УДК 616.155.392:616.151.5 doi:10.25298/2221-8785-2026-24-5-508-512

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. В. Зуховицкая, А. В. Дубровская

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение: Геморрагии и тромбозы нередко сопутствуют первичным проявлениям острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Патогенез гемостатических нарушений при ОМЛ включает угнетение нормального кроветворения, высвобождение прокоагулянтных и фибринолитических факторов бластными клетками, инфекционные осложнения, а также влияние цитостатической терапии. В пожилой популяции пациентов ведущую роль в формировании гемостазиологических осложнений играют не столько биологические характеристики опухолевого клона, сколько системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, высокий опухолевый пул, сопутствующие заболевания и возраст-ассоциированные изменения системы гемостаза.

Цель исследования: изучить особенности нарушений гемостаза у пациентов с впервые выявленным ОМЛ старше 60 лет.

Материал и методы. В исследование включены 50 пациентов с впервые диагностированными острыми лейкозами в возрасте старше 60 лет, которые проходили лечение в профильном гематологическом отделении УЗ «Гродненская университетская клиника» в период с 2021 года по ноябрь 2025 года. Пациенты включались в исследование сразу после постановки диагноза «Острый миелобластный лейкоз», до начала противоопухолевой терапии. Исследовали геморрагические и тромботические осложнения, клинико-лабораторные, иммунофенотипические, цитогенетические и молекулярные характеристики заболевания.

Результаты. Медиана уровня тромбоцитов составила 36×10^9/л ((межквартильный размах (IQR) 21–59×10^9/л). Тяжелая тромбоцитопения (<50×10^9/л) отмечалась в 20 (40%) случаях. Экспрессия миелоидных маркеров (CD33, CD13, CD117) выявлялась с высокой частотой во всех клинических группах и не демонстрировала статистически значимых различий между пациентами с наличием и отсутствием геморрагических либо тромботических осложнений (p>0,05). Наиболее выраженная тенденция к повышенному риску геморрагий имеется при CD34+ (отношение шансов равно 1,35). Повышение уровня D-димера ≥1000 нг/мл выявлено у 24 пациентов (48%), медиана показателя – 1850 нг/мл (IQR 920–3200 нг/мл). Клинические проявления геморрагического синдрома отмечены у 33 (66%) пациентов. Наиболее часто наблюдались кожно-слизистые кровоизлияния. Тяжелые геморрагические осложнения зафиксированы у 11 пациентов (22%), включая желудочно-кишечные кровотечения – 5 случаев (10%) и внутричерепные кровоизлияния – 1 случай (2%). Тромботические осложнения диагностированы у 9 пациентов (18%) и включали тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 2 случая (4%) и катетер-ассоциированные тромбозы – 7 случаев (14%).

Выводы. Наиболее частыми проявлениями нарушений гемостаза являлись тромбоцитопения и коагулопатии гипокоагуляционного типа, сопровождающиеся высоким риском геморрагических осложнений. Отсутствует прямая ассоциация между иммунофенотипическими и цитогенетическими характеристиками опухолевого клона и риском геморрагических либо тромботических осложнений. Это подчеркивает ведущую роль гемостатических нарушений, а не биологических свойств бластов в развитии осложнений у пациентов с ОМЛ.

Ключевые слова: *острый миелоидный лейкоз, геморрагии, тромботические осложнения*

Для цитирования: *Зуховицкая, Е. В. Нарушения гемостаза у пациентов с острыми миелобластными лейкозами: ретроспективное исследование / Е. В. Зуховицкая, А. В. Дубровская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2026. Т. 24, № 5. С. 508-512. https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-5-508-512*

Введение

Острые миелобластные лейкозы (ОМЛ) представляют гетерогенную группу злокачественных заболеваний системы крови, характеризующихся клональной пролиферацией миелоидных предшественников. Помимо агрессивного течения и ограниченных терапевтических возможностей, течение ОМЛ часто осложняется нарушениями системы гемостаза, которые могут проявляться как геморрагическими, так и тромботическими событиями [1, 2].

Патогенез гемостатических нарушений при ОМЛ включает угнетение нормального кроветворения, высвобождение прокоагулянтных и фибринолитических факторов бластными клетками [3, 4], инфекционные осложнения, а также влияние цитостатической терапии. Несмотря на значительное количество исследований, проблема остается актуальной в связи с высокой вариабельностью клинических проявлений и риском тяжелых осложнений.

Цель исследования: изучить особенности нарушений гемостаза у пациентов с впервые выявленным ОМЛ старше 60 лет.

Материал и методы

В исследование включены 50 пациентов, медиана возраста – 68 лет, мужчины составили 28 (56%), женщины – 22 (44%) с впервые выявленным ОМЛ, которые проходили лечение в профильном гематологическом отделении УЗ «Гродненская университетская клиника » в период с 2021 года по ноябрь 2025 года. Пациенты включались в исследование сразу

Репозиторий ГГМУ

после постановки диагноза «Острый миелобластный лейкоз», до начала противоопухолевой терапии. Диагноз «Острый миелобластный лейкоз» верифицировался на основании морфологического, иммунофенотипического и цитогенетического исследований в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения. Из исследования были исключены пациенты со вторичным ОМЛ и предшествующим миелодиспластическим синдромом. Иммунофенотипирование бластных клеток проводилось методом проточной цитометрии с использованием стандартной панели моноклональных антител (CD13, CD33, CD34, CD117, HLA-DR, MPO, CD7, CD19). Цитогенетическое исследование включало стандартное кариотипирование, при возможности – молекулярно-генетический анализ (FLT3, NPM1, CEBPA). Иммунофенотипирование бластных клеток было выполнено у всех пациентов. Цитогенетическая стандартизация на группы риска проведена у 21 пациента (42%), 22 пациента (44%) отнесены к группе неблагоприятного прогноза. Молекулярно-генетический анализ проведен у 10 пациентов (20%) в связи с техническими ограничениями ретроспективного этапа исследования. Анализировались показатели тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, наличие overt синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), данные иммунофенотипирования, цитогенетического риска, а также частота геморрагических и тромботических осложнений.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных и относительных значений, количественные – в виде медианы и межквартильного размаха (IQR). Для оценки ассоциаций использовались критерий χ^2 и расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В дебюте заболевания у большинства пациентов выявлялись выраженные нарушения тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза (табл. 1). Медиана уровня тромбоцитов составила 36×10^9/л (IQR 21–59 $\times10^9$/л). Тяжелая тромбоцитопения ($<50\times10^9$/л) отмечалась в 20 (40%) случаях. Медиана активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) составила 46 с (IQR 36–59 с). Повышение международного нормализованного отношения (МНО) >1,3 выявлено у 18 пациентов (36%). Снижение уровня фибриногена <2,0 г/л наблюдалось у 17 человек (34%), медиана составила 1,8 г/л (IQR 1,2–3,1 г/л). Повышение уровня D-димера ≥1000 нг/мл выявлено у 24 пациентов (48%), медиана показателя – 1850 нг/мл (IQR 920–3200 нг/мл). Повышение D-димера сопровождалось тенденцией к увеличению частоты тромботических событий, однако статистически значимой разницы выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов в дебюте острого миелобластного лейкоза (n=50)

Table 1 – Clinical and laboratory characteristics of patients at the onset of acute myeloid leukemia (n=50)

Показатель	Значение
Возраст, лет, медиана (IQR)	68,4 (63–74)
Мужчины, n (%)	28 (56%)
Женщины, n (%)	22 (44%)
Гемоглобин, г/л, медиана (IQR)	86 (72–98)
Лейкоциты $\times10^9$/л, медиана (IQR)	38,5 (13,8–92,4)
Тромбоциты, $\times10^9$/л, медиана (IQR)	36 (21–59)
Тяжелая тромбоцитопения $<50\times10^9$/л, n (%)	20 (40%)
АЧТВ, с, медиана (IQR)	46 (36–59)
Удлинение АЧТВ, n (%)	22 (44%)
МНО, медиана (IQR)	1,5 (1,2–2,2)
Повышение МНО >1,3, n (%)	18 (36%)
Фибриноген, г/л, медиана (IQR)	1,8 (1,2–3,1)
Гипофибриногенемия <2,0 г/л, n (%)	17 (34%)
D-димер, нг/мл, медиана (IQR)	1850 (920–3200)
Повышение D-димера ≥1000 нг/мл, n (%)	24 (48%)
Наличие overt ДВС-синдрома	9 (18%)
CD33+, n (%)	44 (88%)
CD13+, n (%)	39 (78%)
CD34+, n (%)	26 (52%)
CD117+, n (%)	29 (58%)
Миелоидно-лимфоидная аберрантная экспрессия, n (%)	11 (22%)
Благоприятный цитогенетический риск, n (%)	8 (16%)
Промежуточный риск, n (%)	20 (40%)
Неблагоприятный риск, n (%)	22 (44%)

У пациентов с уровнем тромбоцитов $<50\times10^9$/л частота клинически значимого геморрагического синдрома была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с тромбоцитами $\geq50\times10^9$/л (86,0% против 44,0%; $p<0,05$). Тяжелые кровотечения регистрировались исключительно в группе выраженной тромбоцитопении. Анализ взаимосвязи между показателями плазменного гемостаза и геморрагическими осложнениями показал, что снижение уровня фибриногена <2,0 г/л ассоциировалось с повышенным риском развития тяжелых геморрагических осложнений (ОШ=3,1; 95% ДИ: 1,2–8,4).

Клинические проявления геморрагического синдрома отмечены у 33 пациентов (66%). Наиболее часто наблюдались кожно-слизистые кровоизлияния (петехии, экхимозы, носовые кровотечения). Тяжелые геморрагические осложнения зафиксированы у 7 пациентов (14%), включая желудочно-кишечные кровотечения – 5 случаев (10%) и внутричерепные кровоизлияния – 1 случай (2%). Тромботические осложнения диагностированы у 9 пациентов (18%)

Репозиторий ГрГМУ

и включали тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 2 случая (4%) и катетер-ассоциированные тромбозы – 7 случаев (14%). Признаки overt ДВС-синдрома установлены у 9 пациентов (18%).

Пациенты были стратифицированы в зависимости от наличия клинически значимого геморрагического синдрома и тромботических осложнений. Проведен анализ распределения иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярных характеристик в указанных подгруппах (табл. 2).

Экспрессия миелоидных маркеров (CD33, CD13, CD117) выявлялась с высокой частотой во всех клинических группах и не демонстрировала статистически значимых различий между пациентами с наличием и отсутствием геморрагических либо тромботических осложнений (p>0,05). Наиболее выраженная тенденция к повышенному риску геморрагий имелась при CD34+ (ОШ=1,35), что может отражать связь между более незрелым бластным фенотипом и выраженностью коагулопатии, однако выявленные различия не достигали статистической значимости. Наличие аберрантной миелоидно-лимфоидной экспрессии также не показало значимой ассоциации с частотой геморрагических или тромботических событий (p>0,05). Таким образом, в рамках настоящего исследования иммунофенотипические особенности ОМЛ не продемонстрировали статистически значимой связи с развитием клинических осложнений со стороны системы гемостаза, однако выявленные тенденции могут указывать на потенциальную роль экспрессии CD34+ как маркера более агрессивного течения заболевания. Пациенты с неблагоприятным цитогенетическим прогнозом чаще имели выраженные нарушения гемостаза и геморрагические осложнения. Вместе с тем статистическая значимость различий между цитогенетическими подгруппами не была достигнута (p>0,05), что связано с малым числом пациентов в группе благоприятного цитогенетического риска. Нам не удалось статистически доказать, что гиперлейкоцитоз является фактором риска развития тромбозов в дебюте ОМЛ. Возможно, это обусловлено недостаточно большой выборкой и редкостью тромботических осложнений в дебюте ОМЛ. Молекулярно-генетическое исследование мутаций FLT3 и NPM1 выполнялось не у всех пациентов, что ограничило возможность проведения полноценного анализа их влияния на развитие геморрагических и тромботических осложнений. FLT+NPM-CEBPA- определялось у 1 пациента (10%), FLT-NPM+CEBPA- выявлено у 2 (20%), FLT+NPM+CEBPA- – у 1 (10%), FLT-NPM-CEBPA+ – у 1 пациента (10%).

У пациентов старше 60 лет с ОМЛ геморрагический синдром выявлен в 66% случаев, тромботические события – в 18%. Полученные данные подтверждают, что у пожилых пациентов с ОМЛ нарушения гемостаза встречаются часто и

Таблица 2 – Иммунофенотипические, цитогенетические и молекулярные характеристики в группах с геморрагическими и тромботическими осложнениями
Table 2 – Immunophenotypic, cytogenetic and molecular characteristics in groups with hemorrhagic and thrombotic complications

Показатель	Геморрагический синдром, (n=33)	Без геморрагий, (n=17)	ОШ (95% ДИ)	p	Тромботические события, (n=9)	Без тромбозов, (n=41)
Иммунофенотип						
CD33+	28 (84,8%)	16 (94,1%)	0,35 (0,038–3,27)	>0,05	7 (15,9%)	37 (84,1%)
CD13+	25 (75,8%)	14 (82,4%)	0,67 (0,15–2,94)	>0,05	8 (20,5%)	31 (79,5%)
CD34+	18 (54,5%)	8 (47,1%)	1,35 (0,42–4,36)	>0,05	3 (11,5%)	23 (88,5%)
CD117+	19 (57,6%)	10 (58,8%)	0,95 (0,29–3,11)	>0,05	3 (10,3%)	26 (89,7%)
Миелоидно-лимфоидная аберрантная экспрессия	7 (21,2%)	4 (23,5%)	0,88 (0,22–3,54)	>0,05	1 (9,1%)	10 (90,9%)
Цитогенетический риск						
Благоприятный риск	3 (9,1%)	3 (17,6%)	0,47 (0,08–2,61)	>0,05	0 (0%)	8(100%)
Промежуточный риск	18 (54,5%)	10 (58,8%)	0,84 (0,26–2,75)	>0,05	3 (15%)	17 (85%)
Неблагоприятный риск	9 (27,3%)	5 (29,4%)	0,9 (0,25–3,28)	>0,05	4 (18,2%)	18 (81,8%)

Примечание – для тромботических осложнений статистическая мощность ограничена из-за малого числа событий (n=9).

Репозиторий ГрГМУ

носят многофакторный характер. Высокая распространенность тромбоцитопении, гипофибриногенемии, повышения D-димера и удлинения АЧТВ отражает активацию коагуляционного каскада и потребление факторов свертывания, что соответствует современным представлениям о патогенезе коагулопатий при ОМЛ. Несмотря на высокую частоту геморрагического синдрома, в данном исследовании не выявлено статистически значимой связи между его развитием и особенностями иммунофенотипа или цитогенетического риска. Это может указывать на то, что в пожилой популяции пациентов ведущую роль в формировании гемостазиологических осложнений играют не столько биологические характеристики опухолевого клона, сколько, возможно, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, высокий опухолевый пул, сопутствующие заболевания и возраст-ассоциированные изменения системы гемостаза, что требует проведения дополнительных исследований.

Отсутствие ассоциации между неблагоприятным цитогенетическим риском и геморрагическим синдромом согласуется с рядом исследований, демонстрирующих, что у пожилых пациентов клиническое течение ОМЛ определяется не только молекулярно-генетическим профилем заболевания. Низкая частота тромботических событий при одновременной выраженной активации коагуляции подчеркивает парадоксальное сочетание гиперкоагуляции и геморрагической готовности, характерное для острых лейкозов.

Выводы

1. Проведенное ретроспективное исследование показало, что у пожилых пациентов с ОМЛ нарушения системы гемостаза выявляются в большинстве случаев уже в дебюте заболевания. Наиболее частыми проявлениями являлись тромбоцитопения и коагулопатии гипокоагуляционного типа, сопровождающиеся высоким риском геморрагических осложнений, что требует необходимости раннего начала трансфузионной поддержки.

2. Полученные результаты указывают на отсутствие прямой ассоциации между иммунофенотипическими и цитогенетическими характеристиками опухолевого клона и риском геморрагических либо тромботических осложнений. Это подчеркивает ведущую роль гемостатических нарушений, а не биологических свойств бластов, в развитии осложнений у пациентов с ОМЛ.

3. Отсутствие данных о мутационном статусе FLT3 и NPM1 является ограничением настоящего исследования, поскольку ранее было показано, что FLT3-ITD может ассоциироваться с повышенным тромботическим риском.

4. Малое число тромботических событий ограничивает статистическую мощность анализа факторов риска тромбозов.

Литература

1. Нарушения гемостаза у пациентов с впервые диагностированными острыми лейкозами / О. А. Полеводова, Г. М. Галстян, В. В. Троицкая [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 231-238. – doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-231-238. – edn: WOROPX.
2. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation / M. Yanada, T. Matsushita, M. Suzuki [et al.] // Eur J Haematol. – 2006. – Vol. 77, № 4. – P. 282-287.
3. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation / T. Iba, J. H. Levy, H. Wada [et al.] // J Thromb Haemost. – 2019. – Vol. 17, № 11. – P. 1989-1994. – doi: 10.1111/jth.14578.
4. Falanga, A. Mechanisms of thrombosis in cancer / A. Falanga, L. Russo, C. Verzeroli // Thromb Res. – 2013. – Vol. 131, suppl. 1. – P. S59-S62. – doi: 10.1016/S0049-3848(13)70017-2.

References

1. Polevodova OA, Galstyan GM, Troitskaya VV, Orel EB, Drokov MYu, Parovichnikova EN. Hemostasis disorders in patients with de novo acute leukemias. *Basic research and clinical practice.* 2021;14(2):231-238. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-231-238. edn: WOROPX. (Russian).
2. Yanada M, Matsushita T, Suzuki M, Kiyoi H, Yamamoto K, Kinoshita T, Kojima T, Saito H, Naoe T. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. *Eur J Haematol*. 2006;77(4):282-287. doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00711.x
3. Iba T, Levy JH, Wada H, Thachil J, Warkentin TE, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989-1994. doi: 10.1111/jth.14578.
4. Falanga A, Russo L. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res*. 2013;131(Suppl 1):S59-S62. doi: 10.1016/S0049-3848(13)70017-2.

Репозиторий ГрГМУ

HEMOSTATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELODOCLOID LEUKEMIA: A RETROSPECTIVE STUDY

E. V. Zukhovitskaya, A. V. Dubrovskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Hemorrhages and thromboses often accompany the primary manifestations of acute myeloid leukemia (AML). The pathogenesis of hemostatic disorders in AML includes suppression of normal hematopoiesis, the release of procoagulant and fibrinolytic factors by blast cells, infectious complications, and the impact of cytotoxic therapy. In elderly patients, the leading role in the development of hemostatic complications is played not so much by the biological characteristics of the tumor clone, but by systemic inflammation, endothelial dysfunction, a high tumor burden, comorbidities, and age-associated changes in the hemostatic system.

Study objective: to study the patterns of hemostatic disorders in patients aged 60 and older with newly diagnosed AML.

Material and methods. The study included 50 patients aged 60 and older with newly diagnosed acute leukemia who were treated in the specialized Hematology Department at Grodno University Clinic from 2021 to November 2025. Patients were enrolled in the study immediately after the diagnosis of AML, prior to the initiation of antitumor therapy. Hemorrhagic and thrombotic complications, clinical, laboratory, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular characteristics of the disease were assessed.

Results. The median platelet count was 36×10^9/L (interquartile range (IQR) 21-59 $\times10^9$/L). Severe thrombocytopenia ($<50\times10^9$/L) was observed in 20 (40%) cases. Expression of myeloid markers (CD33, CD13, CD117) was detected with high frequency in all clinical groups and did not show significant differences between patients with and without hemorrhagic or thrombotic complications ($p>0.05$). The most pronounced trend towards an increased risk of hemorrhage is present in CD34+ (odds ratio is 1.35). An increase in the D-dimer level ≥1000 ng/ml was detected in 24 patients (48%), the median indicator is 1850 ng/ml (IQR 920–3200). Clinical manifestations of hemorrhagic syndrome were noted in 33 patients (66%). The most common were mucocutaneous hemorrhages. Severe hemorrhagic complications were recorded in 11 patients (22%), including gastrointestinal bleeding - 5 cases (10%) and intracranial hemorrhage - 1 case (2%). Thrombotic complications were diagnosed in 9 patients (18%) and included deep vein thrombosis of the lower extremities - 2 cases (4%) and catheter-associated thrombosis - 7 cases (14%).

Conclusions. The most common manifestations of hemostatic disorders were thrombocytopenia and coagulopathies of a hypocoagulable nature, accompanied by a high risk of hemorrhagic complications. There is no direct association between the immunophenotypic and cytogenetic characteristics of the tumor clone and the risk of hemorrhagic or thrombotic complications. This emphasizes the leading role of hemostatic disturbances, rather than the biological properties of blasts, in the development of complications in patients with AML.

***Keywords**: acute myeloid leukemia, hemorrhages, thrombotic complications.*

***For citation:** Zukhovitskaya EV, Dubrovskaya AV. Hemostatic disorders in patients with acute myelodocloid leukemia: a retrospective study. Journal of the Grodno State Medical University. 2026;24(5):508-512. https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-5-508-512*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors
*Зуховицкая Елена Владимировна / Zukhovitskaya Elena, e-mail: gematolog.zuch@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8077-5495
Дубровская Анастасия Викторовна / Dubrovskaya Anastasiya
** – автор, ответственный за переписку / corresponding author*

Поступила / Received: 25.06.2026 *Принята к публикации / Accepted for publication: 24.09.2026*

Репозиторий ГрГМУ