,0001)	4,73 (p < 0,0001)	1,56 (p = 0,0024)
Коефіцієнт ексцесу (p)	20,97 (p < 0,0001)	27,41 (p < 0,0001)	3,85 (p = 0,0085)
Нормальність розподілу	D = 0,1792 (p < 0,0001) → відхилено	D = 0,2157 (p < 0,0001) → відхилено	D = 0,1422 (p > 0,10) → приймається

В обстеженій когорті пацієнтів з ГМЛ загальна медіана FVIII становила 120,0 % (95 % ДІ: 109,3–140,1), водночас варіативність значень була високою (стандартне відхилення – 106,5), а розподіл даних характеризувався значною позитивною асиметрією (коефіцієнт асиметрії – 3,81, p < 0,0001). Тест Колмогорова–Смірнова засвідчив значне відхилення від нормального розподілу (p < 0,0001). Водночас у пацієнтів без геморагічного синдрому (G0) спостерігали

більшу варіабельність та асиметрію FVIII, з наявністю в окремих пацієнтів дуже високих значень цього показника ($> 800 \%$).

У підгрупі пацієнтів із кровотечами ($n = 30$) медіана FVIII становила $124,5 \%$ (95% ДІ: $73,9$ – $162,6$). Незважаючи на наявність статистично значущої асиметрії (коефіцієнт асиметрії – $1,56$, $p = 0,0024$), розподіл показників був ближчим до нормального ($p = 0,1422$).

У пацієнтів без геморагічного синдрому ($n = 50$) медіана FVIII залишалась незмінною – $120,0 \%$ (95% ДІ: $108,38$ – $142,24$). У цій підгрупі спостерігали виражено асиметричний розподіл (асиметрія – $4,73$, $p < 0,0001$), а нормальність розподілу була статистично відхилена ($p < 0,0001$). Перевірка відповідності розподілу даних нормальному за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова засвідчила статистично значуще відхилення ($p < 0,0001$), що вказує на ненормальний характер розподілу показників FVIII у загальній вибірці. Це зумовило доцільність застосування подальших непараметричних методів аналізу для коректної інтерпретації отриманих результатів.

У таблиці 8,4 аналогічним чином наведено значення базових показників FVIII у пацієнтів з ГМЛ, розподілених залежно від посилення або появи геморагічних ускладнень на етапі індукційної терапії та в періоді спостереження.

Таблиця 8.4

Описова статистика FVIII у пацієнтів з ГМЛ на етапі індукційної терапії та в періоді спостереження

Показник	G0 ($n = 41$)	G1 ($n = 20$)	G2–4 ($n = 19$)
Медіана, %, (95 % ДІ)	131,0 (107,9–145,0)	127,0 (104,2–204,6)	83,3 (55,5–139,5)
Середнє арифметичне, %, (95 % ДІ)	135,3 (116,8–153,9)	156,5 (110,7–202,3)	96,5 (67,4–125,5)
Мінімум / максимум, %	58,8 / 236,0	17,0 / 471,0	28,0 / 227,0

Стандартне відхилення	52,2	97,8	54,6
Відносне стандартне відхилення	38,60 %	62,49 %	56,57 %
Коефіцієнт асиметрії (p)	0,48 (p = 0,2299)	1,76 (p = 0,0023)	0,83 (p = 0,1364)
Коефіцієнт ексцесу (p)	-0,65 (p = 0,3696)	4,78 (p = 0,0056)	0,45 (p = 0,5250)
Нормальність розподілу	D = 0,1236 (p > 0,10)	D = 0,1569 (p > 0,10)	D = 0,1428 (p > 0,10)

Під час проведення індукційного курсу та в періоді спостереження в загальній вибірці (n = 80) рівень фактора VIII коливався в межах від 17,0 % до 471,0 %, із загальною медіаною 119,0 % (95 % ДІ: 108,0–138,7 %). Коефіцієнт асиметрії (1,61; $p < 0,0001$) та ексцесу (5,61; $p = 0,0001$). Результати тесту Колмогорова–Смірнова ($D = 0,1260$; $p = 0,0078$) свідчать про відхилення від нормального розподілу.

Залежно від тяжкості геморагічного синдрому було виокремлено три підгрупи:

- G0 (n = 41, відсутність кровотеч): медіана – 131,0 % (95 % ДІ: 107,8–145,0). Дані мали нормальний розподіл ($D = 0,1236$; $p > 0,10$);
- G1 (n = 20, незначні кровотечі): медіана – 127,0 % (95 % ДІ: 104,1–204,5). Незважаючи на високий рівень стандартного відхилення (97,8 %), розподіл перебував у межах норми ($D = 0,1569$; $p > 0,10$);
- G2–4 (n = 19, виражені кровотечі): медіана – 83,3 % (95 % ДІ: 55,5–139,5). Розподіл також відповідав нормальному ($D = 0,1428$; $p > 0,10$).

Медіана рівня FVIII у пацієнтів без кровотеч (G0) була на 3 % вища, ніж у пацієнтів з незначним геморагічним синдромом (G1), водночас перевищувала аналогічний показник у пацієнтів з вираженим геморагічним синдромом (G2–4) у 1,57 раза.

Графічна інтерпретація розподілу пацієнтів за ступенем геморагічного синдрому та розподілом медіани FVIII представлена на рисунку 9.

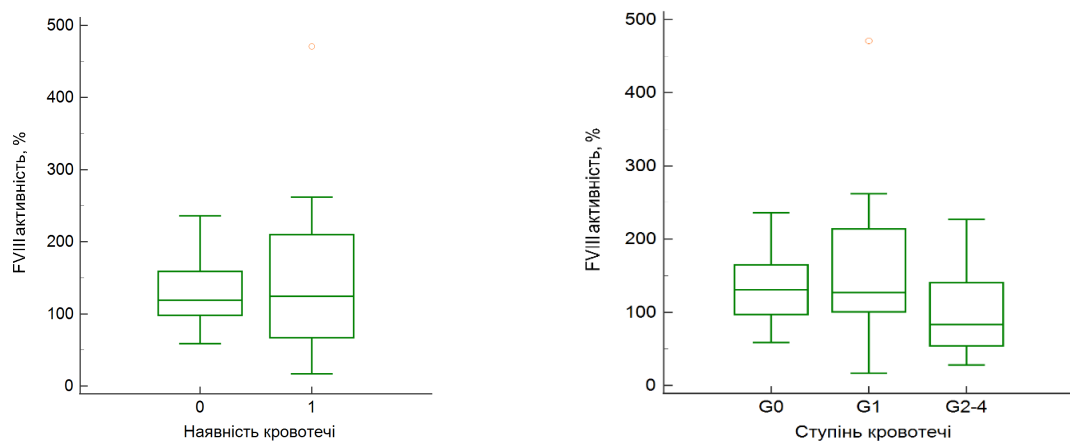


Рисунок 9. Розподіл пацієнтів за ступенем геморагічного синдрому та медіаною FVIII

Для оцінки відмінностей рівня FVIII (%) між групами пацієнтів з різним ступенем кровотечі (G0 – без кровотеч, G1 – легкі кровотечі, G2–4 – помірні / тяжкі кровотечі) було застосовано критерій Краскела–Волліса: $H(2, N = 70) = 6,35$; $p = 0,0418$. Таким чином, у пацієнтів з ГМЛ спостерігалася статистично значуща різниця рівнів FVIII між групами з різним ступенем кровотеч. Подальший пост-хок аналіз між окремими групами не показав достовірної статистичної різниці ($p > 0,05$), але водночас спостережена чітка тенденція до зниження FVIII при кровотечах G2–G4, що може свідчити про зв'язок між тяжкістю геморагічного синдрому і початковим зниженням рівня FVIII.

Отримані результати демонструють зниження рівня FVIII у пацієнтів з більш тяжким геморагічним синдромом, що може вказувати на залучення цього фактора до патогенезу геморагічного синдрому при ГМЛ. Така динаміка також може свідчити про функціональні дефекти або споживання FVIII внаслідок клінічної активації коагуляції. Градація за ступенями кровотеч (G0–4) виявилася більш інформативною основою для порівняння, аніж порівняння з групою

умовно здорових осіб, зважаючи на широку варіативність рівня FVIII навіть у групі контролю.

Отже, у ході дослідження не виявлено статистично значущого зв'язку між рівнем антигену фактора фон Віллебранда (VWF:Ag) та наявністю або тяжкістю геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ. Хоча в групі хворих з помірними і тяжкими кровотечами (G2–4) спостерігалася тенденція до нижчих рівнів VWF:Ag, ці відмінності не досягли статистичної значущості. Водночас у 42,5 % пацієнтів відзначено підвищення VWF:Ag вище за норми, що, ймовірно, відображає компенсаторну реакцію організму на активацію коагуляційного каскаду. На відміну від VWF:Ag, рівень фактора VIII (FVIII) виявився статистично значно нижчим у пацієнтів з тяжкими кровотечами (G2–4) порівняно з пацієнтами без кровотеч. Медіана FVIII у цій групі була знижена в 1,57 раза. Отримані результати свідчили про потенційне залучення FVIII до патогенезу геморагічного синдрому при ГМЛ, що може бути пов'язано як з його функціональними дефектами, так і з посиленням споживання унаслідок активації згортальної системи. Таким чином, фактор VIII виявився більш чутливим маркером, асоційованим з тяжкістю геморагічних проявів, що вказує на доцільність подальшого вивчення його ролі в пацієнтів з ГМЛ.

3.3. Оцінка якісних характеристик фактора фон Віллебранда (vWF:RCo – ристоцетин-кофакторної активності та vWF:FVIII – активності фактора фон Віллебранда відносно фактора VIII), а також співвідношення vWF:RCo/vWF:Ag та їх зв'язку з ризиком розвитку геморагічного синдрому в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією

Функціональна активність фактора фон Віллебранда може бути визначена за допомогою різноманітних методик. Згідно з дизайном нашого дослідження, визначення активності фактора фон Віллебранда було представлено методом імунотурбідиметричного визначення активності FVIII відносно vWF та ристоцетин-кофакторної активності. Характерною особливістю визначення vWF:RCo таким методом є його висока чутливість в умовах низьких показників

тромбоцитів, зумовлена особливістю реагенту, що містить латексні частинки, які активуються за наявності антибіотика – ристоцетину.

З метою оцінки рівня комбінованої активності факторів згортання було проведено аналіз показника vWF:FVIII (%) у 80 пацієнтів з основної групи та 30 осіб із групи контролю. Усі пацієнти були стратифіковані за наявністю або відсутністю геморагічного синдрому на момент установлення діагнозу та повторно на етапі індукційної терапії та в періоді спостереження. У групі контролю значення vWF:FVIII перебували в межах референтних значень, медіана vWF:FVIII становила 106,0 % (95 % ДІ: 85,4–117,2). Статистичні дані активності vWF:FVIII в основній групі в пацієнтів з ГМЛ та наявністю або відсутністю геморагічних проявів представлені в таблиці 8.5.

Таблиця 8.5

Статистичні дані показника активності vWF:FVIII у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ під час ініціального скринінгу

Показник	Усі пацієнти (n = 80)	Без проявів кровотеч (G0) (n = 50)	З наявними кровотечами (G1) (n = 30)
Медіана, % (95 % ДІ)	121,0 (95,9– 134,2)	126,0 (96,1– 137,0)	98,0 (69,2–160,9)
Середнє арифметичне, %	122,1 (106,9– 137,2)	123,0 (109,3– 136,7)	120,4 (84,3–156,6)
Мінімальне значення, %	15,0	45,8	15,0
Максимальне значення, %	362,0	211,0	362,0
Стандартне відхилення, %	63,2	44,9	87,6
Коефіцієнт асиметрії	0,90 (p = 0,0038)	0,11 (p = 0,7362)	1,02 (p = 0,0326)

Коефіцієнт ексцесу	1,97 (p = 0,0167)	-0,85 (p = 0,0955)	0,93 (p = 0,2556)
Перевірка нормальності	D = 0,0859 (p > 0,10)	D = 0,0897 (p > 0,10)	D = 0,1610 (p = 0,0937)

У загальній когорті пацієнтів з ГМЛ медіана vWF:FVIII становила 121,0 % (95 % ДІ: 95,9–134,2), при цьому середнє значення дорівнювало 122,1 % (95 % ДІ: 106,9–137,2). Дисперсія даних була високою: стандартне відхилення становило 63,2, а відносне стандартне відхилення – 51,74 %. Аналіз розподілу показника засвідчив статистично достовірну асиметрію (коефіцієнт асиметрії = 0,90, p = 0,0038) та позитивний ексцес (1,97, p = 0,0167), що свідчить про правобічне зміщення та наявність поодиноких високих значень. Хоча середні значення vWF:FVIII в обох групах (G0 vs G1) є подібними, у групі з геморагічним синдромом спостерігається значно вища варіабельність (стандартне відхилення – 87,6 % проти 44,9 %) та більш виражена асиметрія розподілу, що може свідчити про наявність осіб з дуже низькими або, навпаки, дуже високими показниками. З огляду на порушення нормальності розподілу в загальній вибірці та в підгрупі пацієнтів з кровотечами, високу варіабельність, а також наявність крайніх (викидних) значень, для подальшого опису та графічного представлення даних було прийнято рішення використовувати медіану як основний показник центральної тенденції.

У пацієнтів без кровотеч (n = 50) медіана vWF:FVIII становила 126,0 % (95 % ДІ: 96,1–137,0), розподіл був близьким до симетричного і статистично не відрізнявся від нормального (p > 0,10). Натомість у пацієнтів з геморагічними проявами (n = 30) медіана знижувалася до 98,0 % (95 % ДІ: 69,2–160,9), при цьому фіксувалася статистично достовірна асиметрія (коефіцієнт асиметрії = 1,02, p = 0,0326) та зміщення розподілу в бік високих значень.

Медіана vWF:FVIII у пацієнтів з геморагічним синдромом (G1) була в 1,29 раза меншою, ніж у пацієнтів без кровотеч (G0). Це може свідчити про потенційний зв'язок між нижчими значеннями vWF:FVIII та підвищеним

ризиком виникнення навіть незначних геморагічних проявів у хворих на ГМЛ уже на етапі встановлення діагнозу (рис. 9). Зниження медіанного значення в групі з кровотечами (98,0 % проти 126,0 %) вказує на потенційну асоціацію між нижчим рівнем vWF:FVIII та ризиком розвитку геморагічного синдрому.

Аналіз рівня комбінованого показника vWF:FVIII повторно оцінювали залежно від вираженості геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ упродовж індукційної терапії та в періоді спостереження (таблиця 8.6).

Таблиця 8.6

Статистичні дані показника активності vWF:FVIII у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ під час індукційної терапії та в періоді спостереження

Ступінь кровотеч	G0 (n = 41)	G1 (n = 20)	G2–4 (n = 19)
Медіана, % (95 % ДІ)	132,0 (116,8–153,1)	97,0 (79,7–166,0)	80,2 (42,1–139,9)
Середнє арифметичне, % (95 % ДІ)	130,0 (114,1–145,8)	131,2 (91,5–170,9)	88,3 (56,6–119,9)
Мінімум / максимум, %	45,8 / 211,0	15,4 / 362,0	15,0 / 200,0
Стандартне відхилення	44,7	84,8	57,2
Відносне стандартне відхилення	34,4 %	64,6 %	64,8 %
Коефіцієнт асиметрії	-0,08 (p = 0,8290)	1,32 (p = 0,0150)	0,48 (p = 0,3862)
Коефіцієнт ексцесу	-0,71 (p = 0,3032)	1,65 (p = 0,1252)	-0,86 (p = 0,4263)

Нормальність розподілу	D = 0,0744 (p > 0,10)	D = 0,2023 (p = 0,0313) → відхилено	D = 0,1637 (p > 0,10)
-------------------------------	--------------------------	---	--------------------------

З огляду на встановлену правобічну асиметрію розподілу (коефіцієнт асиметрії в підгрупі G1 – 1,32; p = 0,0150), статистично значущі відхилення від нормального розподілу (D = 0,2023; p = 0,0313) та високу варіабельність показника vWF:FVIII (відносне стандартне відхилення до 64,63 %), для репрезентативного опису та графічного подання результатів було обґрунтовано використання медіани як основного узагальнювального показника.

У підгрупі пацієнтів без кровотеч (G0, n = 41) медіана була дещо вищою – 132,0 % (95 % ДІ: 116,82–153,12). Розподіл був симетричним (асиметрія –0,08; p = 0,8290), з нормальним характером розподілу (p > 0,10), що підтверджує однорідність цієї підгрупи. Пацієнти з незначними кровотечами (G1, n = 20) мали медіану 97,0 % (95 % ДІ: 79,73–166,05) та високу варіабельність (σ = 84,8; Відн. СВ = 64,6 %). Розподіл був статистично ненормальним (D = 0,2023; p = 0,0313) з достовірною правосторонньою асиметрією (асиметрія = 1,32; p = 0,0150), що свідчить про наявність окремих пацієнтів з аномально високими значеннями. У пацієнтів з вираженими кровотечами (G2–4, n = 19) рівень vWF:FVIII був найнижчим – медіана становила 80,2 % (95 % ДІ: 42,06–139,88), середнє – 88,3 %. Хоча розподіл приймався як нормальний (p > 0,10), спостерігалися висока варіабельність та широкий діапазон значень (15,0–200,0 %). Медіана vWF:FVIII у пацієнтів з рясними кровотечами (G2–4) була приблизно у 1,65 раза нижчою, ніж у пацієнтів без проявів кровотечі (G0), що може свідчити про асоціацію між дефіцитом цього показника та підвищеним ризиком кровотеч у хворих на ГМЛ під час лікування. Розподіл рівня та медіани vWF:FVIII у пацієнтів з ГМЛ на етапі ініціального скринінгу та під час проведення індукційного курсу і в періоді спостереження зображені на рисунку 10.

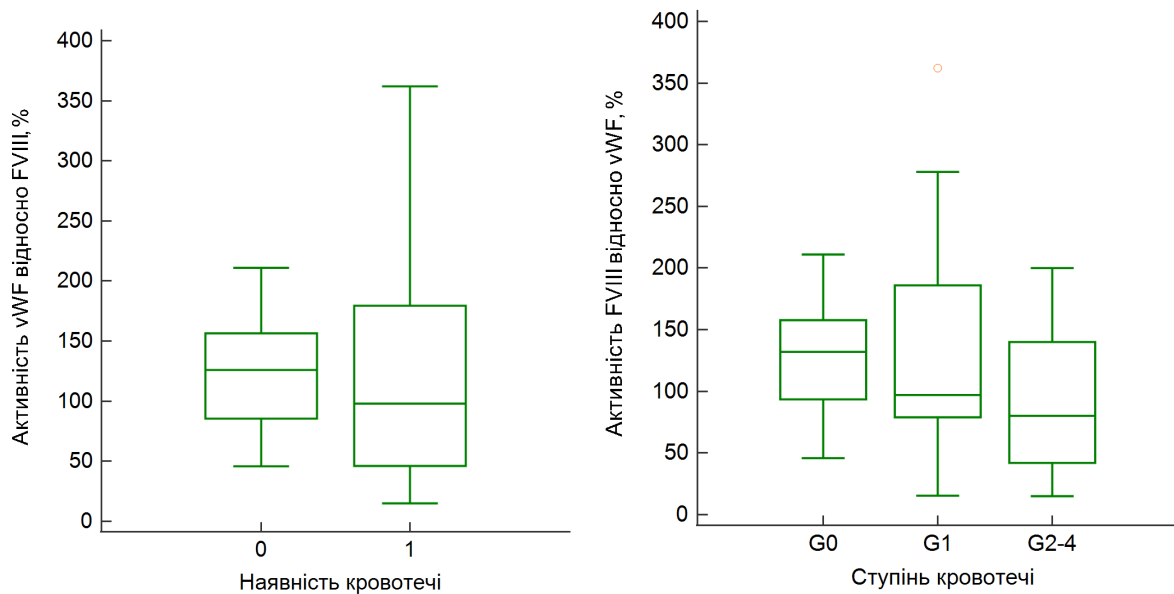


Рисунок 10. Розподіл рівня та медіани vWF:FVIII у пацієнтів з ГМЛ на етапі ініціального скринінгу, під час проведення індукційного курсу та в періоді спостереження

Застосування критерію Краскела–Волліса до трьох підгруп пацієнтів (G0 – без кровотеч, G1 – незначні кровотечі, G2–4 – помірні / тяжкі кровотечі) не виявило статистично значущих відмінностей між групами ($H(2, N = 70) = 4,35$; $p = 0,1138$). Аналіз рангових середніх значень указав на наявність тенденції до зниження рівня vWF:FVIII зі зростанням тяжкості геморагічного синдрому: $R(G0) = 40,00$; $R(G1) = 34,45$; $R(G2-4) = 27,25$. Однак жодне з парних порівнянь (G0 vs G1, G0 vs G2–4, G1 vs G2–4) також не досягло рівня статистичної значущості (усі $p > 0,11$). Таким чином, хоча числові та рангові характеристики демонструють потенційний зв'язок між зниженням vWF:FVIII і вираженістю кровотеч, отримані дані не дозволяють зробити достовірний висновок про наявність таких відмінностей у межах досліджуваної вибірки.

Аналіз показника vWF:RCo у 80 пацієнтів з ГМЛ спочатку проводили на етапі ініціального, оцінювали зв'язок з кровоточивістю під час діагностики, а повторно – під час проведення індукційної ХТ та в періоді спостереження. На етапі діагностики пацієнтів було розподілено на три підгрупи: загальну вибірку, а також підгрупи з наявністю або відсутністю геморагічного синдрому на момент встановлення діагнозу (таблиця 3). Під час індукційного курсу та в подальшому

періоді спостереження пацієнтів оцінювали на предмет появи або посилення геморагічного синдрому (таблиця 8.7).

Таблиця 8.7

Статистичні дані vWF:RCo у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ під час ініціального скринінгу

Показник	Всі пацієнти (n = 80)	Без проявів кровотеч (G0) (n = 50)	З наявними кровотечами (G1) (n = 30)
Медіана, % (95 % ДІ)	117,0 (92,2–154,5)	141,8 (107,2–181,6)	81,5 (34,8–133,4)
Середнє арифметичне, % (95 % ДІ)	134,7 (114,0–155,5)	158,4 (131,6–185,2)	93,8 (65,9–121,6)
Мінімум / максимум, %	21,0 / 369,5	30,0 / 369,5	21,0 / 229,2
Стандартне відхилення	87,7	89,3	69,0
Відносне стандартне відхилення	65,10 %	56,37 %	73,54 %
Коефіцієнт асиметрії (p)	0,82 (p = 0,0068)	0,80 (p = 0,0283)	0,59 (p = 0,1870)
Коефіцієнт ексцесу (p)	0,18 (p = 0,6011)	-0,12 (p = 0,9825)	-1,03 (p = 0,1094)
Нормальність розподілу	D = 0,0974 (p = 0,0924) → приймається	D = 0,1166 (p > 0,10) → приймається	D = 0,2307 (p = 0,0010) → відхилено

У загальній когорті медіана vWF:RCo становила 117,0 % (95 % ДІ: 92,2–154,5), тоді як середнє арифметичне – 134,7 % (95 % ДІ: 114,0–155,5). Широкий діапазон значень – від 21,0 % до 369,5 % – супроводжувався значною

варіабельністю ($\sigma = 87,7$; відносне стандартне відхилення — 65,1 %). Розподіл був асиметричним (коефіцієнт асиметрії = 0,82; $p = 0,0068$), однак, згідно з тестом Колмогорова–Смірнова з поправкою Ліллієфорса, він приймався як нормальний ($p = 0,0924$). У підгрупі пацієнтів без кровотеч ($n = 50$) рівень $vWF:RCo$ був вищим: медіана – 141,8 % (95 % ДІ: 107,2–181,6), середнє – 158,4 % (95 % ДІ: 131,6–185,2). Розподіл у цій підгрупі характеризувався незначною асиметрією (0,80; $p = 0,0283$) та приймався як нормальний ($p > 0,10$). Натомість у пацієнтів з кровотечами ($n = 30$) медіанний рівень $vWF:RCo$ був істотно нижчим – 81,5 % (95 % ДІ: 34,8–133,4), а середнє значення – 93,8 %. У цій групі відзначено найвищу варіабельність (відносне СВ – 73,5 %) та статистично значуще відхилення від нормальності ($D = 0,2307$; $p = 0,0010$). Медіана $vWF:RCo$ у пацієнтів з геморагічними проявами під час ініціального скринінгу (G1) була в $\sim 1,74$ раза нижчою, ніж у пацієнтів без кровотеч (G0), що може вказувати на клінічно значущий зв'язок між зниженим рівнем $vWF:RCo$ та підвищеним ризиком розвитку кровотеч у пацієнтів з ГМЛ на етапі діагностики.

Таблиця 8.8

Статистичні дані $vWF:RCo$ у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ під час індукційної ХТ та в періоді спостереження

Ступінь кровоточивості	G0 ($n = 41$)	G1 ($n = 20$)	G2–4 ($n = 19$)
Медіана, % (95 % ДІ)	159,5 (122,7–205,9)	124,5 (96,3–155,3)	33,0 (27,1–41,9)
Середнє арифметичне, % (95 % ДІ)	179,2 (148,1–210,3)	126,9 (101,4–152,4)	38,0 (27,8–48,1)
Мінімум / максимум, %	69,0 / 369,5	29,2 / 229,2	21,0 / 93,2
Стандартне відхилення	89,2	54,5	18,3

Відносне стандартне відхилення	49,74 %	42,93 %	48,22 %
Коефіцієнт асиметрії (p)	0,68 (p = 0,0919)	0,08 (p = 0,8667)	2,14 (p = 0,0012)
Коефіцієнт ексцесу (p)	-0,56 (p = 0,4743)	-0,46 (p = 0,7340)	5,77 (p = 0,0039)
Нормальність розподілу	D = 0,1152 (p > 0,10) → приймається	D = 0,0924 (p > 0,10) → приймається	D = 0,2583 (p = 0,0081) → відхилено

У пацієнтів без проявів кровотеч (G0, n = 41) показник vWF:RCo мав найвищі значення: медіана – 159,5 % (95 % ДІ: 122,7–205,9), середнє – 179,2 %, з варіабельністю 49,7 % та помірною асиметрією (0,68; p = 0,0919). Розподіл показника в цій підгрупі був прийнятий як нормальний (p > 0,10), що свідчить про відносну однорідність цієї групи. Серед пацієнтів з незначними проявами кровотеч (G1, n = 20) цей показник був зниженим: медіана склала 124,5 %, середнє – 126,9 %, відносне стандартне відхилення – 42,9 %. Розподіл був симетричним (асиметрія = 0,08; p = 0,8667) та не відрізнявся від нормального (p > 0,10), варіативність показників була більшою порівняно з групою G0.

Найнижчі значення vWF:RCo спостерігались у пацієнтів з вираженими кровотечами (G2–4, n = 19): медіана – 33,0 % (95 % ДІ: 27,1–41,9), середнє – 38,0 %, що більш ніж у чотири рази нижче за аналогічні показники групи G0. Розподіл мав високий рівень асиметрії (2,14; p = 0,0012) та значний ексцес (5,77; p = 0,0039), що вказує на наявність крайніх значень і зумовлює статистично значуще відхилення розподілу від нормального закону (D = 0,2583; p = 0,0081) (рисунок 11).

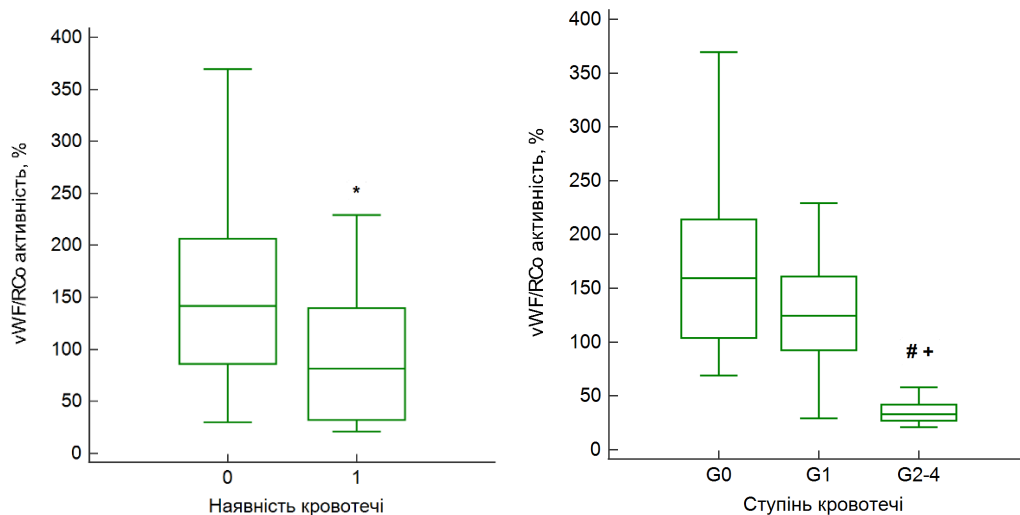
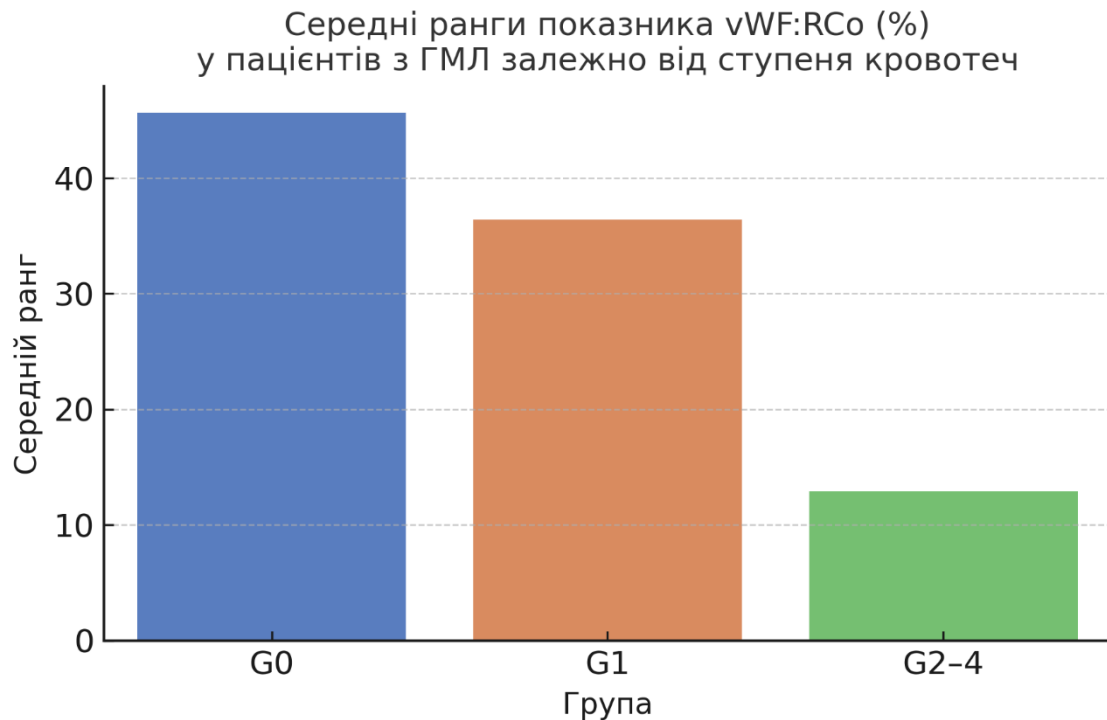


Рисунок 11. Розподіл активності vWF:RCo (%) у пацієнтів з ГМЛ на етапі ініціального скринінгу та в періоді індукційної терапії / спостереження

З метою оцінки відмінностей рівня vWF:RCo між клінічними підгрупами пацієнтів з різною вираженістю геморагічного синдрому (G0 — без кровотеч, G1 — незначні кровотечі, G2–4 — помірні або тяжкі кровотечі) було застосовано непараметричний критерій Краскела–Волліса. Обґрунтуванням для використання цього тесту слугували виявлені відхилення від нормального розподілу в підгрупі G2–4 ($D = 0,2583$; $p = 0,0081$), високий рівень асиметрії ($2,14$; $p = 0,0012$), а також наявність екстремальних значень у загальній вибірці, що унеможливорює застосування параметричних методів аналізу.

Загальний результат тесту Краскела–Волліса виявив статистично значущі відмінності між групами: $H(2, N = 70) = 28,24$; $p < 0,0001$. Середні рангові значення знижувалися відповідно до тяжкості геморагічного синдрому: G0 — $R = 45,63$; G1 — $R = 36,38$; G2–4 — $R = 12,88$ (рисунок 12).



*Рисунок 12. Середні ранги показника vWF:RCo (%) у пацієнтів з ГМЛ
залежно від ступеня геморагічного синдрому*

Подальший аналіз множинних порівнянь виявив статистично достовірну різницю між групами G0 та G2–4 ($p < 0,0001$), а також між G1 та G2–4 ($p = 0,0017$). Різниця між G0 та G1 не досягла статистичної значущості ($p = 0,3195$). Отримані результати підтверджують статистично значущу асоціацію зниженого рівня vWF:RCo з розвитком рясних кровотеч під час лікування, що підкреслює клінічну важливість цього показника для стратифікації ризику геморагічних ускладнень у пацієнтів з ГМЛ.

У загальній когорті пацієнтів з ГМЛ ($n = 80$) медіана коефіцієнта vWF:RCo/vWF:Ag становила 0,81 (95 % ДІ: 0,698–0,990). Значення варіювали від 0,10 до 2,35, що супроводжувалося високою варіабельністю ($\sigma = 0,519$; Відн. СВ – 58,46 %). Розподіл був асиметричним (коефіцієнт асиметрії = 0,89; $p = 0,0044$) та, згідно з тестом Колмогорова–Смірнова ($D = 0,1137$; $p = 0,0293$), статистично відрізнявся від нормального. У підгрупі пацієнтів без кровотеч на момент діагностики (G0) медіана коефіцієнта становила 0,99 (95 % ДІ: 0,768–1,104). Розподіл був асиметричним (асиметрія = 0,75; $p = 0,0416$) і відхилявся від нормального ($D = 0,1412$; $p = 0,0309$). Натомість у пацієнтів з наявністю

геморагічного синдрому (G1) медіана коефіцієнта була нижчою — 0,67 (95 % ДІ: 0,339–0,830). Розподіл у цій підгрупі приймався як нормальний ($D = 0,1331$; $p > 0,10$), асиметрія була незначною (асиметрія = 0,38; $p = 0,392$).

Під час проведення індукційної терапії та в періоді спостереження рівень $vWF:RCo/vWF:Ag$ демонстрував чітку залежність від тяжкості геморагічного синдрому. У пацієнтів без проявів кровотеч (G0) медіанний рівень $vWF:RCo/vWF:Ag$ становив 1,07 (95 % ДІ: 0,8798–1,2102), у підгрупі хворих з незначними кровотечами (G1) спостерігалось зниження медіани до 0,7800 (95 % ДІ: 0,5204–0,9653). Найнижчі значення коефіцієнта $vWF:RCo/vWF:Ag$ були виявлені в пацієнтів з помірними та тяжкими кровотечами (G2–4), де медіана склала 0,405 (95 % ДІ: 0,239–0,706). Розподіл за рівнями та медіаною коефіцієнта $vWF:RCo/vWF:Ag$ у пацієнтів з ГМЛ на етапі ініціального скринінгу, під час проведення індукційного курсу та в періоді спостереження зображено на рисунку 13.

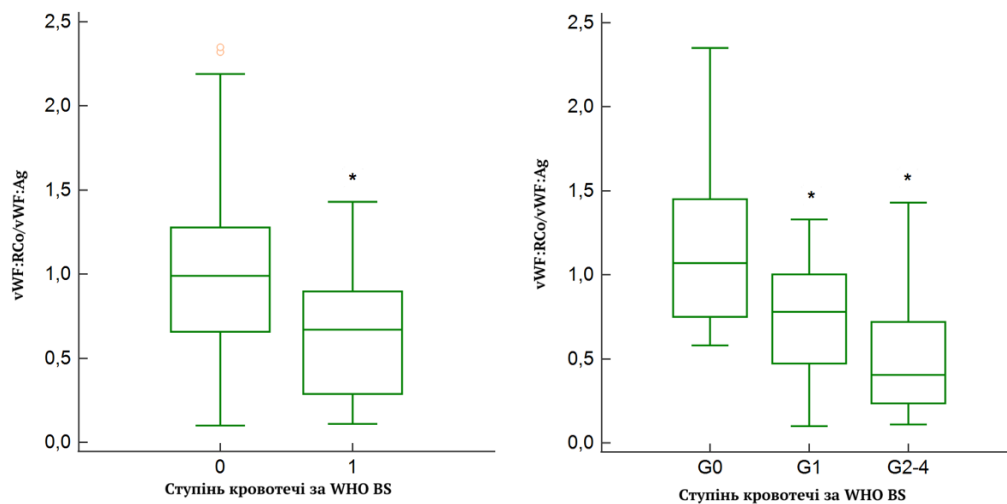


Рисунок 13. Розподіл рівня та медіани коефіцієнта $vWF:RCo/vWF:Ag$ у пацієнтів з ГМЛ на етапі ініціального скринінгу, під час проведення індукційного курсу та в періоді спостереження

Для оцінки різниць рівня $vWF:RCo/vWF:Ag$ залежно від ступеня геморагічного синдрому в періоді індукційної терапії та спостереження було

проведено аналіз методом Краскела–Волліса. Результати тесту виявили статистично значущу різницю між групами ($H(2, N = 70) = 20,46; p < 0,0001$). При попарних порівняннях встановлено, що рівень $vWF:RCo/vWF:Ag$ достовірно нижчий у пацієнтів з тяжкими кровотечами (G2–4) порівняно з пацієнтами без кровотеч (G0) ($p = 0,00003$) та з пацієнтами з незначними кровотечами (G1) ($p = 0,00030$). Також відзначено статистично значущу різницю між групами G1 та G0 ($p = 0,04596$), що свідчить про прогресуюче зниження функціональної активності фактора фон Віллебранда у хворих на ГМЛ зі зростанням тяжкості геморагічного синдрому.

Таким чином, у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ рівень функціональної активності фактора фон Віллебранда ($vWF:RCo$ та $vWF:FVIII$) демонструє значну варіабельність та порушення нормального розподілу, що зумовлює доцільність використання непараметричних методів аналізу. Встановлено, що медіанний рівень $vWF:FVIII$ у пацієнтів з геморагічним синдромом під час діагностики (98,0 %) був у 1,29 раза нижчим, ніж у пацієнтів без кровотеч (126,0 %), що вказує на можливу клінічну асоціацію між зниженим рівнем цього показника та ризиком розвитку геморагічних проявів. У періоді індукційної терапії медіана $vWF:FVIII$ у пацієнтів з тяжким геморагічним синдромом (G2–4) становила 80,2 %, що у 1,65 раза нижче, ніж у пацієнтів без кровотеч (132,0 %). Це може свідчити про потенційний патофізіологічний зв'язок між дефіцитом $vWF:FVIII$ та кровоточивістю на фоні проведення інтенсивних курсів хімієтерапії.

Активність $vWF:RCo$ виявилася значимо нижчою в пацієнтів з геморагічним синдромом. На етапі діагностики медіана $vWF:RCo$ в групі з кровотечами була в 1,74 раза нижчою, ніж у пацієнтів без кровотеч (81,5 % проти 141,8 %). Найбільш виражене зниження $vWF:RCo$ зафіксовано в пацієнтів з рясними кровотечами (G2–4) під час лікування — медіана склала 33,0 %, що в понад 4,8 раза нижче, ніж у пацієнтів без кровотеч (159,5 %). Це зниження супроводжувалося значною асиметрією, ексцесом та достовірним відхиленням від нормального розподілу. За результатами критерію Краскела–Волліса

встановлено статистично значущу різницю рівнів vWF:RCo між підгрупами з різним ступенем кровотеч ($H(2, N = 70) = 28,24; p < 0,0001$), з достовірними відмінностями між G0 та G2–4 ($p < 0,0001$) та між G1 та G2–4 ($p = 0,0017$). Отримані результати підтверджують, що зниження функціональної активності фактора фон Віллебранда, зокрема vWF:RCo, є статистично значущо асоційованим з рясними геморагічними проявами, що підкреслює клінічну важливість цього показника для ранньої стратифікації ризику та індивідуалізації підходів до профілактики кровотеч у пацієнтів з ГМЛ.

У пацієнтів з ГМЛ встановлено статистично значуще зниження співвідношення vWF:RCo/vWF:Ag з підвищенням ступеня тяжкості геморагічного синдрому, що відображає прогресуючу дисфункцію фактора фон Віллебранда та поглиблення порушень у зовнішній ланці системи згортання. Найнижчі значення коефіцієнта були характерні для підгрупи хворих із помірними та тяжкими кровотечами (G2–4), що підтверджено результатами тесту Краскела–Волліса та попарних порівнянь. Виявлені закономірності підкреслюють патогенетичну роль дисфункції фактора фон Віллебранда в розвитку виражених кровотеч при ГМЛ та обґрунтовують доцільність використання оцінки vWF:RCo/vWF:Ag як потенційного прогностичного маркера геморагічного ризику.

3.4. Аналіз загальної виживаності та ефективності відповіді на індукційну хімієтерапію у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією

Вживаність пацієнтів з ГМЛ залежить від багатьох факторів: підтип ГМЛ, відсоток бластів у кістковому мозку, вік хворого, наявність супутньої патології та тривалість періоду отримання відповіді на курси індукційної терапії.

Згідно з даними нашого дослідження, у періоді спостереження серед 80 пацієнтів з ГМЛ 50 (62,5 %) померли, а 30 (37,5 %) вижили. Медіана загальної виживаності хворих з ГМЛ склала 8,6 місяців (95 % ДІ 3,8–23,1). Вживаність через 1 рік досягала приблизно 48,8 %, а через 2 роки — 40,4 %. Рівень загальної виживаності = 37,5 % за період спостереження 40 місяців (рисунок 14). Повну

відповідь на індукційні курси отримали 58,7 % пацієнтів. Ці дані повністю відповідають опублікованим світовим даним, що свідчить про якість надання допомоги та адекватний супровід пацієнтів у періоді спостереження [137, 138, 139, 140, 141].

Серед пацієнтів, які увійшли в основну групу, 22 % були віднесені до групи високого ризику, у зв'язку з чим були направлені на проведення HLA типування та за наявності сумісного родинного донора або сумісного неродинного донора перенесли алогенну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин.

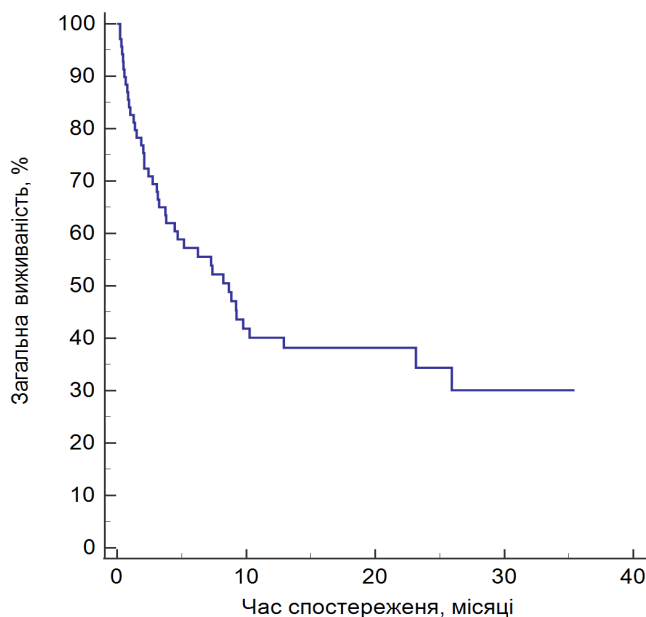


Рисунок 14. Графік загальної виживаності пацієнтів з ГМЛ в основній когорті

На етапі первинного скринінгу в 30 пацієнтів (37,5 %) спостерігали ознаки геморагічного синдрому легкого ступеня (G1), 50 пацієнтів (62,5 %) не мали проявів геморагічного синдрому (G0). Згідно з отриманими даними, відсутність геморагічного синдрому на етапі первинної діагностики у 2,2 раза покращувала виживаність у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ порівняно з пацієнтами без проявів кровоточивості (G0) (HR 2,25; 95 % CI: 1,07–4,74). Варто відзначити, що наявність геморагічного синдрому легкого ступеня в пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ підвищувала ризик смерті на 44 % (HR 0,44; 95 % CI: 0,21–0,93).

Згідно з національними та міжнародними стандартами, основними схемами індукційної терапії першої лінії в пацієнтів молодше 60 років

залишаються комбінації цитарабіну та антрациклінів (7 + 3) [142]. У пацієнтів старше 60 років або тих, які мають виражену супутню патологію, такі схеми можуть мати меншу інтенсивність (5 + 2) або, згідно зі стандартом 2023 року, застосовуються гіпометилуючі препарати в комбінації з інгібітором BCL2 [142]. За результатами даного дослідження, 53 пацієнтам (66,25 %) проведено курси стандартної індукційної терапії за схемою «7 + 3», 14 (17,5 %) отримали менш інтенсивний варіант за схемою «5 + 2». Пацієнти, які були розцінені як ті, що не є кандидатами для проведення інтенсивної хімієтерапії (13 осіб, 16,25 %), отримали курси з гіпометилуючими препаратами в комбінації або без інгібітора BCL2. Детальна загальна характеристика пацієнтів основної групи на етапі ініціального скринінгу показана у таблиці 9.

Таблиця 9

Загальна характеристика пацієнтів з ГМЛ на момент діагностики

Вік (років)	Молодше 60 років	60 – 74	Старше 75 років
Кількість пацієнтів (n)	41 (51,25 %)	28 (35 %)	11 (13,75 %)
Стать, n (%)			
Чоловіки	19 (46,3 %)	13 (46,4 %)	7 (63,6 %)
Жінки	22 (53,7 %)	15 (53,6 %)	4 (36,4 %)
Лабораторні значення, медіана (діапазон), медіана (95 % ДІ)			
Гемоглобін (г/дЛ)	72,5 (63–95)	58,7 (27–86)	68 (54–88)
Лейкоцити $\times 10^9/L$	12,4 (3,7–43)	5,93 (1,2–18)	13,5 (0,7–10)
Тромбоцити $\times 10^9/L$	34 (5–103)	32,8 (2–76)	20 (15–55)
Бласти (периферична кров) (%)	4 (2–27)	12,5 (2–50)	24 (12–63)
Бласти (кістковий мозок) (%)	67 (37–83)	44,2 (13,5–93,2)	32 (25–54)

ФАБ класифікація, n (%)			
M4/5	28 (68,3 %)	19 (67,8 %)	4 (36,3 %)
Other	13 (31,7 %)	9 (32,2 %)	7 (63,7 %)
ECOG, n			
0	10	1	0
1	13	2	2
2	17	21	7
3	1	4	2
4	0	0	0
Індукційна терапія, n			
7 + 3	41	12	0
5 + 2	0	14	0
Aza+ven	0	2	11
Відповідь на індукційну терапію, n (%)			
ПВ	27	14	6
ЧВ	10	8	3
Смерть	4	6	2

Ускладнення, n (%)			
Тромбоцитопенія	41 (100 %)	26 (92,8 %)	9 (81,8 %)
Нейтропенія	0		
І ступеня	6 (14,6 %)	7 (25 %)	3 (27,2 %)
II ступеня	35 (85,3 %)	19 (67,8 %)	5 (45,4 %)
III ступеня	34 (82,9 %)	25 (89,2 %)	3 (27,3 %)
Фебрильна нейтропенія	41 (100 %)	19 (67,8 %)	5 (45,4 %)
Анемія	24 (58,5 %)	21 (75 %)	9 (81,8 %)
Сепсис	7 (17 %)	12 (42,8 %)	2 (18,1 %)
Тяжка кровотеча (G3-4)		2 (7,14 %)	0
Трансфузії, n (%)			
Тромбоконцентрату	41 (100 %)	15 (53,5 %)	7 (63,6 %)
Еритроцитарної маси	41 (100 %)	26 (92,8 %)	8 (72,7 %)

Із 80 хворих 12 пацієнтів (15 %) померли під час індукційної терапії або в першому гострому періоді, тоді як 68 пацієнтів (85 %) отримали повну або часткову відповідь на терапію після першого індукційного курсу. У пацієнтів, молодших за 60 років, найчастішими ускладненнями під час терапії та в періоді спостереження були тромбоцитопенія (100 %), нейтропенія III ступеня (85,3 %), фебрильна нейтропенія (82,9 %), септичний стан (58,5 %) та тяжкі кровотечі (17 %). Згідно з сучасними науковими даними, такі ускладнення трапляються найчастіше і пов'язані з інтенсивністю індукційної терапії, а також тривалим періодом постцитостатичної мієлосупресії [138, 139]. Відповідно в даній когорті пацієнтів спостерігали 100 % потребу в замісній терапії компонентами крові. Серед хворих, які потрапили в проміжну вікову категорію (61–74 роки) та отримували індукційні курси інтенсивної терапії (за відсутності протипоказань та задовільним коморбідним статусом) або курси зі зменшеною тривалістю, спостерігали зниження кількості ускладнень, особливо тих, що є вкрай

небезпечними – септичні стани (42,8 %) та рясні кровотечі (7,14 %). Хворі похилого віку (>75 років), яким було проведено менш інтенсивні курси за схемою Aza+Ven, мали найменшу кількість ускладнень, які були повністю контрольовані. Така когорта пацієнтів вважається найбільш вразливою серед хворих на ГМЛ через наявність супутньої цереброваскулярної або кардіогенної патології, але в нашому випадку вони гарно реагували на курси індукційної терапії та отримували повну відповідь на терапію після другого або третього курсу лікування. Водночас у цій когорті спостерігали знижену потребу в періодичних замісних трансфузіях тромбоконцентрату та еритроцитарної маси – 63,6 % та 72,7 % відповідно.

Таким чином, згідно з результатами нашого дослідження медіана загальної виживаності пацієнтів з ГМЛ склала 8,6 місяців, що відповідає світовим даним. Рівень загальної виживаності становив 37,5 % за період спостереження 40 місяців. Основними схемами індукційної терапії залишаються схеми поліхімієтерапії з цитарабіном та антрациклінами для пацієнтів, молодших за 60 років, та менш інтенсивні варіанти (скорочена тривалість поліхімієтерапії або гіпометилуючих препаратів у комбінації з інгібітором BCL2) для старших пацієнтів або тих, хто має супутню патологію.

У пацієнтів похилого віку (>75 років) спостерігали меншу кількість ускладнень, що були повністю контрольовані як наслідок проведення менш інтенсивних схем терапії. Ці результати підтверджують необхідність персоналізованого підходу до лікування пацієнтів з ГМЛ з урахуванням віку, наявності супутньої патології та ступеня геморагічного синдрому.

Серед пацієнтів, які отримали індукційну терапію, 85 % досягли повної або часткової відповіді після першого курсу, при цьому в 58,7 % була зафіксована повна ремісія.

У нашій основній когорті найчастішими ускладненнями, які призвели до смерті пацієнтів у періоді індукційної терапії або під час спостереження, були сепсис, субарахноїдальні крововиливи, шлунково-кишкові кровотечі, гостра серцева та поліорганна недостатність. Такі ускладнення є типовими для пацієнтів

з ГМЛ і можуть виникати як на фоні вторинного імунodefіцитного стану за рахунок вторинної нейтропенії, так і внаслідок проведеного курсу поліхімієтерапії, який значно подовжує період глибокої нейтропенії.

Усі пацієнти віком до 60 років мали потребу в замісній терапії компонентами крові, тоді як у старших пацієнтів ця потреба була меншою. Така тенденція у вікових пацієнтів має місце за рахунок менш інтенсивної мієлосупресії із застосуванням сучасних гіпометилуючих препаратів у комбінації з інгібіторами BCL2.

Відсутність геморагічного синдрому (G0) на момент діагностики покращувала виживаність у 2,2 раза порівняно з пацієнтами з геморагічним синдромом легкого ступеня (G1). Наявність геморагічного синдрому легкого ступеня підвищувала ризик смерті на 44 %.

3.5. Математична модель оцінки ризику розвитку тяжких геморагічних ускладнень у пацієнтів з ГМЛ

Розвиток тяжкого геморагічного синдрому зумовлений комплексним впливом низки факторів, серед яких, згідно з отриманими нами результатами, провідну роль відіграє бластоз периферичної крові, функціональний стан фактора фон Віллебранда (vWF: Rco/Ag) та стать пацієнта.

Метод багатофакторного математичного аналізу з урахуванням найбільш значущих клініко-лабораторних показників та варіантів їх вираженості дав змогу створити модель прогнозування ризику виникнення тяжкого геморагічного синдрому (МРГС) у пацієнтів з ГМЛ на етапі ініціального скринінгу. Застосування багатофакторного математичного моделювання дозволяє з високою ймовірністю прогнозувати розвиток тяжких кровотеч ще до клінічної маніфестації кровотечі, що створює підґрунтя для своєчасної діагностики, застосування превентивних заходів і корекції тактики лікування пацієнтів з ГМЛ.

На першому етапі дослідження проведено однофакторний логістичний аналіз із розрахунком коефіцієнтів регресії ($\text{Exp}(B)$), рівнів значущості (p) та

стандартних похибок для кожної змінної окремо. До нього було включено широкий спектр демографічних, гематологічних, коагуляційних і біохімічних показників, зокрема стать, вік, рівень гемоглобіну, тромбоцитів, показники коагулограми (АЧТЧ, ПЧ, МНВ, фібриноген), а також активність і концентрацію антигену фактора фон Віллебранда (vWF:Ag), ристоцетин-кофакторна активність (vWF:RCo) та співвідношення vWF:RCo/Ag, рівень FVIII, лейкоцити, бластоз периферичної крові та кісткового мозку, ЛДГ тощо (табл. 10).

Фактори ризику, для яких рівень статистичної значущості становив $p > 0,05$, були виключені з подальшого багатofакторного аналізу як такі, що не мали достовірного впливу на розвиток геморагічного синдрому. До математичної моделі було включено лише ті показники, що виявили вірогідну асоціацію з виникненням тяжких кровотеч ($p < 0,05$) за результатами покрокової логістичної регресії. У фінальну модель увійшли три незалежні прогностичні чинники: рівень бластів периферичної крові (%), співвідношення vWF:RCo/Ag та стать пацієнта. Результати однофакторної логістичної регресії щодо впливу потенційних факторів на ймовірність виникнення кровотечі в періоді індукційної терапії та спостереження представлено в таблиці 10.

Таблиця 10

Результати однофакторної логістичної регресії щодо впливу факторів на ймовірність виникнення кровотечі в періоді індукційної терапії та спостереження

Фактори	Значення	ст.св.	p
Група крові	2,439	1	0,118
Rh factor	0,389	1	0,533
PT (сек)	0,513	1	0,474
INR	0,284	1	0,594
Fibrinogen (г/л)	0,173	1	0,677

APTT (сек)_	2,236	1	0,135
FVIII (%)	4,258	1	0,039
vWF FVIII (%)	0,480	1	0,488
vWF Ag (%)	8,029	1	0,005
vWF Rco_(%)_	21,594	1	0,000
vWF: Rco/Ag	6,827	1	0,009
Вік (роки)	0,457	1	0,499
Стать	4,243	1	0,039
Нб (г/дл)	3,555	1	0,059
Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	1,115	1	0,291
PLT_Grade	1,576	1	0,209
Лейокцити ($\times 10^9/\text{л}$)	0,116	1	0,734
PB_blasts (%)	7,152	1	0,007
BM_blasts (%)	0,443	1	0,506
FAB_M_var._1_M5_2_other	0,410	1	0,522
ЛДГ (МО/л)	0,240	1	0,624

Для побудови прогностичної моделі було використано метод покрокового включення (forward stepwise method) за критерієм Вальда (таблиця 10.1), що дозволяє автоматично відбирати найбільш інформативні змінні на основі статистичної значущості та впливу на результат.

Таблиця 10.1

Результати покрокової багатofакторної логістичної регресії (прямий метод Вальда) з пошуку прогностичних маркерів імовірності розвитку кровотечі в періоді індукційної терапії та спостереження

Перемінні в рівнянні логістичної регресії							
		B	σ	Вальд	ст.св.	p	Exp (B)
Крок 1 ^a	PB_blasts, %_	0,045	0,012	13,291	1	0,000	1,046
	Константа	-2,967	0,693	18,329	1	0,000	0,051

Крок 2 ^b	PB_blasts, %_	0,044	0,013	10,904	1	0,001	1,045
	Стать	-2,017	0,757	7,092	1	0,008	0,133
	Константа	-2,211	0,735	9,052	1	0,003	0,110
Крок 3 ^c	PB_blasts, %_	0,034	0,014	5,959	1	0,015	1,035
	vWF: Rco/Ag	-2,234	1,083	4,253	1	0,039	0,107
	Стать	-1,720	0,806	4,553	1	0,033	0,179
	Константа	-0,274	1,140	0,058	1	0,810	0,761

а. Перемінна, введена на Кроці 1: бласти периферичної крові, %

б. Перемінна, введена на Кроці 2: Стать

с. Перемінна, введена на Кроці 2: vWF: Rco/Ag

У результаті багатофакторного аналізу до моделі увійшли три незалежні предиктори:

- відсоток бластних клітин у периферичній крові (PB blasts, %),
- співвідношення vWF:RCo/Ag — маркер функціональної активності фактора фон Віллебранда,
- стать пацієнта.

Побудоване рівняння логістичної регресії має такий вигляд:

$$Z = k + B_{f1} \times [\text{PB blasts, \%}] + B_{f2} \times [\text{vWF: Rco/Ag}] + B_{f3} \times [\text{Стать (1/0)}]$$

$$k = -0,274$$

$$e = 2,72$$

Розрахунок імовірності (p) виникнення кровотечі в пацієнтів з ГМЛ під час лікування на основі багатофакторної покрокової логістичної регресії (табл. 10.1) проводили за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$\text{де } Z = k + B_{f1} \times [\text{PB blasts, \%}] + B_{f2} \times [\text{vWF: Rco/Ag}] + B_{f3} \times [\text{Стать (1/0)}];$$

$$k = -0,274;$$

$$e = 2,72;$$

$$B_{f1} = \text{В-коефіцієнт фактора (бласти периферичної крові, \%)};$$

$$B_{f2} = \text{В-коефіцієнт фактора (vWF: Rco/Ag)};$$

B_{f2} = В-коефіцієнт фактора (стать).

Отримане рівняння дозволяє оцінити ризик розвитку кровотечі в конкретного пацієнта на основі трьох параметрів, доступних у стандартній лабораторній практиці. Статистично значущі коефіцієнти в рівнянні свідчать про незалежний прогностичний вплив кожного з включених факторів. Наприклад, збільшення відсотка бластів у периферичній крові асоціюється з підвищенням ризику кровотечі ($\text{Exp}(B) = 1,035$), тоді як вищий рівень $vWF:RCo/Ag$, навпаки, — зниженням ризику ($\text{Exp}(B) = 0,107$).

З метою визначення оптимального значення ризику виникнення кровотечі (РВК), що дасть змогу поділити пацієнтів на групи низького та високого ризику, було проведено ROC-аналіз. Значення ризику виникнення кровотечі використали як змінну, а наявність чи відсутність кровотечі в період лікування в пацієнтів з ГМЛ розглядали як класифікаційну змінну. (рис. 15).

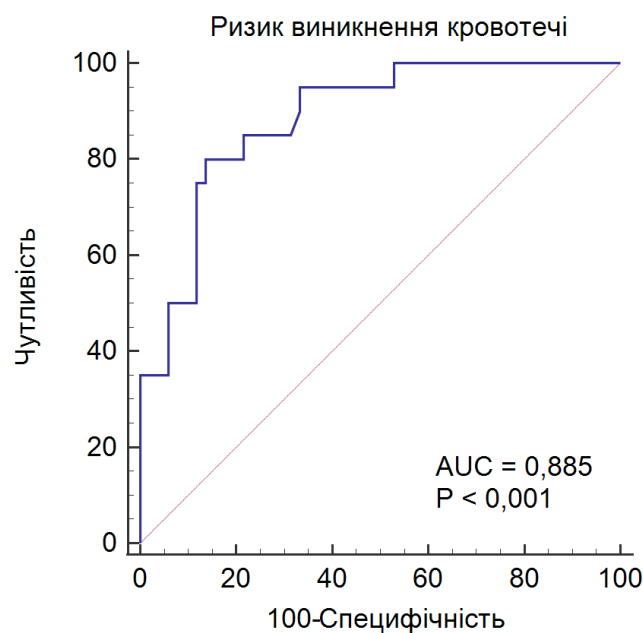


Рисунок 15. ROC-крива для моделі прогнозування ризику виникнення кровотечі в пацієнтів з ГМЛ

$$AUC = 0,885; p < 0,001$$

Результати проведеного ROC-аналізу та характеристика моделі представлені в таблиці 10.2.

Таблиця 10.2

Результати ROC-аналізу та характеристика моделі

Площа під кривою (AUC)	0,885
Стандартна похибка	0,041
95 % конфіденційний інтервал	0,787–0,948
Z-статистика	9,440
Рівень достовірності P (площа = 0,5)	<0,0001
Оптимальний критерій	>0,418
Чутливість	80,00 %
Специфічність	86,27 %

ROC-аналіз продемонстрував високу прогностичну цінність. Значення площі під ROC-кривою (AUC) становило 0,885 (95 % ДІ: 0,787–0,948), що свідчить про відмінну точність моделі в розрізненні пацієнтів з геморагічним синдромом та без нього. Оптимальний поріг імовірності для класифікації був визначений на рівні >0,418 (41,8%), що забезпечувало чутливість 80,0 % та специфічність 86,3 %. Індекс Юдена становив 0,6627, що також підтверджує збалансованість чутливості та специфічності моделі. Статистична значущість результатів була високою ($p < 0,0001$), що вказує на надійність отриманих висновків. Також було встановлено, що чоловіча стать є незалежним фактором ризику.

Таким чином, ROC-аналіз підтвердив високу діагностичну ефективність розробленої формули логістичної регресії для стратифікації ризику розвитку кровотеч у пацієнтів з ГМЛ.

Нижче наводимо приклади розрахунку ймовірності виникнення кровотечі в окремих пацієнтів з ГМЛ з основної групи та результати їх клінічного перебігу.

Приклад 1. Пацієнт К., 50 років, госпіталізований з діагнозом ГМЛ, М5 за FAB класифікацією. Бласти периферичної крові – 48 %, vWF: RCo/Ag – 0,41, стать – чоловіча.

$$Z = -0,274 + 0,034 \times 48 + (-2,234) \times 0,41 + (-1,720) \times 1$$

$$Z = -1,278$$

$$P = 1 / 1 + 2,72^{-1,278} = 1 / 1 + 3,58 = 0,216$$

РВК становить 21,6 % (**низький РВК**).

У пацієнта не спостерігалось рясних кровотеч. Проведено 1 курс 7 + 3, 3 курси консолідації. Через 2 місяці – ранній рецидив ГМЛ.

Приклад 2. Пацієнтка О., 69 років, госпіталізована з діагнозом ГМЛ, М1 за FAB класифікацією. Бласти периферичної крові – 30 %, vWF: RCo/Ag – 0,07, стать – жінка.

$$Z = -0,274 + 0,034 \times 30 + (-2,234) \times 0,07 + (-1,720) \times 0$$

$$Z = 0,589$$

$$P = 1/1 + 2,72^{-0,589} = 1/1 + 0,641 = 0,609$$

РВК становить 60,9 % (**високий РВК**).

У пацієнтки на фоні нормальних показників коагулограми в періоді постцитостатичної мієлосупресії відбувся фатальний ГПМК. На розтині – ГПМК за геморагічним типом.

Приклад 3. Пацієнтка Ч., 66 років, госпіталізована з діагнозом ГМЛ, М5 за FAB класифікацією. Бласти периферичної крові – 1 %, vWF: RCo/Ag – 0,01, стать – жінка.

$$Z = -0,274 + 0,034 \times 1 + (-2,234) \times 0,01 + (-1,720) \times 0$$

$$Z = -0,262$$

$$P = 1/1 + 2,72^{-0,262} = 1/1 + 1,32 = 0,431$$

РВК становить 43,1 % (**високий РВК**).

Жінка померла від профузної ШКК в періоді постцитостатичної мієлосупресії на 17 день терапії.

Приклад 4. Пацієнтка В., 42 роки, госпіталізована з діагнозом ГМЛ, М5 за FAB класифікацією. Бласти периферичної крові – 0 %, vWF: RCo/Ag – 0,62, стать – жінка.

$$Z = -0,274 + 0,034 \times 0 + (-2,234) \times 0,62 + (-1,720) \times 0$$

$$Z = -1,659$$

$$P = 1/1 + 2,72^{-1,659} = 1/1 + 5,259 = 0,15$$

РВК становить 15 % (**низький РВК**).

Пацієнтці проведено індукційну терапію за схемою 7+3, HLA типування клітин периферичної крові. Рідна сестра на 99 % підійшла як рідний донор. Після

II курсу індукційної терапії пацієнтці проведено алогенну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин в іншому медичному закладі. Пацієнтка перебуває в ремісії під спостереженням.

Приклад 5. Пацієнтка У., 68 років, госпіталізована з діагнозом ГМЛ, М5 за FAB класифікацією. Бласти периферичної крові – 76 %, vWF: RCo/Ag – 0,77, стать – жінка.

$$Z = -0,274 + 0,034 \times 76 - (-2,234) \times 0,77 - (-1,720) \times 0$$

$$Z = 0,5908$$

$$P = 1 / 1 + 2,72^{-0,5908} = 1 / 1 + 0,640 = 0,610$$

РВК становить 61,0 % (**високий РВК**).

Після проведеного курсу індукційної терапії за схемою 7+3, пацієнтка померла від внутрішньочерепного крововиливу на 15-й день терапії.

Отже, за математичну основу прогностичної моделі було використано метод багатофакторного регресійного аналізу, який дозволяє на основі значень регресійних коефіцієнтів і факторів ризику, які мають статистично достовірний вплив, установити залежності між ними та оцінити ймовірність виникнення тяжкого геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ. Застосування логістичної регресії дало змогу виявити незалежні прогностичні показники – бластоз периферичної крові, співвідношення vWF:RCo/Ag та стать – і побудувати модель, що характеризується високим рівнем точності. Такий підхід може стати зручним інструментом кількісного прогнозування ризику розвитку рясних кровотеч у періоді лікування та спостереження та сприяє обґрунтованому клінічному рішення щодо оптимізації терапевтичної тактики та запобіганню ускладнень. Проведений ROC-аналіз підтвердив ефективність побудованої моделі логістичної регресії в прогнозуванні оцінки ризику розвитку геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ. Площа під кривою (AUC) підтверджує адекватний рівень чутливості та специфічності моделі, що дає змогу рекомендувати її для індивідуалізованого прогнозування клінічного перебігу хвороби.

Практична реалізація моделі передбачає створення простої форми або електронного калькулятора, де вводяться три вказані параметри пацієнта, після чого обчислюється індивідуальна ймовірність розвитку геморагічного ускладнення. Такий інструмент може бути інтегрований у систему клінічного прийняття рішень при веденні пацієнтів з ГМЛ, дозволяючи здійснювати ранню стратифікацію ризику, планувати превентивні заходи (наприклад, інтенсивну трансфузійну підтримку та корекцію порушень згортання), а також більш інтенсивне спостереження за пацієнтами з групи високого ризику. Запропонована математична модель може бути використана як основа для розробки превентивних ризик-адаптованих стратегій та подальшої валідації в розширених когортних дослідженнях.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кровотечі є одними з найтяжчих ускладнень у пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ), які залежно від локалізації та інтенсивності можуть спричинити летальний наслідок або інвалідизацію хворого. На етапі ініціального скринінгу геморагічний синдром легкого ступеня (G1) було виявлено у 37,5 % пацієнтів з ГМЛ. Частота кровотеч при цьому захворюванні суттєво перевищує показники, зафіксовані при інших гематологічних неоплазіях. Так, у дослідженні Alnuaimy S., проведеному за проспективним поперечним дизайном в одному центрі, встановлено, що в пацієнтів з уперше діагностованою ГМЛ кровотечі виникали значно частіше, ніж у хворих на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ): 56,8 % проти 23,8 % відповідно [13]. Згідно з результатами дослідження Stalfelt A. M., геморагічний синдром спостерігали в 44 % пацієнтів, при цьому найчастішою локалізацією кровотечі були різні відділи шлунково-кишкового тракту [7].

У межах власного дослідження внутрішньочерепні крововиливи (ВЧК) різної інтенсивності були діагностовані у 3 (3,75 %) пацієнтів, з яких 2 випадки завершилися летально. Зазначимо, що всі ці пацієнти отримували профілактичні трансфузії тромбоконцентрату при зниженні рівня тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$ або за наявності прогнозованого зниження до цього рівня протягом найближчих 24 годин.

Подібні результати наведено в ретроспективному когортному дослідженні Koschade S. та співавт., яке охопило 423 пацієнти з ГМЛ (без урахування випадків гострої промієлоцитарної лейкемії). Частота виникнення ВЧК у цій когорті становила 4 %, а рівень летальності високим, незважаючи на профілактичні трансфузії тромбоконцентрату. До основних предикторів внутрішньочерепних кровотеч автори віднесли жіночу стать, тяжку тромбоцитопенію та знижений рівень фібриногену [143].

Тромбоцитопенія визнана одним із ключових факторів ризику розвитку кровотеч у пацієнтів з гематологічними захворюваннями. Водночас у сучасній

фаховій літературі відсутній єдиний консенсус щодо порогового рівня тромбоцитів, що визначає ризик геморагічних ускладнень. У дослідженні Versluis J. встановлено, що рівень тромбоцитів нижче $50 \times 10^9/\text{л}$ є незалежним предиктором виникнення кровотеч протягом 60 днів спостереження в пацієнтів з ГМЛ у першому гострому періоді [9]. Koschade S. та співавт. зазначають, що важка тромбоцитопенія на момент встановлення діагнозу ГМЛ є значущим фактором ризику розвитку та прогресування геморагічних подій [143].

У дослідженні Poston J. та співавт. встановлено, що кількість тромбоцитів $<5 \times 10^3/\text{мкл}$ пов'язана з істотно вищим ризиком виникнення кровотечі (HR 3,33; 95 % ДІ 1,67–6,61) [38]. Подібні результати отримано Crowdhury M. U., який зазначає, що в 72 % пацієнтів із рівнем тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалися клінічні прояви кровотеч. При цьому між тромбоцитопенією та фактом кровотечі виявлено статистично значущий зв'язок ($p < 0,001$), тоді як зв'язок із розвитком ДВЗ-синдрому не був достовірним ($p = 0,412$) [39].

Крім того, Versluis J. та співавт. окремо вказують, що рівень тромбоцитів нижче $40 \times 10^9/\text{л}$ асоціюється зі значним підвищенням ризику розвитку геморагічних ускладнень. У межах власного дослідження виявлено, що виражене зниження кількості тромбоцитів під час первинного обстеження пацієнтів із ГМЛ корелює з наявністю геморагічного синдрому, що узгоджується з даними сучасної наукової літератури [16].

У межах проведеного дослідження одним із ключових завдань було чітке виокремлення пацієнтів з ознаками ДВЗ-синдрому від загальної когорти, що дозволило мінімізувати вплив цього важкого коагуляційного розладу на оцінку ризику виникнення кровотеч. Versluis J. та співавт. (2022) на когорті з 341 пацієнта з ГМЛ запропонували інструмент для прогнозування тяжких кровотеч (IV ступінь), відповідно до якого зниження рівня тромбоцитів $<40 \times 10^9/\text{л}$ та підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) до початку індукційної терапії можуть свідчити про наявність ДВЗ-асоційованої коагулопатії, обумовленої основним захворюванням [9].

У нашій когорті значення протромбінового часу (ПЧ), МНВ та активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) демонстрували лише помірні відхилення та не виявляли достовірного зв'язку з частотою або тяжкістю геморагічного синдрому. Так, медіана ПЧ становила 13,5 с (95 % ДІ: 13,20–14,16), МНО — 1,238 (95 % ДІ: 1,1909–1,3355), а АЧТЧ — 33,6 с (95 % ДІ: 32,61–35,38), при цьому розкид значень АЧТЧ сягав від 14,2 до 69,8 с. Попри деяке підвищення зазначених показників у пацієнтів з кровотечами, усі значення залишалися в межах статистичної норми, що дозволяє виключити розгорнутий ДВЗ-синдром.

Для покращення точності стратифікації пацієнтів та виключення впливу потенційної ДВЗ-асоційованої коагулопатії було використано прогностичну шкалу ризику розвитку тяжких кровотеч, розроблену Versluis J. та співавт. [9], що дозволило розподілити пацієнтів на групи низького та високого ризику ще до початку лікування. Відсутність чітких лабораторних ознак ДВЗ-синдрому на етапі ініціального обстеження дозволила сфокусувати увагу на аналізі ролі окремих параметрів системи гемостазу, зокрема фактора фон Віллебранда як потенційного незалежного предиктора геморагічних ускладнень.

Особлива увага також була приділена рівню фібриногену як чутливому маркеру коагуляційного статусу. Медіана вмісту фібриногену в загальній когорті становила 4,85 г/л (95 % ДІ: 4,39–5,30), що суттєво перевищує граничні значення, характерні для гіпофібриногенемії при ДВЗ-синдромі. Навіть серед пацієнтів з кровотечами II–IV ступеня медіанний рівень фібриногену залишався на рівні 4,82 г/л (95 % ДІ: 3,88–5,76), а висока варіабельність цього показника ($\sigma = 2,46$; Відносне СВ = 49,8%) вказувала на значну гетерогенність без ознак критичного дефіциту. У поєднанні з відсутністю істотних змін ПЧ, МНВ та АЧТЧ це дозволяє зробити висновок, що в даній когорті пацієнтів розвиток геморагічного синдрому не був зумовлений класичним ДВЗ-синдромом. Таким чином, вдалося уникнути потенційного викривлення результатів, пов'язаного з системними порушеннями згортання, що дозволило зберегти високу клінічну інформативність аналізу окремих показників гемостазу.

Прогресування геморагічного синдрому після проведення індукційної терапії переважно спостерігалось серед пацієнтів, у яких на момент ініціального обстеження вже були наявні ознаки легкого геморагічного синдрому (G1). Так, у 15 із 20 таких хворих (75 %) у подальшому розвинулися рясні кровотечі II–IV ступеня, незважаючи на проведення профілактичних переливань тромбоконтрату та використання гемостатичної терапії. Отримані результати узгоджуються з даними, наведеними в дослідженні Webert K. та співавт., які встановили, що наявність геморагічного синдрому I ступеня під час початкового скринінгу є незалежним фактором підвищеного ризику розвитку клінічно значущої кровотечі (ступеня G2–G4) в подальшому перебігу захворювання. Зокрема, ризик виникнення таких кровотеч був у 2,6 раза вищим у пацієнтів з початковим G1 (RR 2,55; 95 % CI: 1,18–5,49; $p = 0,017$) [6].

У межах нашого дослідження було встановлено, що рівень антигену фактора фон Віллебранда (vWF:Ag) не мав достовірної асоціації з наявністю або тяжкістю геморагічного синдрому в пацієнтів із гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ). Хоча в підгрупі хворих із вираженими кровотечами (G2–4) спостерігалася тенденція до нижчих рівнів vWF:Ag (медіана 124,0 %; 95 % ДІ: 52,4–144,8), отримані відмінності не досягли статистичної значущості ($p = 0,637$). Водночас понад 40 % обстежених пацієнтів мали підвищені значення vWF:Ag, що, ймовірно, є відображенням компенсаторної реакції на ендотеліальну активацію, зумовлену секрецією прозапальних та прокоагулянтних медіаторів лейкемічними бластами.

Як зазначають Patmore S. та співавт., саме ендотеліальні клітини є точкою взаємодії циркулюючих пухлинних клітин, відповідаючи на це активацією та секрецією прозапальних цитокінів [138]. Активація ендотелію супроводжується вивільненням везикул, зокрема тілець Вейбеля–Паладе, що містять фактор фон Віллебранда (ФВ) [75, 138]. У контексті системного перебігу ГМЛ аналогічні до солідних пухлин механізми ендотеліальної дисфункції є вірогідними. На відміну від пухлин, локалізованих у певних тканинах, лейкемічні клітини циркулюють у судинному руслі з моменту діагностики, що зумовлює ранній контакт із

ендотелієм, стимулюючи секрецію цитокінів, амінів та факторів коагуляції, включаючи ФВ [146, 147].

Підвищені рівні vWF:Ag у пацієнтів з онкологічною патологією розглядаються як один із проявів канцер-асоційованої коагулопатії. Patmore S. та співавт. у 2020 році описали участь ФВ у патогенезі солідних та гематологічних неоплазій, підкреслюючи його роль у прогресуванні пухлинного процесу [144]. Згідно з даними ряду досліджень, високі рівні vWF:Ag корелюють із гіршою виживаністю при множинній мієломі, колоректальному раку, раку яєчників, гліобластомі, а також при новоутвореннях у легенях і стравоході [135–147]. Описано також здатність окремих пухлинних клітин до синтезу ФВ через формування псевдоструктур, подібних до тілець Вейбеля–Паладе, у процесі канцерогенезу [148]. Крім того, Kaweski C. та співавт. вказують на важливу роль ФВ у механізмах імунотромбозу та запалення, зокрема в підвищенні проникності ендотелію, адгезії лейкоцитів та секреції прозапальних медіаторів [149].

Механізми посиленого синтезу або секреції ФВ при ГМЛ залишаються малодослідженими. Проте, з огляду на агресивний перебіг захворювання та системний характер ураження, не можна виключити, що ендотеліальна активація, подібна до тієї, що спостерігається при солідних пухлинах, може бути характерною і для ГМЛ. Зокрема, Shaheen M. та співавт. у 2022 році повідомили про виражене підвищення рівнів vWF:Ag у пацієнтів з уперше діагностованою ГМЛ, трактуючи його як потенційний маркер гіперкоагуляційного стану [150]. Проте варто зазначити, що в цьому дослідженні був обмежений обсяг вибірки, а функціональні параметри VWF не вивчалися.

На відміну від vWF:Ag, активність фактора VIII (FVIII) продемонструвала більш виражений зв'язок із клінічними проявами геморагічного синдрому. Зокрема, у пацієнтів з кровотечами ступеня G2–G4 медіана рівня FVIII була достовірно нижчою — 83,3 % (95 % ДІ: 55,5–139,5) порівняно з пацієнтами без геморагічних проявів — 131,0 % (95 % ДІ: 107,9–145,0). Ці відмінності були статистично значущими згідно з результатами тесту Краскела–Волліса ($p = 0,0418$). Отримані дані вказують на те, що саме зниження активності FVIII

може відігравати важливу роль у патогенезі кровотеч у пацієнтів з ГМЛ та розглядатися як один із потенційних незалежних маркерів підвищеного геморагічного ризику.

Відомо, що стабільність та функціональна активність FVIII значною мірою залежать від взаємодії з фактором фон Віллебранда (ФВ), який захищає його від протеолітичної деградації в плазмі крові. Експресія FVIII здійснюється ендотеліальними клітинами печінки, і його секреція часто супроводжується паралельним вивільненням ФВ. Зокрема, Haberichter S. та співавт. описали синхронну секрецію FVIII і ФВ у відповідь на введення десмопресину в пацієнтів із хворобою фон Віллебранда, що свідчить про тісний функціональний зв'язок між цими компонентами гемостазу [151].

Наші результати також підтверджують прогностичну цінність ристоцетинкофакторної активності (vWF:RCo) – функціонального параметра, що характеризує здатність ФВ взаємодіяти з рецепторами тромбоцитів. У пацієнтів без кровотеч (G0) медіана vWF:RCo становила 159,5 % (95 % ДІ: 137,2–198,3), тоді як при кровотечах G1 та G2–4 вона знижувалася відповідно до 96,0 % (95 % ДІ: 60,4–112,4) та 33,0 % (95 % ДІ: 21,5–60,1). Установлена динаміка була статистично достовірною ($p < 0,0001$, тест Краскела–Волліса), що вказує на послідовну втрату функціональної активності ФВ зі зростанням ступеня кровоточивості.

Такий феномен, ймовірно, пов'язаний із підвищеним споживанням vWF або його функціональною інактивацією внаслідок ендотеліальної дисфункції. Аналогічні результати наведені в дослідженні Abaza H. M. та співавт. (2016), які встановили, що рівні vWF:RCo були статистично достовірно нижчими в пацієнтів із кровотечами III ступеня порівняно з легшими формами геморагічного синдрому ($p = 0,005$) [25]. У їхній роботі зазначено, що тромбоцитопенія, підтип ГМЛ за ФАБ-класифікацією та наявність ДВЗ-синдрому не виявили значущого зв'язку з кровоточивістю. Наявність ДВЗ була виключена на основі нормальних рівнів продуктів деградації фібрину. Крім того, у нашому дослідженні не встановлено кореляції vWF:RCo з іншими

гемостатичними або загальноклінічними показниками, що вказує на його потенційно незалежне прогностичне значення при оцінці ризику розвитку кровотеч у пацієнтів з ГМЛ.

Співвідношення $vWF:RCo/vWF:Ag$ розглядається як інтегральний показник функціональної активності фактора фон Віллебранда, що дозволяє оцінити не лише його кількісні, а й якісні характеристики. Значне розходження між рівнями $vWF:RCo$ та $vWF:Ag$ може свідчити про наявність структурних аномалій ФВ, порушення його функціональної активності, а в окремих випадках мутації у відповідних ділянках гена vWF [152].

У нашому дослідженні це співвідношення було найвищим серед пацієнтів без ознак геморагічного синдрому (медіана 1,070; 95 % ДІ: 0,8798–1,2102), однак прогресивно знижувалося зі зростанням ступеня кровоточивості: у групі G1 становило 0,7800 (95 % ДІ: 0,5204–0,9653), а в групі G2–4 — 0,4050 (95 % ДІ: 0,239–0,706). Результати тесту Краскела–Волліса ($H = 20,46$; $p < 0,0001$) підтверджують статистично значущу різницю між групами, що свідчить про поступове зниження функціональної активності ФВ у контексті поглиблення коагулопатії.

Подібні порушення були описані Fukatsu M. та співавт. у 2021 році в пацієнта з гострою мієломоноцитарною лейкемією, у якого виявлено диспропорційне зниження $vWF:RCo$ при збережених концентраціях $vWF:Ag$ ($>30\%$), що обумовило співвідношення $vWF:RCo/vWF:Ag < 0,6$. Активність FVIII при цьому становила лише 12,6 %, а відсутність інгібіторів FVIII свідчила про неімунну природу коагулопатії [153]. Аналогічні дані наведені Коуама Т. та співавт. в дослідженнях, присвячених порушенням ФВ у пацієнтів з тиреоїдитом Хашимото та MALT-лімфомами [154].

Водночас важливу клінічну роль відіграє лейкостаз – потенційно летальне ускладнення, що виникає при вираженому лейкоцитозі в пацієнтів з ГМЛ. Його патогенез пов'язаний з гіперпроліферацією бластних клітин у кістковому мозку, їхнім виходом у периферичну кров та подальшою активацією молекул клітинної адгезії (CD11, CD49, PSGL-1, L-селектин) [155, 156]. Додатково лейкостаз

супроводжується секрецією прозапальних факторів, зокрема IL-1 β , ендотеліну-А та матриксних металопротеїназ (ММР), які сприяють екстравазації бластів, порушенню цілісності ендотелію та розвитку мікрогеморагій [156–158].

Згідно з дослідженням Uchiyama H., у 63 % пацієнтів з рівнем лейкоцитів $>100\ 000/\text{мкл}$ діагностували розвиток ДВЗ-синдрому [159]. Оскільки ДВЗ асоціюється як з тромбозами, так і з геморагічними ускладненнями, оцінка коагуляційного статусу та фази ДВЗ має важливе значення для раціонального використання тромбоконтрату, свіжозамороженої плазми та препаратів факторів згортання [157].

Результати нашого дослідження підтвердили наявність помірного позитивного кореляційного зв'язку між відсотком бластів у кістковому мозку ($r_s = 0,360$; $p < 0,05$) та в периферичній крові ($r_s = 0,501$; $p < 0,05$) і вираженістю геморагічного синдрому. Це свідчить про тенденцію до збільшення ризику кровотеч при вищому рівні бластної інфільтрації. Подібні результати продемонстрував Libourel E. J., який відніс лейкоцитоз за рахунок бластів до факторів ризику ДВЗ-синдрому при ГМЛ [71]. Versluis J. також зазначає, що висока проліферативна активність у пацієнтів з ГМЛ корелює з підвищеним ризиком розвитку геморагічних ускладнень [16].

У контексті нашого дослідження важливо зазначити, що станом на сьогодні існує обмежена кількість валідованих інструментів для оцінки ризику розвитку геморагічного синдрому саме в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ). Однією з небагатьох моделей, адаптованих до цієї патології, є прогностична шкала, запропонована J. Versluis та співавт. у 2022 році. Вона базується на оцінці клініко-лабораторних показників, зокрема рівня тромбоцитів і міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), що дозволяє стратифікувати пацієнтів на групи високого та низького ризику розвитку тяжких кровотеч (G4) [9]. Попри те, що ця шкала є однією з найбільш адаптованих до ГМЛ, вона все ще потребує широкомасштабної валідації на великих когортах.

Слід враховувати, що тромбоцитопенія – один із базових компонентів шкали Versluis – має при ГМЛ багатфакторне походження. Зниження кількості

тромбоцитів зазвичай обумовлене глибоким пригніченням кровотворення через масивну бластну інфільтрацію кісткового мозку на момент маніфестації захворювання [160]. Крім того, проліферація бластів супроводжується посиленою активацією первинної та коагуляційної ланки гемостазу внаслідок надмірної експресії тканинного фактора – одного з ключових тригерів утворення тромбіну [161].

У клінічній практиці також часто застосовується універсальна шкала ISTH для діагностики ДВЗ-синдрому. Незважаючи на її прогностичну цінність, ISTH-шкала не є специфічною для пацієнтів з ГМЛ, оскільки не враховує низки патофізіологічних особливостей цієї хвороби, таких як ступінь бластної інфільтрації, порушення функції тромбоцитів, зниження функціональної активності фактора фон Віллебранда, а також ефекти індукційної хімієтерапії. Це зумовлює необхідність створення адаптованих моделей, спеціально орієнтованих на пацієнтів з ГМЛ.

У рамках нашого дослідження було запропоновано нову математичну модель оцінки ризику розвитку тяжких геморагічних ускладнень у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ. Вона базується на трьох доступних та клінічно значущих показниках: відсотку бластних клітин у периферичній крові, співвідношенні $vWF:RCo/Ag$ та статі пацієнта. Таке поєднання дозволяє легко застосовувати модель у рутинній клінічній практиці, не потребуючи спеціалізованого обладнання чи складних лабораторних методик.

Запропонована модель є прикладом прогностичного інструмента, що ґрунтується на патофізіологічно обґрунтованих змінних, які відображають ключові механізми розвитку геморагічного синдрому при ГМЛ. Урахування функціональних порушень у системі гемостазу та висока специфічність вибраних параметрів забезпечують моделі здатність точно стратифікувати пацієнтів за ризиком кровотеч, своєчасно коригувати терапевтичну тактику та потенційно сприяти покращенню загальної виживаності в цій клінічній групі.

ВИСНОВКИ

Відповідно до поставленої мети та завдань у дисертаційній роботі проведено комплексне дослідження ролі кількісних і функціональних характеристик фактора фон Віллебранда в розвитку геморагічного синдрому в пацієнтів з уперше виявленою гострою мієлоїдною лейкемією в першому гострому періоді захворювання.

1. Геморагічний синдром є частим ускладненням у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ, яке спостерігалось в 36,2 % випадків на етапі ініціального скринінгу. Найбільш поширеними були шкірні та слизові прояви, тоді як тяжкі форми (ступеня G3–G4) фіксувались у 7,5 % пацієнтів і асоціювались з несприятливим клінічним перебігом.

2. У пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією, які мали прояви геморагічного синдрому на етапі ініціального скринінгу, було виявлено достовірно нижчий рівень тромбоцитів (медіана $20 \times 10^9/\text{л}$ проти $34 \times 10^9/\text{л}$ у пацієнтів без кровотеч; $p = 0,012$), а також вищий відсоток бластних клітин у периферичній крові (медіана 48 % проти 36 %; $p = 0,04$). Це вказує на наявну кореляцію між тромбоцитопенією та бластозом і ризиком розвитку тяжких кровотеч у пацієнтів з уперше виявленою ГМЛ.

3. Рівень антигену фактора фон Віллебранда (VWF:Ag) не мав достовірного зв'язку з наявністю чи тяжкістю геморагічного синдрому в пацієнтів з ГМЛ, хоча спостерігалася тенденція до його зниження при тяжких кровотечах. У понад 40 % пацієнтів було відзначено підвищення VWF:Ag, що, імовірно, має компенсаторне походження.

4. У пацієнтів з тяжким геморагічним синдромом (G2–4) рівень фактора VIII був нижчим у 1,57 раза порівняно з пацієнтами без кровотеч (медіана 83,3 % проти 131,0 %). Хоча ці відмінності не досягли статистичної значущості в парних порівняннях ($p > 0,05$), за результатами критерію Краскела–Волліса, спостерігалася загальна тенденція до зниження рівня FVIII при зростанні

тяжкості геморагічного синдрому ($H(2, N = 70) = 6,35; p = 0,0418$), що може свідчити про потенційну участь FVIII у патогенезі кровотеч при ГМЛ.

5. У пацієнтів з тяжким геморагічним синдромом (ступеня G3–G4) спостерігалось достовірне зниження ристоцетин-кофакторної активності фактора фон Віллебранда (vWF:RCo) – медіана становила 26,3 % (95 % ДІ: 20,8–31,1), що було статистично нижче порівняно з пацієнтами без кровотеч (медіана 55,4 %; 95 % ДІ: 49,7–63,6; $p < 0,001$). Також виявлено зниження співвідношення vWF:RCo/vWF:Ag у групі з G3–G4 до 0,45 (95 % ДІ: 0,42–0,51) проти 0,82 (95 % ДІ: 0,74–0,89) у пацієнтів без кровотеч (G0) ($p < 0,001$).

6. Показник vWF:FVIII був достовірно нижчим у пацієнтів з кровотечами тяжкого ступеня – медіана 0,88 (95 % ДІ: 0,72–1,01) проти 1,26 (95 % ДІ: 1,12–1,34) у пацієнтів без кровотеч ($p = 0,004$), що підтверджує роль функціональної недостатності фактора фон Віллебранда в патогенезі геморагічних ускладнень при ГМЛ.

7. Співвідношення vWF:RCo/vWF:Ag у пацієнтів з геморагіями тяжкого ступеня G3–G4 становило 0,45 (95 % ДІ: 0,42–0,51), що було статистично нижчим за аналогічне співвідношення в пацієнтів без кровотеч – 0,82 (95 % ДІ: 0,74–0,89), $p < 0,001$, що вказує на наявність функціонального дефіциту фактора фон Віллебранда при збереженому або помірно зниженому рівні антигену.

8. У пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією медіана загальної виживаності склала 8,6 місяців (95 % ДІ: 3,8–23,1), а річна та дворічна виживаність – 48,8 % і 40,4 % відповідно. Повну або часткову відповідь на перший курс індукційної терапії отримали 85 % хворих, із них повну відповідь – 58,7 %. З'ясовано, що відсутність геморагічного синдрому на момент установлення діагнозу достовірно асоціюється з вищим рівнем виживаності: ризик смерті за наявності навіть легкого геморагічного синдрому (G1) був у 2,25 рази вищим (HR 2,25; 95 % CI: 1,07–4,74), що підтверджує важливість оцінки геморагічного статусу вже на етапі первинного скринінгу.

9. У результаті багатофакторного логістичного аналізу створено прогностичну модель оцінки ризику виникнення тяжкого геморагічного

синдрому в пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією, до якої увійшли три незалежні прогностичні чинники:

- бласти периферичної крові (коефіцієнт $B = 0,034$; $p = 0,015$);
- співвідношення vWF: RCo/Ag ($B = -2,234$; $p = 0,039$);
- стать ($B = -1,720$; $p = 0,033$).

10. Побудоване рівняння логістичної регресії дозволяє розраховувати індивідуальну ймовірність РВК за формулою:

$$Z = k + B_{f1} \times [\text{PB blasts, \%}] + B_{f2} \times [\text{vWF: Rco/Ag}] + B_{f3} \times [\text{Стать (1/0)}]$$

Розрахунок імовірності (p):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

11. ROC-аналіз підтвердив достатньо високу точність прогностичної моделі. Площа під ROC-кривою (AUC) склала 0,885 (95 % ДІ: 0,787–0,948), чутливість – 80,0 %, специфічність – 86,3 %. Оптимальний поріг імовірності $>0,418$ забезпечував найкращий баланс між чутливістю та специфічністю. Рівень статистичної значущості моделі був високим ($p < 0,0001$), що свідчить про надійність отриманих результатів та доцільність практичного застосування моделі в клінічній практиці.

12. Розроблена модель дозволяє стратифікувати пацієнтів на групи ризику ще до появи клінічних проявів геморагій. Пацієнти з імовірністю розвитку кровотечі понад 41,8 % належать до групи високого ризику, для якої характерна значно вища частота тяжких геморагічних ускладнень, зокрема кровотеч G3–G4, що потребують посиленого моніторингу, інтенсивніших профілактичних заходів та корекції терапевтичної тактики.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Siegel R. L., Miller K. D., Fuchs H. E., Jemal A. Cancer statistics, 2022 // *CA Cancer J Clin.* 2022. Vol. 72, № 1. P. 7–33. doi: 10/3322/caac.21708. PMID: 35020204.
2. Федоренко З. П., Сумкіна О. В., Горох Є. Л. та ін. Рак в Україні, 2020–2021. Стативно-вікові показники захворюваності // *Бюлетень Національного канцер-реєстру.* 2022. № 23 Назва випуску: “Рак в Україні, 2020-2021”.
3. Song X., Peng Y., Wang X. et al. Incidence, survival, and risk factors for adults with acute myeloid leukemia not otherwise specified and acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database, 2001–2013 // *Acta Haematologica.* 2018. Vol. 139, № 2. P. 115–127. doi:10.1159/000486228. PMID 29455198.
4. Döhner H., Wei A. H., Appelbaum F. R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN // *Blood.* 2022. Vol. 140, № 12. P. 1345–1377. doi:10.1182/blood.2022016867. PMID 35797463.
5. Ho G., Jonas B. A., Li Q. et al. Early mortality and complications in hospitalized adult Californians with acute myeloid leukaemia // *British Journal of Haematology.* 2017. Vol. 177, № 5. P. 791–799. doi:10.1111/bjh.14631. PMID 28419422.
6. Webert K., Cook R. J., Sigouin C. S. et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia // *Haematologica.* 2006. Vol. 91, № 11. P. 1530–1537. doi:10.3324/haematol.90.0220. PMID 17043016.
7. Stalfelt A. M., Brodin H., Pettersson S., Eklöf A. et al. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML). A study on bleeding, infection and pain // *Leukemia Research.* 2003. Vol. 27, № 6. P. 481–488. doi:10.1016/s0145-2126(02)00262-x. PMID 12648506.
8. Rebulla P., Finazzi G., Marangoni F., Avvisati, G. et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia // *New England Journal of Medicine.* 1997. Vol. 337, № 26. P. 1870–1875. doi:10.1056/NEJM199712253372602. PMID 9407153.

9. Versluis J., Pandey M., Flamand Y. et al. Prediction of life-threatening and disabling bleeding in patients with acute myeloid leukemia receiving intensive induction chemotherapy // *Blood Advances*. 2022. Vol. 6, № 9. P. 2835–2846. doi:10.1182/bloodadvances.2021006166. PMID 35081257.
10. Slovak M. L., Kopecky K. J., Cassileth P. A. et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study // *Blood*. 2000. Vol. 96, № 13. P. 4075–4083. doi:10.1182/blood.V96.13.4075. PMID 9407153.
11. Bacigalupo A. Haemopoietic stem cell transplants: the impact of haemorrhagic complications // *Blood Reviews*. 2003. Vol. 17, Suppl. 1. P. S6–S10. doi:10.1016/s0268-960x(03)90001-4. PMID 14697208.
12. Bumbea H., Vladareanu A. M., Dumitru I. et al. Platelet defects in acute myeloid leukemia—potential for hemorrhagic events // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 118. doi:10.3390/jcm11010118. PMID 35011859.
13. Alnuaimy S. L., Shamoon R. P. Disseminated intravascular coagulation in a cohort of adult acute leukemia patients: a single center experience // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2023. Vol. 34, № 1. P. 28–32. doi:10.1097/MBC.0000000000001172. PMID 36239573.
14. Vinholt P. J. The role of platelets in bleeding in patients with thrombocytopenia and hematological disease // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019. Vol. 57, № 12. P. 1808–1817. doi:10.1515/cclm-2019-0380. PMID 31465290.
15. Stanworth S. J., Estcourt L. J., Powter G. et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers // *New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 368, № 19. P. 1771–1780. doi:10.1056/NEJMoa1212772. PMID 23656642.
16. Versluis, J., Flamand, Y., Haydu, E. et al. Incidence and risk factors for bleeding in patients with acute myeloid leukemia receiving intensive induction chemotherapy // *Blood*. 2020. Vol. 136, № 12-13. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137741>.

17. Chowdhury M. U., Begum M., Khan M. R. et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis in acute myeloblastic leukaemia // *Journal of Biosciences and Medicines*. 2021. Vol. 9. P. 124–134. doi:10.4236/jbm.2021.910011.
18. Chen W., Wang H., Hu J. Incidence of myelosuppression in AML is higher compared with that in ALL // *Molecular and Clinical Oncology*. 2024. Vol. 21, № 6. P. 95. doi:10.3892/mco.2024.2793. PMID 39484287.
19. Dixit A., Chatterjee T., Mishra P. et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy // *Clinical Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2007. Vol. 13, № 3. P. 292–298. doi:10.1177/1076029607302435. PMID 17636191.
20. Metcalf R. A., Nahirniak S., Guyatt G. et al. Platelet transfusion: 2025 AABB and ICTMG international clinical practice guidelines // *JAMA*. 2025. Vol. 325, № 21. doi:10.1001/jama.2025.7529. PMID 40440268.
21. Bønløkke S. T., Severinsen M. T., Ommen H. B. et al. Prophylaxis with low dose tranexamic acid in acute myeloid leukemia patients undergoing intensive chemotherapy // *EJHaem*. 2023. Vol. 4, № 3. P. 690–694. doi:10.1002/jha2.699. PMID 37601861.
22. Parker E. T., Lollar P. Conformation of the von Willebrand factor/factor VIII complex in quasi-static flow // *Journal of Biological Chemistry*. 2021. Vol. 296, Art. 100420. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100420. PMID 33600794.
23. Seidizadeh O., Ciavarella A., Baronciani L. et al. Clinical and laboratory presentation and underlying mechanism in patients with low VWF // *Thrombosis and Haemostasis*. 2024. Vol. 124, № 4. P. 340–350. doi:10.1055/a-2186-6362. PMID 37799090.
24. Federici A. B., Rand J. H., Bucciarelli P. et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry // *Thrombosis and Haemostasis*. 2000. Vol. 84, № 2. P. 345–349. PMID 10959711.
25. Abaza H. M. H., Farweez B. A. T., Samaan S. F. et al. Platelet-dependent von Willebrand factor activity in acute myeloid leukemia patients: role in hemostatic

- alterations // *Egyptian Journal of Haematology*. 2016. Vol. 41, № 1. P. 1–8. doi:10.4103/1110-1067.178462.
26. Malik I. A., Cardenas-Turan M., Gaeta S. et al. Sepsis and acute myeloid leukemia: a population-level study of comparative outcomes of patients discharged from Texas hospitals // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017. Vol. 17, № 12. P. e27–e32. doi:10.1016/j.clml.2017.07.009. PMID 28844403.
27. Sallman D. A., McLemore A. F., Aldrich A. L. et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia confer an immunosuppressive phenotype // *Blood*. 2020. Vol. 136, № 24. P. 2812–2823. doi:10.1182/blood.2020006158. PMID 32730593.
28. Isidori A., Daver N., Curti A. Editorial: The Biological Landscape of Immunotherapy in AML // *Frontiers in Oncology*. 2021. Vol. 11. doi:10.3389/fonc.2021.671252.
29. Li Z., Philip M., Ferrell P. B. Alterations of T-cell-mediated immunity in acute myeloid leukemia // *Oncogene*. 2020. Vol. 39, № 18. P. 3611–3619. doi:10.1038/s41388-020-1239-y. PMID 32127646.
30. Markham M., Riley D., Maynard R. et al. Sphingomyelinase regulates the release of protumoral mitochondria-containing vesicles from AML cells // *Blood*. 2023. Vol. 142, Suppl. 1. P. 4337. doi:10.1182/blood.2023.186059.
31. Matsuzaki A., Janowska-Wieczorek A. Unstimulated human acute myelogenous leukemia blasts secrete matrix metalloproteinases // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1997. Vol. 123, № 2. P. 100–106. doi:10.1007/BF01269887. PMID 9030248.
32. Bewersdorf J. P., Zeidan A. M. Hyperleukocytosis and leukostasis in acute myeloid leukemia: can a better understanding of the underlying molecular pathophysiology lead to novel treatments? // *Cells*. 2020. Vol. 9, № 10. P. 2310. doi:10.3390/cells9102310. PMID 33080779.

33. Unar A., Bertolino L., Patauner F. et al. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis: a clinically focused overview // *Cells*. 2023. Vol. 12, № 17. P. 2120. doi:10.3390/cells12172120. PMID 37681852.
34. Schlenk R. F., Paschka P., Krzykalla J. et al. Gemtuzumab ozogamicin in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: early results from the prospective randomized AMLSG 09-09 phase III study // *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38, № 6. P. 623–632. doi:10.1200/JCO.19.01406. PMID 31851556.
35. Bassan R., Intermesoli T., Masciulli A. et al. Randomized trial comparing standard vs sequential high-dose chemotherapy for inducing early CR in adult AML // *Blood Advances*. 2019. Vol. 3, № 7. P. 1103–1117. doi:10.1182/bloodadvances.2018026625. PMID 30948365.
36. Lee J. H., Kim H., Joo Y. D. et al. Prospective randomized comparison of idarubicin and high-dose daunorubicin in induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia // *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, № 24. P. 2754–2763. doi:10.1200/JCO.2017.72.8618. PMID 28632487.
37. Fleischmann M., Schnetzke U., Hochhaus A. Scholl S. Management of acute myeloid leukemia: current treatment options and future perspectives // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 22. P. 5722. doi:10.3390/cancers13225722. PMID 34830877.
38. Poston J., Brown S., Ginsburg A. S. et al. Bleeding risk factors in thrombocytopenic patients with hematologic malignancies // *Blood*. 2023. Vol. 142. Suppl. 1. P. 2667. doi: 10.1182/blood-2023-186654.
39. Chowdhury M., Begum M., Khan M. et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis in acute myeloblastic leukaemia // *J Biosci Med*. 2021. Vol. 9. P. 124–134. doi: 10.4236/jbm.2021.910011.
40. Slichter S. J., Kaufman R. M., Assmann S. F. et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage // *New England Journal of Medicine*. 2010. Vol. 362, № 7. P. 600–613. doi:10.1056/NEJMoa0904084. PMID 20164484.

41. Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T. et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB // *Annals of Internal Medicine*. 2015. Vol. 162, № 3. P. 205–213. doi:10.7326/M14-1589. PMID 25383671.
42. Webert K., Cook R. J., Sigouin C. S. et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia // *Haematologica*. 2006. Vol. 91, № 11. P. 1530–1537. PMID 17043016.
43. Rebulla P., Finazzi G., Marangoni F. et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia // *New England Journal of Medicine*. 1997. Vol. 337, № 26. P. 1870–1875. doi:10.1056/NEJM199712253372602. PMID 9407153.
44. Chen W, Wang H, Hu J. Incidence of myelosuppression in AML is higher compared with that in ALL. *Mol Clin Oncol*. 2024 Oct 18;21(6):95. doi: 10.3892/mco.2024.2793.
45. Zeidan A. M., DeAngelo D. J., Palmer J. et al. Phase 1 study of anti-CD47 monoclonal antibody CC-90002 in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes // *Annals of Hematology*. 2022. Vol. 101, № 3. P. 557–569. doi:10.1007/s00277-021-04734-2. PMID 34981142.
46. Strapatsas J., Barbulescu E. C., Lauseker M. et al. Influence of platelet count at diagnosis and during the course of disease on prognosis in myelodysplastic syndrome patients // *Annals of Hematology*. 2021. Vol. 100, № 10. P. 2575–2584. doi:10.1007/s00277-021-04608-7. PMID 34324021.
47. Murphy P., Glavey S, Quinn J. Intracranial haemorrhage in acute myeloid leukemia patients // *European Journal of Haematology*. 2022. Vol. 109, № 3. P. 241–249. doi:10.1111/ejh.13761. PMID 35202486.
48. Ho-Tin-Noé B., Demers M., Wagner D. D. How platelets safeguard vascular integrity // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011. Vol. 9, Suppl. 1. P. 56–65. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04317.x.
49. Srisurapanont K., Prakalapakorn W., Sutamworarot C. et al. Pretreatment grade 4 thrombocytopenia is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia: an extended analysis of a single-center retrospective study // *Hematology*.

2021. Vol. 26, № 1. P. 26–30. doi:10.1080/16078454.2020.1856512. PMID 33357100.

50. Adelborg K., Veres K., Horváth-Puhó E. et al. Thrombocytopenia among patients with hematologic malignancies and solid tumors: risk and prognosis // *Blood*. 2021. Vol. 138, № 11. P. 1003–1012. doi:10.1182/blood.2020008961.

51. Petit Cocault L., Fleury M., Clay D. et al. Monoclonal antibody 1.6.1 against human MPL receptor allows HSC enrichment of CB and BM CD34(+)CD38(-) populations // *Experimental Hematology*. 2016. Vol. 44, № 4. P. 297–302.e1. doi:10.1016/j.exphem.2015.12.004.

52. Stoffel R., Wiestner A., Skoda R. C. Thrombopoietin in thrombocytopenic mice: evidence against regulation at the mRNA level and for a direct regulatory role of platelets // *Blood*. 2021. Vol. 87, № 2. P. 567–573. doi:10.1182/blood.V87.2.567.

53. Grozovsky R. M., Jurak Begonja A., Liu K. et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling // *Nat Med*. 2015. Vol. 21, № 1. C. 47–54. doi: 10.1038/nm.3770. PMID: 25485912.

54. Rauch P. J., Ellegast J. M., Widmer C. C. et al. MPL expression on AML blasts predicts peripheral blood neutropenia and thrombocytopenia // *Blood*. 2016. Vol. 128, № 18. C. 2253–2257. doi: 10.1182/blood-2016-04-711986. PMID: 27574191.

55. Mittelman M., Platzbecker U., Afanasyev B. et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet Haematol*. 2018. Vol. 5, № 1. P. e34–e43. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30228-4. PMID: 29241762.

56. Park C.-H., Yun J. W. Investigation of biomarkers associated with low platelet counts in normal karyotype acute myeloid leukemia // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, № 14. P. 7772. doi: 10.3390/ijms23147772. PMID: 35887121.

57. Xiao Q., Lin B., Lin K. et al. Effect of MYH10 Variant on Acute Leukemia with Low Platelet Count Prognosis. Preprint (Version 1), 21 September 2021, available at Research Square. doi: 10.21203/rs.3.rs-895701/v1.

58. Noris M., Galbusera M. The complement alternative pathway and hemostasis // *Immunol Rev.* 2023. Vol. 313, № 1. C. 139–161. doi: 10.1111/imr.13150. PMID: 36271870.
59. Dicke C., Amirkhosravi A., Spath B. et al. Tissue factor-dependent and independent pathways of systemic coagulation activation in acute myeloid leukemia: a single-center cohort study // *Exp Hematol Oncol.* 2015. Vol. 4. Article 22. doi: 10.1186/s40164-015-0018-x. PMID: 26251762.
60. Langer F., Quick H., Beitzel-Heineke A. et al. Regulation of coagulation activation in newly diagnosed AML by the heme enzyme myeloperoxidase // *Thromb Res.* 2023. Vol. 229. P. 155–163. doi: 10.1016/j.thromres.2023.07.006. PMID: 37473552.
61. Gaidzik V. I., Teleanu V., Papaemmanuil E. et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features // *Leukemia.* 2016. Vol. 30, № 11. P. 2160–2168. doi: 10.1038/leu.2016.126. PMID: 27137476.
62. Gaidzik V. I., Bullinger L., Schlenk R. F. et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group // *J Clin Oncol.* 2011. Vol. 29, № 10. P. 1364–1372. doi: 10.1200/JCO.2010.30.7926. PMID: 21343560.
63. Simon L. I., Spinella J.-F., Yao C.-Y. et al. High frequency of germline RUNX1 mutations in patients with RUNX1-mutated AML // *Blood.* 2020. Vol. 135, № 21. P. 1882–1886. doi: 10.1182/blood.2019003357. PMID: 32315381.
64. Brown A. L., Arts P., Carmichael C. L. et al. RUNX1-mutated families show phenotype heterogeneity and a somatic mutation profile unique to germline predisposed AML // *Blood Adv.* 2020. Vol. 4, № 6. P. 1131–1144. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000901. PMID: 32208489.
65. Guo Z. I., Chen X., Tan Y. et al. Coagulopathy in cytogenetically and molecularly distinct acute leukemias at diagnosis: Comprehensive study // *Blood Cells Mol Dis.* 2020. Vol. 81. P. 102393. doi: 10.1016/j.bcmd.2019.102393. PMID: 31918382.

66. Ten Cate H. I., Leader A. Management of disseminated intravascular coagulation in acute leukemias // *Hamostaseologie*. 2021. Vol. 41, № 2. P. 120–126. doi: 10.1055/a-1393-8302. PMID: 33860520.
67. Cvetković M. I., Mitrović M. Disseminated intravascular coagulopathy in non-promyelocytic acute myeloid leukemia: incidence, clinical and laboratory features and prognostic significance // *Srpski medicinski časopis Lekarske komore*. 2021. Vol. 2, № 2. P. 1–7. doi: 10.5937/smclnk2-32467.
68. Adla Jala. S. R., Gadhiya D., Ramphul Y. et al. Predictors of disseminated intravascular coagulation in patients with acute myeloid leukemia with severe sepsis and septic shock // *J. Clin. Oncol.* 2024. Vol. 42, Suppl. 16. P. e18511. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e18511.
69. Araj, G., Wei, C., Niazi, M. et al. Acute Cardiovascular Complications of Disseminated Intravascular Coagulation in Acute Myeloid Leukemia // *Blood*. 2023. Vol. 142, Suppl. 1. P. 1251. [doi: 10.1182/blood-2023-190118](https://doi.org/10.1182/blood-2023-190118).
70. Uhl L., Assmann S. F., Hamza T. et al. Laboratory predictors of bleeding and the effect of platelet and RBC transfusions on bleeding outcomes in the PLADO Trial // *Blood*. 2017. Vol. 130, № 10. P. 1247–1258. doi: 10.1182/blood-2017-01-757930. PMID: 28679741.
71. Libourel E. J., Klerk C. P. W., van Norden Y. et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for thrombosis in acute myeloid leukemia // *Blood*. 2016. Vol. 128, № 14. P. 1854–1861. doi: 10.1182/blood-2016-02-701094. PMID: 27354723..
72. Paterno G., Palmieri R., Tesei C. et al. The ISTH DIC-score predicts 30-days outcome in NON-M3 acute myeloid leukemia patients // *HemaSphere*. 2022. Vol. 6. P. 1715–1716. doi: 10.1097/01.HS9.0000850192.01228.bc.
73. Levi M., Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation // *Blood*. 2018. Vol. 131, № 8. P. 845–854. doi: 10.1182/blood-2017-10-804096. PMID: 29255070.

74. Hammami E., El Borgi W., Ben Lakhal F. et al. Acquired FVII deficiency and acute myeloid leukemia: a case report and literature review // *Lab Med*. 2022. Vol. 53, № 5. P. e120–e122. doi: 10.1093/labmed/lmab120. PMID: 35181790.
75. Zhou Y.-F., Eng E. T., Zhu J. et al. Sequence and structure relationships within von Willebrand factor // *Blood*. 2012. Vol. 120, № 2. P. 449–458. doi: 10.1182/blood-2012-01-405134. PMID: 22490677.
76. Zhang X., Halvorsen K., Zhang C.-Z. et al. Mechanoenzymatic cleavage of the ultralarge vascular protein von Willebrand factor // *Science*. 2009. Vol. 324, № 5932. P. 1330–1334. doi: 10.1126/science.1170905. PMID: 19498171.
77. Dumas J.J., Kumar R., McDonagh T. et al. Crystal structure of the wild-type von Willebrand factor A1-glycoprotein Ibalph complex reveals conformation differences with a complex bearing von Willebrand disease mutations // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279, No. 22. P. 23327–23334. doi: 10.1074/jbc.M401659200. PMID: 15039442.
78. Nishida N., Sumikawa H., Sakakura M. et al. Collagen-binding mode of vWF-A3 domain determined by a transferred cross-saturation experiment // *Nat Struct Biol*. 2003. Vol. 10, No. 1. P. 53–58. doi: 10.1038/nsb876. PMID: 12447349.
79. Xu E.-R., von Bülow S., Chen P.-C. et al. Structure and dynamics of the platelet integrin-binding C4 domain of von Willebrand factor // *Blood*. 2019. Vol. 133, No. 4. P. 366–376. doi: 10.1182/blood-2018-04-843615. PMID: 30305279.
80. Zhou Y.-F., Eng E. T., Nishida N. et al. A pH-regulated dimeric bouquet in the structure of von Willebrand factor // *EMBO J*. 2011. Vol. 30, No. 19. P. 4098–4111. doi: 10.1038/emboj.2011.297. PMID: 21857647.
81. Baronciani L., Goodeve A., Peyvandi F. Molecular diagnosis of von Willebrand disease // *Haemophilia*. 2017. Vol. 23, No. 2. P. 188–197. doi: 10.1111/hae.13175. PMID: 28220580
82. Sadler J. E., Mannucci P. M., Berntorp E. et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease // *Thromb Haemost*. 2000. Vol. 84, No. 2. P. 160–174. doi: 10.1055/s-0037-1613992. PMID: 10959685.
83. Laffan M. A., Lester W., O'Donnell J. S. et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization

guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology // *Br J Haematol.* 2014. Vol. 167, No. 4. P. 453–465. doi: 10.1111/bjh.13064. PMID: 25113304.

84. Denis C. V., Susen S., Lenting P. J. von Willebrand disease: what does the future hold? // *Blood.* 2021. Vol. 137, No. 17. P. 2299–2306. doi: 10.1182/blood.2020008501. PMID: 33662989.

85. James P. D., Connell N. T., Ameer B. et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease // *Blood Adv.* 2021. Vol. 5, No. 1. P. 280–300. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003265. PMID: 33570651.

86. Batlle J., Pérez-Rodríguez A., Corrales I. et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Proposal for a new diagnostic paradigm // *Thromb. Haemost.* 2016. Vol. 115, No. 1. P. 40–50. doi: 10.1160/th15-04-0282. PMID: 26245874.

87. Flood V. H., Christopherson P. A., Cox Gill J. et al. Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States // *Blood.* 2016. Vol. 127, No. 20. P. 2481–2488. doi: 10.1182/blood-2015-10-673681. PMID: 26862110.

88. James P. D., Notley C., Hegadorn C. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: results from a Canadian cohort study // *Blood.* 2007. Vol. 109, No. 1. P. 145–154. doi: 10.1182/blood-2006-05-021105. PMID: 17190853.

89. Goodeve A., Eikenboom J., Castaman G. et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1VWD) // *Blood.* 2007. Vol. 109, No. 1. P. 112–121. doi: 10.1182/blood-2006-05-020784. PMID: 16985174.

90. Sadler J. E. Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease // *Blood.* 2003. Vol. 101, No. 6. P. 2089–2093. doi: 10.1182/blood-2002-09-2892. PMID: 12411289.

91. Federici A. B., Bucciarelli P., Castaman G. et al. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease //

Blood. 2014. Vol. 123, No. 26. P. 4037–4044. doi: 10.1182/blood-2014-02-557264. PMID: 24786773.

92. Connell N. T., Flood V. H., Brignardello-Petersen R. et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease // *Blood Adv.* 2021. Vol. 5, No. 1. P. 301–317. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003264. PMID: 33570647.

93. Moreno Garcia O. J. J., Rodriguez-Rodriguez S., Apodaca Chavez E.I. et al. Acquired von Willebrand syndrome: epidemiology, diagnosis, and management // *Blood*. 2023. Vol. 142, Suppl. 1. P. 1253. doi: 10.1182/blood.2023-190928.

94. Federici A. B., Budde U., Castaman G., Tiede A. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update // *Semin. Thromb. Hemost.* 2013. Vol. 39, No. 2. P. 191–201. doi: 10.1055/s-0033-1334867. PMID: 23397553.

95. Mital A., Prejzner W., Bieniaszewska M., Hellman A. Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 170 consecutive patients // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2015. Vol. 125, No. 12. P. 914–920. doi: 10.20452/pamw.3211. PMID: 26658493.

96. Mital A., Prejzner W., Świątkowska-Stodulska R., Hellman A. Factors predisposing to acquired von Willebrand syndrome during the course of polycythemia vera: retrospective analysis of 142 consecutive cases // *Thromb. Res.* 2015. Vol. 136, No. 4. P. 754–757. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.029. PMID: 26269222.

97. Rottenstreich A., Kleinstern G., Krichevsky S. et al. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera // *Eur. J. Intern. Med.* 2017. Vol. 41. P. 49–54. doi: 10.1016/j.ejim.2016.11.011. PMID: 27919526.

98. Mital A., Prejzner W., Hellmann A. Acquired von Willebrand syndrome during systemic mastocytosis: an analysis of 21 cases // *Pol. Arch. Intern. Med.* 2018. Vol. 128, No. 7–8. P. 491–493. doi: 10.20452/pamw.4295. PMID: 30057374.

99. Comerford C., Glavey S., Quinn J., O’Sullivan J. The role of VWF/FVIII in thrombosis and cancer progression in multiple myeloma and other hematological

malignancies // *J. Thromb. Haemost.* 2022. Vol. 20, No. 8. P. 1766–1777. doi: 10.1111/jth.15773. PMID: 35644028.

100. Minnema M. C., Fijnheer R., De Groot P. G. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1, No. 3. P. 445–449. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00083.x. PMID: 12871448.

101. Mohren M., Jentsch-Ullrich K., Koenigsmann M. et al. High coagulation factor VIII and von Willebrand factor in patients with lymphoma and leukemia // *Int. J. Hematol.* 2016. Vol. 103, No. 2. P. 189–195. doi: 10.1007/s12185-015-1913-y. PMID: 26612425.

102. Burley K., Salem J., Phillips T. et al. Evaluation of coagulopathy before and during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia, including assessment of global clotting tests // *Blood Cancer J.* 2017. Vol. 7, No. 6. P. e574. doi: 10.1038/bcj.2017.54. PMID: 28622302.

103. Lewis A., Joseph J., Pathak N. et al. Acquired factor VIII deficiency in prostate adenocarcinoma presenting as multiple hematomas and hemarthrosis // *SAGE Open Med Case Rep.* 2020. Vol. 8, No. (не указано). P. 2050313X20906743. doi: 10.1177/2050313x20906743. PMID: 32110407.

104. Poscente M., Gan C. L., Heng D. Y. C., Alimohamed, N. Case – Acquired hemophilia A in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer // *Can Urol Assoc J.* 2021. Vol. 15, No. 9. P. E519–E521. doi: 10.5489/cuaj.7089. PMID: 33591907.

105. Sallah S., Nguyen N. P., Abdallah J. M., Hanrahan L. R. Acquired hemophilia in patients with hematologic malignancies // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2000. Vol. 124, No. 5. P. 730–734. doi: 10.5858/2000-124-0730-AHIPWH. PMID: 10782157.

106. Constantinescu C., Jitaru C., Pasca S. et al. Unexplained hemorrhagic syndrome? Consider acquired hemophilia A or B // *Blood Rev.* 2022. Vol. 53. P. 100907. doi: 10.1016/j.blre.2021.100907. PMID: 34776294.

107. Hagag A. A. E., Abdel-Lateef A. E., Aly R. Prognostic value of plasma levels of thrombomodulin and von Willebrand factor in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia // *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2014. Vol. 20, No. 5. P. 356–361. doi: 10.1177/1078155213508439. PMID: 24243921.
108. Hatzipantelis E. S., Athanassiou-Metaxa M., Gombakis N. et al. Thrombomodulin and von Willebrand factor: relation to endothelial dysfunction and disease outcome in children with acute lymphoblastic leukemia // *Acta Haematol.* 2011. Vol. 125, No. 3. P. 130–135. doi: 10.1159/000322120. PMID: 21150180.
109. Hivert B., Caron C., Petit S. et al. Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenström macroglobulinemia // *Blood.* 2012. Vol. 120, No. 16. P. 3214–3221. doi: 10.1182/blood-2011-11-388256. PMID: 22896002.
110. Laporte P., Tuffigo M., Ryman A. et al. HemosIL VWF:GPIbR assay has a greater sensitivity than VWF:RCo technique to detect acquired von Willebrand syndrome in myeloproliferative neoplasms // *Thromb. Haemost.* 2022. Vol. 122, No. 10. P. 1673–1682. doi: 10.1055/a-1806-9972. PMID: 35322397.
111. Okubo, N., Sugawara, S., Fujiwara, T. et al. von Willebrand factor Ristocetin co-factor activity to von Willebrand factor antigen level ratio for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome caused by aortic stenosis // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2024. Vol 8 (1). Article 102284.
112. Schiffer C. A., Bohlke K., Delaney M. et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36, No. 3. P. 283–299. doi: 10.1200/JCO.2017.76.1734. PMID: 29182495.
113. Wandt H., Schaefer-Eckart K., Wendelin K. et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study // *Lancet.* 2012. Vol. 380, No. 9850. P. 1309–1316. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60689-8. PMID: 22877506.
114. Slichter S. J., Davis K., Enright H. et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in

- thrombocytopenic patients // *Blood*. 2005. Vol. 105, No. 10. P. 4106–4114. doi: 10.1182/blood-2003-08-2724. PMID: 15692069.
115. Yuan S., Otrrock Z. K. Platelet transfusion: an update on indications and guidelines // *Clin. Lab. Med.* 2021. Vol. 41, No. 4. P. 621–634. doi: 10.1016/j.cll.2021.07.005. PMID: 34689969.
116. Murphy M. F. Managing the platelet refractory patient // *Vox Sang.* 2014. Vol. 107, No. 3. P. 189–197. doi: 10.1111/voxs.12073.
117. Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337, No. 26. P. 1861–1869. doi: 10.1056/NEJM199712253372601. PMID: 9417523.
118. Prodger C. F., Rampotas A., Estcourt L. J. et al. Platelet transfusion: alloimmunization and refractoriness // *Semin. Hematol.* 2020. Vol. 57, No. 2. P. 92–99. doi: 10.1053/j.seminhematol.2019.10.001. PMID: 32892848.
119. Schmidt A. E., Refaai M. A., Coppage M. et al. HLA-mediated platelet refractoriness // *Am. J. Clin. Pathol.* 2019. Vol. 151, No. 4. P. 353–363. doi: 10.1093/ajcp/aqy121. PMID: 30285067.
120. Estcourt L. J., Birchall J., Allard S. et al. Guidelines for the use of platelet transfusions // *Br. J. Haematol.* 2017. Vol. 176, No. 3. P. 365–394. doi: 10.1111/bjh.14423. PMID: 28009056.
121. Crichton G. L., Estcourt L. J., Wood E. M. et al. A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 2015, No. 9. Art. CD010981. doi: 10.1002/14651858.CD010981.pub2. PMID: 26422767.
122. Botero J. P., Lee K., Branchford B. R. et al. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates // *Haematologica*. 2020. Vol. 105, No. 4. P. 888–894. doi: 10.3324/haematol.2018.214239. PMID: 32139434.
123. Lee R. H., Piatt R., Dhenge A. et al. Impaired hemostatic activity of healthy transfused platelets in inherited and acquired platelet disorders: Mechanisms and

- implications // *Sci. Transl. Med.* 2019. Vol. 11, No. 522. Art. eaay0203. doi: 10.1126/scitranslmed.aay0203. PMID: 31826978.
124. Kalmadi S., Tiu R., Lowe C. et al. Epsilon aminocaproic acid reduces transfusion requirements in patients with thrombocytopenic hemorrhage // *Cancer*. 2006. Vol. 107, No. 1. P. 136–140. doi: 10.1002/cncr.21958. PMID: 16708357.
125. Gernsheimer T., Bolgiano D., Slichter S. J. Retrospective analysis of epsilon-amino-caproic acid (EACA) therapy in patients with hypoproliferative thrombocytopenia // *Hematol. Transfus. Int. J.* 2017. Vol. 4, No. 1. P. 6–11. doi: 10.15406/htij.2017.04.00071.
126. Gernsheimer T. B., Brown S. P., Triulzi D. J. et al. Prophylactic tranexamic acid in patients with hematologic malignancy: a placebo-controlled, randomized clinical trial // *Blood*. 2022. Vol. 140, No. 11. P. 1254–1262. doi: 10.1182/blood.2022016308. PMID: 35667085.
127. Chornenki N. L. J., Um K. J., Mendoza P. A. et al. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis // *Thromb. Res.* 2019. Vol. 179. P. 81–86. doi: 10.1016/j.thromres.2019.05.003. PMID: 31100632.
128. Myles P. S., Smith J. A., Forbes A. et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376, No. 2. P. 136–148. doi: 10.1056/nejmoa1606424. PMID: 27774838.
129. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2019. Vol. 394, No. 10210. P. 1713–1723. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0. PMID: 31623894
130. Franchini M., Mengoli C., Marietta M. et al. Safety of intravenous tranexamic acid in patients undergoing major orthopaedic surgery: meta-analysis of randomized controlled trials // *Blood Transfus.* 2018. Vol. 16, No. 1. P. 36–43. doi: 10.2450/2017.0219-17. PMID: 29337665.

131. Cai J., Ribkoff J., Olson S. et al. The many roles of tranexamic acid: an overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients // *Eur. J. Haematol.* 2020. Vol. 104, No. 2. P. 79–87. doi: 10.1111/ejh.13348. PMID: 31729076.
132. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2020. Vol. 395, No. 10241. P. 1927–1936. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30848-5. PMID: 32563378.
133. Pemmaraju N., Sasaki K., Johnson D. et al. Successful treatment of intracranial hemorrhage with recombinant activated factor VII in a patient with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a case report and review of the literature // *Front Oncol.* 2015. Vol. 5, No. 29. P. 29. doi: 10.3389/fonc.2015.00029. PMID: 25717439.
134. Watanabe N., Kitahara H., Honda T. et al. High incidence of disseminated intravascular coagulation and acute cerebral infarction in acute myeloid leukemia with cup-like nuclei // *J. Clin. Exp. Hematop.* 2022. Vol. 62, No. 4. P. 249–252. doi: 10.3960/jslrt.22020. PMID: 36575001.
135. Ookura M., Hosono N., Tasaki T. et al. Successful treatment of disseminated intravascular coagulation by recombinant human soluble thrombomodulin in patients with acute myeloid leukemia // *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, No. 44. P. e12981. doi: 10.1097/md.00000000000012981. PMID: 30383650.
136. Yoshinobu S., Honda G., Kawano N. et al. Clinical features of disseminated intravascular coagulation according to the French-American-British classification in patients with acute leukemia and thrombomodulin alfa treatment: a cohort study using a postmarketing surveillance database // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021. Vol. 27. doi: 10.1177/10760296211054094.
137. Anderson L. J., Girguis M., Kim E. et al. A temporal and multinational assessment of acute myeloid leukemia (AML) cancer incidence, survival, and disease burden // *Leuk Lymphoma.* 2024. Vol. 65. No. 10. P. 1482–1492. doi: 10.1080/10428194.2024.2360536. PMID: 38932630.
138. Mounier M., Romain G., Callanan M. et al. Flexible modeling of net survival and

cure by AML subtype and age: a French population-based study from FRANCIM // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10. No. 8. P. 1657. doi: 10.3390/jcm10081657. PMID: 33924506.

139. Kantarjian H. M., Kadia T. M., DiNardo C. D. et al. Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach // *Cancer*. 2021. Vol. 127. No. 8. P. 1186–1207. doi: 10.1002/cncr.33477. PMID: 33734442.

140. Rowe J. M. Perspectives on current survival and new developments in acute myeloid leukaemia // *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021. Vol. 34. No. 1. P. 101246. doi: 10.1016/j.beha.2021.101248.

141. Sasaki K., Ravandi F., Kadia T. M. et al. De novo acute myeloid leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017 // *Cancer*. 2021. Vol. 127. No. 12. P. 2049–2061. doi: 10.1002/cncr.33458. PMID: 33818756.

142 Стандарт медичної допомоги «Гострий мієлоїдний лейкоз» / Міністерство охорони здоров'я України. Київ, 2023. 35 с. Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/10/2023_smd-gml.pdf

143. Koschade S. E., Stratmann J. A., Miesbach W. et al. Внутрішньочерепна кровотеча у пацієнтів з новим діагнозом не-промієлоцитарного гострого мієлоїдного лейкозу, які отримують інтенсивну індукційну хіміотерапію // *Eur J Haematol*. 2022. Vol. 108. P. 125–132. doi: 10.1111/ejh.13718. PMID: 34714547.

144. Patmore S., Dhami S. P. S., O'Sullivan J. M. Von Willebrand factor and cancer; metastasis and coagulopathies // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18. No. 10. P. 2444–2456. doi: 10.1111/jth.14976. PMID: 32573945.

145. Wang W.-S., Lin J.-K., Lin T.-C. et al. Plasma von Willebrand factor level as a prognostic indicator of patients with metastatic colorectal carcinoma // *World J Gastroenterol*. 2005. Vol. 11. No. 14. P. 2166–2170. doi: 10.3748/wjg.v11.i14.2166. PMID: 15837581.

146. Guo R., Yang J., Liu X. et al. Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS-13 activity is associated with poor prognosis in patients with advanced non-

- small-cell lung cancer // *J Clin Lab Anal.* 2018. Vol. 32. Article e22219. doi: 10.1002/jcla.22219. PMID: 28374895.
147. Marfia G., Navone S. E., Fanizzi C. et al. Prognostic value of preoperative von Willebrand factor plasma levels in patients with glioblastoma // *Cancer Med.* 2016. Vol. 5. No. 8. P. 1783–1790. doi: 10.1002/cam4.747. PMID: 27236861.
148. Yang A.-J., Wang M., Wang Y. et al. Cancer cell-derived von Willebrand factor enhanced metastasis of gastric adenocarcinoma // *Oncogenesis.* 2018. Vol. 7. Article 12. doi: 10.1038/s41389-017-0023-5. PMID: 29362409.
149. Kawecki C., Lenting P. J., Denis C. V. Von Willebrand factor and inflammation // *J Thromb Haemost.* 2017. Vol. 15. No. 7. P. 1285–1294. doi: 10.1111/jth.13696. PMID: 28671350.
150. Shaheen M. A., Mowafy N. M., Abo-Nar A. E.-R. A. et al. Assessment of von Willebrand factor and soluble fibrin monomer complex in leukemic patients // *Al-Azhar Med J.* 2022. Vol. 51. No. 1. P. 455–462. doi: 10.21608/amj.2022.212635.
151. Haberichter S. L., Shi Q., Montgomery R. R. Regulated release of von Willebrand factor and factor VIII and the biologic implications // *Pediatr Blood Cancer.* 2006. Vol. 46. No. 5. P. 547–553. doi: 10.1002/pbc.20658. PMID: 16470522.
152. Stufano F., Boscarino M., Bucciarelli P. et al. Evaluation of the utility of von Willebrand factor propeptide in the differential diagnosis of von Willebrand disease and acquired von Willebrand syndrome // *Semin Thromb Hemost.* 2019. Vol. 45. No. 1. P. 36–42. doi: 10.1055/s-0038-1660481. PMID: 29913537.
153. Fukatsu M., Ohkawara H., Takahashi H. et al. A case of acquired von Willebrand syndrome complicated by acute myelomonocytic leukemia // *Case Rep Oncol.* 2021. Vol. 14. No. 2. P. 1152–1158. doi: 10.1159/000517439. PMID: 34413747.
154. Koyama T., Fujimoto K., Shima M. Acquired von Willebrand syndrome associated with Hashimoto's thyroiditis and subcutaneous mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // *Intern Med.* 2013. Vol. 52. No. 23. P. 2661–2663. doi: 10.2169/internalmedicine.52.0825. PMID: 24292759.
155. Spertini C., Baisse B., Bellone M. et al. Acute myeloid and lymphoblastic leukemia cell interactions with endothelial selectins: critical role of PSGL-1, CD44

- and CD43 // *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11. No. 9. P. 1253. doi: 10.3390/cancers11091253. PMID: 31461905
156. Gruszka A. M., Valli D., Restelli C., Alcalay M. Adhesion deregulation in acute myeloid leukaemia // *Cells*. 2019. Vol. 8. No. 1. P. 66. doi: 10.3390/cells8010066. PMID: 30658474
157. Röllig C., Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia // *Blood*. 2015. Vol. 125. No. 21. P. 3246–3252. doi: 10.1182/blood-2014-10-551507. PMID: 25778528.
158. Reikvam H., Hatfield K. J., Oyan A. M. et al. Primary human acute myelogenous leukemia cells release matrix metalloproteases and their inhibitors: release profile and pharmacological modulation // *Eur J Haematol*. 2010. Vol. 84. No. 3. P. 239–251. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01382.x. PMID: 19922462
159. Uchiumi H., Matsushima T., Yamane A. et al. Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascular coagulation // *Int J Hematol*. 2007. Vol. 86. No. 2. P. 137–142. doi: 10.1532/IJH97.06173. PMID: 17875527.
160. Barbui T., Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia // *Semin Thromb Hemost*. 2001. Vol. 27. No. 6. P. 593–604. doi: 10.1055/s-2001-18865. PMID: 11740683.
161. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects // *J Thromb Haemost*. 2013. Vol. 11. No. 2. P. 223–233. doi: 10.1111/jth.12075. PMID: 23279708.