

DOI: 10.33741/3083-6883.43.15

УДК: 616.155.392, 616.15-001.36+616.155.392

ГЕМОРАГІЧНИЙ СИНДРОМ ПРИ ГОСТРОМУ МІЄЛОЇДНОМУ ЛЕЙКОЗІ

Горяїнова Н. В.¹, Куявович Б. М.¹, Басова О. В.¹, Стародуб Г. С.¹,
Кучер О. В.², Біляєв А. В.²

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
Київ, Україна

Анотація

Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) є агресивним гематологічним злоякісним захворюванням, що характеризується клональною проліферацією мієлоїдних бластних клітин у кістковому мозку з порушенням нормального гемопоєзу, розвитком панцитопенії, інфекційних ускладнень і високим ризиком геморагічного синдрому. Кровотечі є провідною причиною ранньої смертності при ГМЛ, особливо протягом перших 60 днів індукційної терапії. Основними патофізіологічними механізмами виступають тяжка тромбоцитопенія, дисфункція тромбоцитів, коагулопатія та дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ-синдром). Кількісний дефіцит тромбоцитів підвищує ризик спонтанних кровотеч, тоді як порушення їх функції, включаючи зниження активації та агрегації, визначає тяжкість кровотеч незалежно від абсолютної кількості тромбоцитів. Формування ДВЗ-синдрому при ГМЛ пов'язане з гіперактивацією коагуляційного каскаду, ушкодженням ендотелію та підвищеною експресією прокоагулянтних молекул лейкоїдними бластами. Діагностика ґрунтується на критеріях Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу (ISTH) із моніторингом тромбоцитів, протромбінового часу, фібриногену та рівня D-димеру. Молекулярно-генетичні фактори, зокрема реаранжування KMT2A, сприяють формуванню прокоагулянтного мікросередовища, активації фібринолізу та підвищенню ризику тяжких геморагічних подій і ДВЗ-синдрому.

Стратифікація пацієнтів за ризиком кровотеч передбачає оцінку кількості тромбоцитів, лабораторних показників коагуляції та клінічних факторів, таких як лейкоцитоз, екстрамедулярні ураження та супутні інфекційні ускладнення. Найбільш виражені коагулопатії спостерігаються при гострому промієлоцитарному лейкозі (ГПЛ), де поєднання ДВЗ-синдрому та гіперфібринолізу зумовлює високий ризик фатальних кровотеч і потребує негайного початку специфічного лікування, інтенсивної трансфузійної підтримки та динамічного контролю гемостазу.

Сучасні підходи до профілактики та лікування геморагічного синдрому при ГМЛ мають бути комплексними — включати своєчасні трансфузії тромбоцитів, підтримання рівня фібриногену та факторів згортання, індивідуальне застосування антифібринолітиків, подолання рефрактерності до трансфузій і раннє впровадження таргетної терапії. Персоніфіковані протоколи моніторингу та рання молекулярна діагностика дозволяють зменшити частоту й тяжкість кровотеч, покращити результати лікування та підвищити виживаність, особливо серед пацієнтів із високим геморагічним ризиком.

Ключові слова: огляд, гострий мієлоїдний лейкоз, геморагічний синдром, кровотечі, тромбоцитопенія, гемостаз, ДВЗ-синдром.

HEMORRHAGIC SYNDROME IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Goryainova N. V.¹, Kuiavovych B. M.¹, Basova O. V.¹, Starodub H. S.¹,
Kucher O. V.², Biliaiev A. V.²

¹State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive hematologic malignancy characterized by uncontrolled proliferation of myeloid blast cells in the bone marrow, leading to pancytopenia, infectious complications, and a high risk of bleeding. Hemorrhagic syndrome is a major contributor to early mortality, particularly during the first 60 days of induction therapy, and is defined by the combination of severe thrombocytopenia, platelet dysfunction, coagulopathy, and disseminated intravascular coagulation (DIC). Quantitative platelet deficiency increases the risk of spontaneous bleeding, whereas platelet dysfunction, including impaired activation and aggregation, significantly influences the severity and frequency of hemorrhagic events regardless of platelet count. DIC in AML develops as a consequence of coagulation system hyperactivation, endothelial injury, and increased expression of procoagulant molecules by leukemic blasts. Diagnosis is based on the ISTH scoring system and dynamic monitoring of laboratory parameters such as platelet count, prothrombin time, fibrinogen, and D-dimer. Molecular genetic factors, particularly KMT2A translocations, further increase the risk of severe bleeding and DIC by promoting a procoagulant state and stimulating hyperfibrinolysis, complicating standard prophylactic strategies.

Risk stratification for severe bleeding includes assessment of the international normalized ratio, platelet count, coagulation parameters, and clinical features such as leukocytosis, extramedullary disease, and concomitant infections. Particularly severe hemorrhagic complications occur in acute promyelocytic leukemia, where coagulopathy is combined with marked hyperfibrinolysis, requiring immediate initiation of specific therapy, transfusion support, and close monitoring of key hemostatic parameters.

Modern approaches to the prevention and management of hemorrhagic syndrome in AML should be comprehensive and include prophylactic and therapeutic platelet transfusions, maintenance of fibrinogen and coagulation factors, selective use of antifibrinolytic agents, consideration of platelet transfusion refractoriness, and early integration of targeted therapies. Early molecular screening and personalized monitoring protocols may reduce the incidence and severity of bleeding, improve treatment efficacy, and enhance survival, particularly in patients with a high hemorrhagic risk profile.

Keywords: review, acute myeloid leukemia, hemorrhagic syndrome, bleeding, thrombocytopenia, hemostasis, disseminated intravascular coagulation (DIC).

Мета дослідження: проаналізувати сучасні уявлення про механізми розвитку геморагічного синдрому при гострому мієлоїдному лейкозі, фактори ризику, клінічні прояви, діагностичні підходи та стратегії профілактики й лікування.

Методологія: Проведено систематичний пошук літератури в електронних базах даних, включно з PubMed, Scopus та Web of Science. Для пошуку

використовувалися терміни: «acute myeloid leukemia», «hemorrhagic syndrome», «bleeding», «thrombocytopenia», «coagulopathy», «disseminated intravascular coagulation», «fibrinolysis», «KMT2A rearrangement», «acute promyelocytic leukemia», «platelet transfusion», «targeted therapy» та «hemostasis management». Застосовано фільтри для відбору рецензованих статей, клінічних досліджень, систематичних оглядів та мета-аналізів. Додатково виконано ручний пошук у списках літератури ключових публікацій для виявлення релевантних досліджень. Для контекстуалізації сучасних підходів до профілактики та лікування геморагічного синдрому переглянуто клінічні настанови NCCN, ESMO та ASH з лікування гострого мієлоїдного лейкозу.

Вступ. Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) є агресивним гематологічним злоякісним захворюванням, що характеризується неконтрольованою проліферацією мієлоїдних бластних клітин у кістковому мозку, зумовлюючи панцитопенію, інфекційні та геморагічні ускладнення. Геморагічний синдром, як один з провідних проявів ГМЛ, розвивається через комбінацію факторів: тяжку тромбоцитопенію, дисфункцію тромбоцитів, коагулопатію та дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ-синдром), що призводить до ранньої смертності, особливо в перші 60 днів після початку індукційної терапії. За оцінками, важкі кровотечі 4 ступеня за шкалою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), включаючи летальні, ретинальні з порушенням зору або кровотечі з ураженням центральної нервової системи (ЦНС), виникають у багатьох пацієнтів під час інтенсивної індукційної хіміотерапії попри профілактичні трансфузії тромбоцитів [1].

Кількісні та якісні зміни тромбоцитів як причина геморагічного синдрому при ГМЛ. Тромбоцитопенія є одним із ключових факторів розвитку геморагічного синдрому при ГМЛ і обумовлена пригніченням мегакаріоцитопоезу бластними клітинами, що часто призводить до зниження рівня тромбоцитів нижче $10 \times 10^9/\text{л}$. Найпоширенішими є кровотечі зі слизових оболонок ротової порожнини, носа (епістаксис), ясен; шкірні крововиливи у

вигляді петехій, пурпури та екхімозів; гематурія; гастро-інтестинальні кровотечі, що можуть супроводжуватися блюванням кров'ю або меленою; менорагії; кровотечі з місць пункцій та біопсій під час та після медичних маніпуляцій; менш поширеними, але надзвичайно небезпечними є внутрішньочерепні кровотечі, особливо при гострому промієлоцитарному лейкозі або за наявності гіперлейкоцитозу.

У рандомізованих дослідженнях за участю пацієнтів із гематологічними захворюваннями та тромбоцитопенією показано, що частота тяжких кровотеч не зростає, якщо трансфузії тромбоцитів проводять при рівні $< 10 \times 10^9/\text{л}$, порівняно з пороговим значенням < 20 або $30 \times 10^9/\text{л}$ [2]. Такий підхід дозволяє зменшити кількість переливань без підвищення ризику кровотеч. Профілактична трансфузія при кількості тромбоцитів $< 10 \times 10^9/\text{л}$ відтерміновує появу першої кровотечі 2 або вище ступеня за шкалою BOOЗ і скорочує її тривалість у порівнянні з терапевтичною стратегією (лише за наявності симптомів). Проте зниження ризику кровотечі не було пов'язане з поліпшенням виживаності, а відмова від профілактичного переливання призводить до подовження тривалості кровотечі [3, 4].

У патогенезі кровотеч при ГМЛ окрім кількісного дефіциту тромбоцитів критичну роль відіграє не лише кількісний дефіцит тромбоцитів, а й їх функціональні порушення [5, 6]. У проспективному дослідженні Just Vinholt P. et al [7] з участю 60 дорослих пацієнтів із ГМЛ та тромбоцитопенією протягом 114 тижнів вчені за допомогою проточної цитометрії оцінювали активацію (за маркерами Р-селектину і CD63) та агрегацію тромбоцитів у відповідь на стимуляцію речовинами, що імітують природні сигнали: TRAP - синтетичним пептидом, який відтворює дію тромбіну, та CRP-XL - штучним пептидом, який імітує вплив колагену). Встановлено, що у даних пацієнтів спостерігається знижена агрегація та активація тромбоцитів *in vitro*, що асоціюється з клінічно значущими епізодами кровотеч незалежно від їх кількості. Зокрема, знижена агрегація у відповідь на

TRAP, асоціюється з підвищенням ризику кровотеч утричі (OR 3.00, 95 % ДІ 1.38–6.60), а знижена реакція на CRP-XL — у 4 рази (OR 4.00, 95 % ДІ 1.70–9.20). Дослідження підкреслює, що оцінка функції тромбоцитів може покращити стратифікацію ризику кровотеч і сприяти оптимізації терапії пацієнтів із ГМЛ.

Bumbea H. et al [8] продемонстрували значне зниження експресії маркерів активації тромбоцитів, зокрема Р-селектину та гранулофізину (CD63), що супроводжувалося зменшенням рівня глікопротеїну Іb — рецептора фактора фон Віллебранда, відповідального за початкове прикріплення тромбоцитів до ушкодженого ендотелію, а також $\beta 3$ -інтегрину, який входить до складу комплексу $\alpha \text{IIb}\beta 3$ — основного рецептора фібриногену й фібрину, що забезпечує адгезію тромбоцитів. Отримані результати свідчать про наявність множинних дефектів у сигнальних шляхах тромбоцитів при ГМЛ, що призводить до порушення їх адгезії, агрегації та секреції, а отже — до розвитку геморагічного синдрому, незалежно від кількості тромбоцитів у периферичній крові. У пацієнтів із ГМЛ порівняно зі здоровими особами контрольної групи відзначено зниження експресії маркерів CD63 (14.11 % проти 40.78 %), CD62P (15.26 % проти 28.23 %), CD42b (69.08 % проти 84.41 %) та CD61 (83.79 % проти 98.62 % у контрольній групі). Також встановлено, що наявність лихоманки, сепсису, лейкоцитозу або уремії корелює з більш вираженою дисфункцією тромбоцитів.

Патогенез, діагностика та терапевтичні підходи при ДВЗ-синдромі у пацієнтів з ГМЛ. У патогенезі геморагічного синдрому при гострій мієлоїдній лейкемії ДВЗ-синдром обумовлений гіперактивацією як коагуляційного, так і фібринолітичного каскадів унаслідок вивільнення бластами тканинного фактора (ТФ) і прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β), а також ушкодженням ендотелію. У пацієнтів з ГМЛ із гіперлейкоцитозом ($> 100 \times 10^9/\text{л}$) може розвиватися лейкостаз, який спричиняє механічну обструкцію судин, підвищену експресію адгезивних молекул (Е-/Р-селектин, ICAM-1) та матриксних металопротеїназ,

що призводить до мікрогеморагій. Частота ДВЗ-синдрому при не-промієлоцитарному ГМЛ становить 8,5—25 % і зазвичай характеризується переважно тромботичним фенотипом. Водночас при поєднанні з вираженою тромбоцитопенією підвищується ризик кровотеч. Для ДВЗ-синдрому з геморагічним фенотипом типові зниження рівня інгібіторів фібринолізу та посилення фібринолітичної активності внаслідок підвищеної експресії анексину II на поверхні бластних клітин.

Згідно з оновленими критеріями ISTH (2025), діагностика явного (*overt*) ДВЗ-синдрому ґрунтується на системі балів: кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ – 2 бали, $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ – 1 бал; подовження протромбінового часу (ПЧ) ≥ 6 с – 2 бали, на 3–6 с – 1 бал; рівень фібриногену $< 1,0$ г/л – 1 бал; продукти розпаду фібрину або D-димер > 7 -кратного верхнього нормального рівня – 3 бали, $> 3\text{--}7$ -кратного верхнього нормального рівня – 2 бали. Сумарний показник ≥ 5 балів свідчить про явний ДВЗ-синдром. Оцінювання необхідно проводити повторно, відстежуючи динаміку лабораторних параметрів для своєчасного виявлення прогресування або поліпшення стану. Зниження кількості тромбоцитів, фібриногену, поступове подовження ПЧ/міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), підвищення D-димеру можуть вказувати на розвиток або прогресування ДВЗ. При цьому важливо враховувати інші можливі причини подібних змін – печінкову недостатність, дефіцит вітаміну К, сепсис, травму чи застосування антикоагулянтів [9, 10].

За наявності порушень системної коагуляції (підозра або підтвердження ДВЗ, значне подовження ПЧ/МНВ) необхідна негайна корекція коагулопатії. Відповідно до сучасних консенсусних рекомендацій, терапія передбачає трансфузії тромбоцитів, замісне введення свіжозамороженої плазми або концентрату протромбінового комплексу [11], а також кріопреципітату чи концентрату фібриногену при його рівні $< 1,0$ г/л. У вибраних випадках може розглядатися замісна терапія антитромбіном відповідно до локальних протоколів [12, 13]. У пацієнтів із ГМЛ високого ризику та коагулопатією,

пов'язаною з ДВЗ, рекомендується підтримувати рівень тромбоцитів $> 20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ за відсутності кровотеч і $> 50 \times 10^9/\text{л}$ – у пацієнтів із активними або високоризиковими кровотечами [14]. Усі коригувальні заходи мають поєднуватися з інтенсивною терапією основного захворювання, оскільки усунення причини є ключовим фактором контролю ДВЗ-синдрому. Межові рівні тромбоцитів у хворих на ГМЛ можуть бути індивідуальними, з огляду на багатофакторний вплив – дисфункцію кісткового мозку, міелосупресію після хіміотерапії, інфекційні ускладнення, сепсис і супутні порушення коагуляції.

Молекулярно-генетичні фактори ризику геморагічних ускладнень при ГМЛ. Транслокація гена *KMT2A* (*MLL*) у blastax мієлоїдного походження є молекулярним предиктором геморагічних ускладнень і ДВЗ-синдрому при гострому мієлоїдному лейкозі. Вона асоціюється з хіміорезистентністю та підвищеною ранньою летальністю (до 15 % проти 7 % у пацієнтів з нормальним каріотипом), а також зі зростанням частоти як великих кровотеч ($p = 0.005$), так і геморагічного синдрому в загальному ($p = 0.001$). Реаранжування *KMT2A* у бластних клітинах призводить до утворення химерних білків, що активують онкогенні шляхи *HOXA* та *MEIS1*, створюючи прокоагулянтне мікросередовище. Лейкозні клітини підвищують експресію тканинного фактора, продукують прокоагулянтні мікроезерикули й стимулюють цитокінову активацію ендотелію. Одночасно активуються фібринолітичні шляхи через тканинний та урокіназний активатор плазміногену (tPA і uPA відповідно), анексин II, що спричиняє комбінацію мікротромбозів і гіперфібринолізу, клінічно проявляючись тяжким геморагічним синдромом [15, 16].

Наймасштабнішим дослідженням, присвяченим аналізу геморагічних ускладнень у пацієнтів із ГМЛ, асоційованим із транслокацією гена *KMT2A*, є ретроспективний аналіз Nguyen et al. [17]. До нього було включено 172 пацієнти з *KMT2A*-позитивним ГМЛ та 522 пацієнти з нормальним каріотипом. У пацієнтів з транслокацією частіше спостерігали лейкоцитоз $> 100 \times 10^9/\text{л}$ (28 % проти 15 %, $p < 0.001$) та підвищену експресію CD56 (45 % проти 22 %, $p < 0.001$).

$p < 0.001$), що асоціювалося з розвитком коагулопатії. Незважаючи на стандартну профілактику кровотеч (трансфузії при $<10 \times 10^9/\text{л}$), вони потребували більше тромбоцитарних доз (12 проти 7, $p < 0.001$). Будь-які кровотечі протягом 60 днів після початку індукції ремісії спостерігали у 65 % пацієнтів з *KMT2A* проти 32 % у пацієнтів з нормальним каріотипом (HR 2.8, $p < 0.001$); великі (кровотечі в критичних органах, падіння гемоглобіну ≥ 20 г/л або трансфузія ≥ 2 доз еритроцитарної маси) – 23 % проти 6 % (HR 6.22, $p = 0.005$); повторні – 19 % проти 5 % (HR 4.1, $p < 0.001$); дифузна альвеолярна кровотеча – 42 % проти 18 % (HR 3.2, $p = 0.05$); внутрішньочерепні – 15 % проти 11 % (HR 1.5, $p = 0.7$); шлунково-кишкові – 12 % проти 8 % (HR 1.8, $p = 0.04$). Кумулятивна частота великих кровотеч сягала 25 % проти 7 % ($p < 0.001$), а медіана часу до події становила 14 проти 28 днів ($p = 0.002$). ДВЗ-синдром діагностувався частіше у пацієнтів з *KMT2A* (38 % проти 32 %, $p = 0.2$) та часто передував смерті (93 % проти 54 %, $p = 0.03$), корелюючи з летальними кровотечами ($r = 0.68$, $p < 0.001$). Редакційні коментарі [18] підкреслюють, що швидке прогресування ДВЗ-синдрому у цій підгрупі ускладнює профілактику. Перспективними напрямками є використання низькомолекулярного менін-інгібітора ревуменібу та застосування тромбоеластографії для моніторингу коагуляційного статусу. Рання ідентифікація транслокації *KMT2A* має бути обов'язковим етапом діагностики для персоналізованого контролю геморагічного ризику.

Дані щодо інших каріотипів менш переконливі: хоча мутації *FLT3-ITD*, *NPM1*, *PTPN11*, *TP53* та *IKZF1* пов'язані з гіршим прогнозом і можливими екстрамедулярними проявами, достовірних доказів їхньої ролі у збільшенні ризику тяжких кровотеч наразі немає [19].

Екстрамедулярні прояви як чинник геморагічного синдрому. Екстрамедулярні прояви ГМЛ можуть зумовлювати розвиток кровотеч через декілька взаємопов'язаних механізмів: інфільтрація бластних клітин у тканини та органи (шкіру, слизові оболонки, ясна, лімфатичні вузли, печінку, селезінку,

центральною нервовою системою чи серозні оболонки) пошкоджує судинну стінку, підвищуючи її ламкість і ризик розриву; ураження слизових оболонок (наприклад, ясен або шлунково-кишкового тракту) супроводжується запаленням, ерозіями та виразкуванням, що сприяє локальним кровотечам. При гранулоцитарних саркомах механічний тиск пухлинної маси порушує мікроциркуляцію, тоді як масивна інфільтрація печінки або селезінки призводить до портальної гіпертензії, гіперспленізму та поглиблення тромбоцитопенії. Ураження центральної нервової системи або орбітальних структур може зумовлювати внутрішньочерепні чи ретинальні крововиливи. Ці патологічні процеси часто поєднуються з уже наявними порушеннями гемостазу, такими як тромбоцитопенія або ДВЗ-синдром, що підвищує імовірність і тяжкість кровотеч [20, 21, 22].

Клініко-лабораторна стратифікація ризику тяжких кровотеч у ГМЛ.

За даними дослідження Versluis J et al [1], метою якого було визначити частоту та фактори ризику кровотечі 4-го ступеня, події оцінювали ретроспективно між 14-м та 60-м днем після початку індукційної терапії. Кровотечі класифікували за шкалою ВООЗ, де 4-й ступінь відповідає фатальним або небезпечним для життя кровотечам, а також ретинальним із порушенням зору чи ураженням ЦНС. Потенційні предиктори враховувалися до початку лікування або до моменту розвитку кровотечі.

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу з урахуванням конкуруючих ризиків (первинна кінцева точка – кровотеча 4-го ступеня) автори ідентифікували прогностичні фактори в когорті розробки моделі ($n = 341$), які згодом перевірили на незалежній когорті валідації ($n = 143$). Частота кровотеч 4-го ступеня становила 5,9 % у першій когорті та 9,8 % – у валідаційній. Кумулятивна частота подій на 60-й день була достовірно вищою серед пацієнтів із високим ризиком, ніж із низьким (когорта розробки: 31 ± 7 % проти 2 ± 1 %, $p < 0,001$; когорта валідації: 25 ± 9 % проти 7 ± 2 %, $p = 0,008$). В обох когортах високий ризик кровотеч асоціювався переважно з розвитком ДВЗ-синдрому та

проліферативним перебігом ГМЛ. Пацієнти високого ризику мали суттєво вищі рівні лейкоцитів (когорта розробки: $18,3$ проти $5,8 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$; когорта валідації: $40,4$ проти $6,6 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$) та лактатдегідрогенази (752 проти 312 Од/л, $p < 0,001$ і 2130 проти 833 Од/л відповідно, $p < 0,001$). Натомість соматичні мутації, типові для проліферативних форм ГМЛ (*FLT3*, *NPM1*, *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, *CBL*), не мали статистично значущого зв'язку з кровотечею 4-го ступеня. Також не виявлено асоціації з цитогенетичним ризиком за класифікацією European LeukemiaNet, віком або статтю пацієнтів. До незалежних предикторів кровотечі 4-го ступеня увійшли: МНВ від $1,3$ до $1,5$ (1 бал), МНВ $> 1,5$ (2 бали) та кількість тромбоцитів $\leq 40 \times 10^9/\text{л}$ (1 бал), визначені на початку індукційної терапії або на момент кровотечі, якщо вона виникла до індукційної терапії.

У ретроспективному аналізі, присвяченому внутрішньочерепним кровотечам (ВЧК) у пацієнтів із новодіагнованим не-промієлоцитарним ГМЛ, встановлено, що жіноча стать, виражена тромбоцитопенія та знижений рівень фібриногену при госпіталізації були незалежними факторами ризику ВЧК. Загальна частота становила 4% (17 із 423 пацієнтів), із яких 24% випадків призвели до летального наслідку, попри проведення трансфузій тромбоцитів. Результати дослідження свідчать, що тяжка тромбоцитопенія на момент діагностики ГМЛ є предиктором подальших внутрішньочерепних крововиливів, незалежно від рівня лейкоцитів, принаймні серед пацієнтів, які отримують індукційну хіміотерапію [23].

Геморагічний синдром при гострому промієлоцитарному лейкозі. ГПЛ виникає внаслідок транслокації гена рецептора ретиноївої кислоти альфа (*RAR α*) на хромосомі 17, найчастіше з геном промієлоцитарного лейкозу (*PML*) на хромосомі 15. Унаслідок цього формується злитий транскрипт *PML::RARA*, який зумовлює блок диференціювання та клональну проліферацію промієлоцитів. Геморагічний синдром є одним із найтяжчих ускладнень ГПЛ, що суттєво впливає на прогноз та ранню летальність. Його патогенез

пов'язаний із комплексною коагулопатією, яка поєднує ДВЗ-синдром, гіперфібриноліз та тромбоцитопенію. Сукупна дія цих механізмів створює високий ризик кровотеч, зокрема внутрішньочерепних, які є основною причиною ранньої смерті при ГПЛ. Водночас відзначається підвищена схильність до тромбоутворення, що ускладнює клінічне ведення даних пацієнтів [24].

У фізіологічних умовах після ушкодження судинної стінки відбувається вивільнення тканинного фактора (TF), який активує фактор VII. Активований фактор VII (VIIa) у невеликих кількостях ініціює активацію фактора X, який у свою чергу активує фактор V. Комплекс Xa–Va каталізує перетворення протромбіну (II) на тромбін (IIa). На цьому етапі формується лише невелика кількість тромбіну, недостатня для стабільного утворення фібринового згустку, але достатня для активації тромбоцитів і посилення каскаду коагуляції через активацію факторів VIII, X і V. Це спричиняє генерацію більшої кількості IIa на поверхні активованих тромбоцитів, що забезпечує розщеплення фібриногену на фібрин і стабілізацію тромбу. При нормальному гемостазі утворення згустку обмежується ділянкою пошкодженого ендотелію завдяки антикоагуляційним механізмам: експресії тромбомодуліну, що зв'язує та інактивує IIa, та ендотеліального рецептора протеїну С (зв'язує та активує протеїн С, який разом з протеїном S інактивує IIa, Va та VIIa) в ендотеліальних клітинах; а також дії антитромбіну III, що зв'язує та інактивує IIa та фактор Xa. Додатково активація фібринолітичного шляху сприяє перетворенню плазміногену на плазмін, що забезпечує розщеплення фібрину та розсмоктування згустку після завершення гемостазу.

У пацієнтів із ГПЛ порушується регуляція коагуляційних шляхів. Промієлоцити при ГПЛ експресують надмірну кількість TF, продукують забагато цитокінів (IL1 β , TNF α) та так званих пухлинних прокоагулянтів, що призводить до надмірного утворення IIa та розвитку споживчої коагулопатії. Крім того, промієлоцити при ГПЛ експресують високі рівні анексину II,

рецептора та активатора tPA/uPA, що призводить до неконтрольованого утворення плазміну та, як наслідок, гіперфібринолізу, що суттєво підвищує ризик кровотеч. Додатковим фактором є тромбоцитопенія, зумовлена пригніченням мегакаріоцитопоезу бластними клітинами або цитотоксичною дією хіміотерапії, що ще більше підсилює геморагічний ризик [24].

Геморагічні події при ГПЛ мають характерну клінічну картину. Найчастішою причиною летальних кровотеч є внутрішньочерепні крововиливи. Згідно зі Шведським реєстром ГПЛ (1997–2013 рр.), серед 22 випадків ранньої смерті від кровотеч 21 був спричинений внутрішньочерепним крововиливом [25]. У звіті групи PETHEMA, що включав пацієнтів, які отримували третиноїн (all-trans retinoic acid, ATRA) у поєднанні з ідарубіцином, 37 із 66 випадків смерті під час індукції були пов'язані з кровотечами, з яких 24 – внутрішньочерепні, а 12 – внутрішньолегеневі. Хоча більшість летальних кровотеч траплялася протягом перших 10 днів лікування, окремі фатальні епізоди спостерігалися до 23-го дня індукції [26].

Традиційна хіміотерапія, зокрема з використанням антрациклінів, може поглиблювати коагулопатію та збільшувати ризик геморагічного синдрому. Натомість схеми лікування без антрациклінів, які поєднують триоксид миш'яку (arsenic trioxide, ATO) та ATRA, продемонстрували нижчу частоту ранньої смертності та тяжкої тромбоцитопенії, а також зменшення летальності внаслідок кровотеч [27, 28]. Слід зазначити, що ATRA вже протягом кількох годин після початку терапії знижує експресію анексину II та ТФ промієлоцитами, що пригнічує гіперфібриноліз і нормалізації коагуляційного балансу [29]. Цей ефект є патофізіологічним обґрунтуванням негайного призначення ATRA при перших підозрах на ГПЛ [30, 31], оскільки препарат сприяє диференціації лейкемічних клітин та швидкому зменшенню коагулопатії. Стандартна підтримуюча терапія для профілактики геморагічних ускладнень ГПЛ включає трансфузії тромбоцитів для досягнення рівня $> 30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, кріопреципітат для підтримання рівня фібриногену $> 1\text{--}1,5 \text{ г/л}$ та

свіжозаморожену плазму для підтримання МНВ < 1,5 [30]. Подібні рекомендації наведені також у дослідженні Lo-Coco et al., що підтвердило ефективність комбінованої терапії ATRA/АТО у зниженні ризику фатальних кровотеч [27].

Загальні стратегії профілактики та лікування. Стратегії профілактики та лікування геморагічного синдрому при ГМЛ мають бути мультикомпонентними й орієнтованими на корекцію як системних (тромбоцитопенія, ДВЗ-синдром, гіпофібриногенемія), так і локальних чинників кровотеч, а також на лікування основного захворювання [14]. Базовим підходом є трансфузійна підтримка: у більшості клінічних настанов для стаціонарних пацієнтів із гемобластозами профілактичне переливання тромбоцитів рекомендується при їх рівні < $10 \times 10^9/\text{л}$. У разі лихоманки, активної інфекції, перед інвазивними процедурами або за наявності кровотечі доцільним є підвищення порогового рівня до $20\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, залежно від клінічної ситуації. Ці підходи ґрунтуються на проспективних і систематичних дослідженнях, які показали, що використання нижчого порогу не збільшує частоти тяжких кровотеч у стабільних пацієнтів, водночас зменшуючи потребу в компонентах крові [32]. Через часті трансфузії у хворих на лейкемію рефрактерність до тромбоцитів є поширеною проблемою. Вона визначається як недостатнє підвищення рівня тромбоцитів після переливання. У понад 80 % випадків причина має неімунний характер — підвищене споживання тромбоцитів (спленомегалія, кровотеча, інфекція, лихоманка, ДВЗ-синдром, медикаментозні впливи) [33]. Імунні чинники, переважно алоімунізація до антигенів HLA, становлять меншу, але клінічно значущу частку випадків. Для пацієнтів з рефрактерністю до трансфузій оптимальною може бути терапевтична стратегія переливань, тобто введення тромбоцитів лише при кровотечах або перед хірургічними втручаннями. Ефективність альтернативних підходів — безперервних інфузій тромбоцитів, введення імуноглобулінів чи плазмообміну — залишається непідтвердженою.

Серед пацієнтів, у яких клінічні чинники не пояснюють рефрактерність, основною імунологічною причиною є алоімунізація до антигенів лейкоцитів людини (HLA). Її формування зазвичай зумовлене попередніми вагітностями, гемотрансфузіями або трансплантаціями органів. Результати дослідження TRAP показали, що лейкоредукція компонентів крові значно знижує частоту алоімунізації та рефрактерності у пацієнтів з ГМЛ, які отримують індукційну хіміотерапію. У разі підтвердженої HLA-алоімунізації використовують три основні підходи до підбору донорських тромбоцитів: перехресне тестування тромбоцитів (інкубація сироватки пацієнта з тромбоцитами донора для оцінки їхньої сумісності) [34], HLA-типування (підбір донорів із сумісністю за антигенами HLA-A та HLA-B класу I) [35], стратегія уникнення HLA (відбір тромбоцитарних концентратів без антигенів, до яких у пацієнта наявні специфічні алоантитіла) [36].

Застосування антифібринолітиків, зокрема транексамової кислоти, наразі досліджується у низці рандомізованих контрольованих випробувань серед пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями [14]. Результати залишаються суперечливими: якщо ранні дослідження та метааналізи свідчили про можливу користь у певних клінічних ситуаціях, то новіші випробування за участю пацієнтів із хіміотерапією-індукованою тромбоцитопенією не продемонстрували достовірного зниження частоти клінічно значущих кровотеч чи потреби у трансфузіях. Отже, **рутинне застосування транексамової кислоти** у всіх пацієнтів з ГМЛ не рекомендується. Її можна розглядати індивідуально – у разі вираженого гіперфібринолізу або локальних тяжких кровотеч – із урахуванням ризику тромботичних ускладнень, оскільки окремі дослідження вказують на підвищення ризику тромбозів без зменшення геморагічних подій [37]. Відповідно до рекомендацій NCCN, транексамова кислота може бути використана у пацієнтів, які відмовляються від трансфузій, за рівня тромбоцитів $< 30 \times 10^9/\text{л}$ [38].

Окремі клінічні центри повідомляли про використання рекомбінантного фактора VIIa при внутрішньочерепних кровотечах [39] та рекомбінантного тромбомодуліну [40], однак дані про їхню ефективність обмежені через невеликі вибірки пацієнтів.

Висновки

1. Геморагічний синдром залишається одним із провідних чинників ранньої смертності при гострому мієлоїдному лейкозі (ГМЛ), особливо протягом перших 60 днів терапії. Його патогенез зумовлений поєднанням тяжкої тромбоцитопенії (зокрема IV ступеня за Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0), дисфункції тромбоцитів, ДВЗ-синдрому та впливу молекулярно-генетичних аномалій, таких як реаранжування гена *KMT2A*. Сукупна дія цих факторів зумовлює високий ризик кровотеч, переважно у перші тижні після встановлення діагнозу та під час індукційної хіміотерапії, коли частота тяжких геморагічних подій може досягати 10–15 %.
2. Сучасна стратегія ведення пацієнтів із ГМЛ передбачає інтеграцію молекулярної діагностики та моніторингу мінімальної залишкової хвороби з метою індивідуалізації терапії та мінімізації геморагічних ризиків. Перспективним напрямом є застосування тромбоеластографії для комплексної оцінки коагуляційного статусу.
3. Алгоритм дій при активній кровотечі має включати швидку оцінку гемодинаміки, невідкладну корекцію тромбоцитопенії (термінове переливання тромбоцитарних концентратів), замісну терапію факторами згортання, контроль джерела кровотечі (ендоскопічні або хірургічні втручання за показаннями) та тісну взаємодію з фахівцями інтенсивної терапії. При внутрішньочерепних або ретинальних крововиливах рішення щодо інвазивного втручання приймається мультидисциплінарно з урахуванням прогнозу лейкемії та поточного гематологічного статусу.

4. Для визначення інтенсивності моніторингу та вибору терапевтичної тактики необхідна стратифікація ризику геморагічного синдрому. До ключових параметрів належать показники шкали ISTH для ДВЗ-синдрому, рівень фібриногену, протромбіновий час (ПЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), ступінь тромбоцитопенії, цитогенетичні та молекулярні маркери, а також клінічні прояви й екстрамедулярні ураження. Пацієнти з високим ризиком потребують більш інтенсивної трансфузійної підтримки та частішого лабораторного контролю.

5. Профілактика та лікування геморагічних ускладнень повинні бути інтегрованими з онкогематологічною стратегією. Швидкий початок специфічної терапії ГМЛ – наприклад, застосування АТРА/АТО при гострій промієлоцитарній лейкемії (ГПЛ) – дозволяє швидко знизити активність коагулопатії. В інших підтипах ГМЛ доцільно оптимізувати терміни індукційної терапії та враховувати потенційний вплив таргетних агентів на гемостаз. Необхідною складовою сучасного менеджменту є стандартизовані протоколи трансфузійної підтримки, щоденний моніторинг кількості тромбоцитів і основних показників коагулограми протягом індукційної терапії, а також координація рішень у межах мультидисциплінарної команди [12]. Індивідуалізована стратифікація ризику кровотеч із урахуванням лабораторних, клінічних та молекулярних параметрів дозволяє оптимізувати профілактику та лікування, що в комплексі сприяє зниженню частоти тяжких геморагічних ускладнень і покращенню загального прогнозу пацієнтів із гострим мієлоїдним лейкозом.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Versluis J, Pandey M, Flamand Y, Haydu JE, Belizaire R, Faber M, et al. Prediction of life-threatening and disabling bleeding in patients with AML receiving intensive induction chemotherapy. *Blood Adv.* 2022 May 10;6(9):2835–46. Available from:

- <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/9/2835/483697/Prediction-of-life-threatening-and-disabling> doi:10.1182/bloodadvances.2021006166
2. Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, Svahn BM, Ringdén O. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of $10 \times 10^9/L$ versus $30 \times 10^9/L$ in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion*. 2005 Jul;45(7):1064–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2005.04157.x> doi:10.1111/j.1537-2995.2005.04157.x
 3. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M, et al.; Study Alliance Leukemia. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet*. 2012 Oct 13;380(9850):1309–16. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60689-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60689-8/abstract) doi:10.1016/S0140-6736(12)60689-8
 4. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L, et al.; TOPPS Investigators. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013 May 9;368(19):1771–80. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1212772> doi:10.1056/NEJMoa1212772
 5. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010 Feb 18;362(7):600–13. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0904084> doi:10.1056/NEJMoa0904084
 6. Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, Schwartz C, Goodman S. Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev*. 2002 Jan;16(1):34–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887796302800050?via%3Dihub> doi:10.1053/tmrv.2002.29403
 7. Just Vinholt P, Højrup Knudsen G, Sperling S, Frederiksen H, Nielsen C. Platelet function tests predict bleeding in patients with acute myeloid leukemia and thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2019 Aug;94(8):891–901. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25512> doi:10.1002/ajh.25512
 8. Bumbea H, Vladareanu AM, Dumitru I, Popov VM, Ciufu C, Nicolescu A, et al. Platelet defects in acute myeloid leukemia—potential for hemorrhagic events. *J Clin Med*. 2021 Dec 26;11(1):118. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/1/118> doi:10.3390/jcm11010118
 9. Iba T, Levy JH, Maier CL, Helms J, Umemura Y, Moore H, et al. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. *J Thromb Haemost*. 2025 Jul;23(7):2356–62. Available from: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(25\)00220-X/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(25)00220-X/fulltext) doi:10.1016/j.jth.2025.03.038
 10. Larsen JB, Aggerbeck MA, Granfeldt A, Schmidt M, Hvas AM, Adelborg K. Disseminated intravascular coagulation diagnosis: positive predictive value of the ISTH score in a Danish population. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021 Dec 9;5(8):e12636. Available from: [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(22\)01492-3/fulltext](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(22)01492-3/fulltext) doi:10.1002/rth2.12636
 11. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation: an international consensus. *Thromb Haemost*. 2016 May;115(5):896–904. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1160/TH15-09-0740> doi:10.1160/TH15-09-0740
 12. Ten Cate H, Leader A. Management of disseminated intravascular coagulation in acute leukemias. *Hamostaseologie*. 2021 Apr;41(2):120–6. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1393-8302> doi:10.1055/a-1393-8302

13. Ikezoe T. Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in haematological malignancies. *Int J Hematol.* 2021 Jan;113(1):34–44. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-020-02992-w> doi:10.1007/s12185-020-02992-w
14. Wang TF, Makar RS, Antic D, Levy JH, Douketis JD, Connors JM, et al. Management of hemostatic complications in acute leukemia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020 Dec;18(12):3174–83. Available from: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)03764-3/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)03764-3/fulltext) doi:10.1111/jth.15074
15. Zehtabcheh S, Soleimani Samarkhazan H, Asadi M, Zabihi M, Parkhideh S, Mohammadi MH. Insights into *KMT2A* rearrangements in acute myeloid leukemia: from molecular characteristics to targeted therapies. *Biomark Res.* 2025 May 13;13(1):73. Available from: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-025-00786-y> doi:10.1186/s40364-025-00786-y
16. Issa GC, Zarka J, Sasaki K, Qiao W, Pak D, Ning J, et al. Predictors of outcomes in adults with acute myeloid leukemia and *KMT2A* rearrangements. *Blood Cancer J.* 2021 Sep 29;11(9):162. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00557-6> doi:10.1038/s41408-021-00557-6
17. Nguyen D, Kantarjian HM, Short NJ, Qiao W, Ning J, Cuglievan B, et al. Early mortality in acute myeloid leukemia with *KMT2A* rearrangement is associated with high risk of bleeding and disseminated intravascular coagulation. *Cancer.* 2023 Jun 15;129(12):1856–65. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34728> doi:10.1002/cncr.34728
18. Venugopal S, Taylor J. Trying to outRun-DIC in *KMT2Ar* AML: it's tricky. *Cancer.* 2023 Jun 15;129(12):1797–9. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34727> doi:10.1002/cncr.34727
19. Eckardt JN, Stölzel F, Kunadt D, Röllig C, Stasik S, Wagenführ L, et al. Molecular profiling and clinical implications of patients with acute myeloid leukemia and extramedullary manifestations. *J Hematol Oncol.* 2022 May 13;15(1):60. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9107142/> doi:10.1186/s13045-022-01267-7
20. Benites BM, Fonseca FP, Miranda-Silva W, Bruno JS, Tucunduva L, Fregnani ER. Myeloid sarcoma in the tongue. *Autops Case Rep.* 2020 May 6;10(2):e2020160. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/33344279> doi:10.4322/acr.2020.160
21. Quispe RA, Aguiar EM, de Oliveira CT, Neves ACX, Santos PSDS. Oral manifestations of leukemia as part of early diagnosis. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022 Jul-Sep;44(3):392–401. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9477758/> doi:10.1016/j.htct.2021.08.006
22. Kundu S, Ewing B, Bower M, Hepburn M. A sudden expansion: acute subdural hematoma from extramedullary acute myeloid leukemia. *Cureus.* 2025 Aug 14;17(8):e90114. Available from: <https://www.cureus.com/articles/393351-a-sudden-expansion-acute-subdural-hematoma-from-extramedullary-acute-myeloid-leukemia#!/> doi:10.7759/cureus.90114
23. Koschade SE, Stratmann JA, Miesbach W, Steffen B, Serve H, Finkelmeier F, et al. Intracranial hemorrhage in newly diagnosed non-promyelocytic acute myeloid leukemia patients admitted for intensive induction chemotherapy. *Eur J Haematol.* 2022 Feb;108(2):125–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13718> doi:10.1111/ejh.13718
24. Hambley BC, Tomuleasa C, Ghiaur G. Coagulopathy in acute promyelocytic leukemia: can we go beyond supportive care? *Front Med (Lausanne).* 2021 Aug 17;8:722614. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.722614/full> doi:10.3389/fmed.2021.722614
25. Lehmann S, Deneberg S, Antunovic P, Rangert-Derolf Å, Garelius H, Lazarevic V, et al. Early death rates remain high in high-risk APL: update from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997–2013. *Leukemia.* 2017 Jun;31(6):1457–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/leu201771> doi:10.1038/leu.2017.71
26. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia

- treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008 Apr 1;111(7):3395–402. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/111/7/3395/25102> doi:10.1182/blood-2007-07-100669
27. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group; Study Alliance Leukemia. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):111–21. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1300874> doi:10.1056/NEJMoa1300874
28. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al; UK National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukaemia Working Group. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1295–305. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00193-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00193-X/fulltext) doi:10.1016/S1470-2045(15)00193-X
29. Tallman MS, Lefèbvre P, Baine RM, Shoji M, Cohen I, Green D, et al. Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Thromb Haemost*. 2004 Aug;2(8):1341–50. Available from: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)18185-7/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)18185-7/fulltext) doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00787.x
30. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019 Apr 11;133(15):1630–43. Available from: <https://europemc.org/article/MED/30803991> doi:10.1182/blood-2019-01-894980
31. Ghiaur A, Doran C, Gaman MA, Ionescu B, Tatic A, Cirstea M, et al. Acute promyelocytic leukemia: review of complications related to all-trans retinoic acid and arsenic trioxide therapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Mar 15;16(6):1160. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/6/1160> doi:10.3390/cancers16061160
32. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, Hopewell S, Trivella M, Murphy MF. Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 18;2015(11):CD010983. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4717525/> doi:10.1002/14651858.CD010983.pub2
33. Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao KJ, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*. 2005 May 15;105(10):4106–14. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/105/10/4106/19933> doi:10.1182/blood-2003-08-2724
34. Vassallo RR, Fung M, Rebulla P, Duquesnoy R, Saw CL, Slichter SJ, et al; International Collaboration for Guideline Development, Implementation and Evaluation for Transfusion Therapies. Utility of cross-matched platelet transfusions in patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. *Transfusion*. 2014 Apr;54(4):1180–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.12395> doi:10.1111/trf.12395
35. Pavenski K, Rebulla P, Duquesnoy R, Saw CL, Slichter SJ, et al; International Collaboration for Guideline Development, Implementation and Evaluation for Transfusion Therapies (ICTMG) Collaborators. Efficacy of HLA-matched platelet transfusions for patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. *Transfusion*. 2013 Oct;53(10):2230–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.12175> doi:10.1111/trf.12175
36. Petz LD, Garratty G, Calhoun L, Clark BD, Terasaki PI, Gresens C, et al. Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion*. 2000 Dec;40(12):1446–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1537-2995.2000.40121446.x> doi:10.1046/j.1537-2995.2000.40121446.x

37. Estcourt LJ, McQuilten Z, Powter G, Dyer C, Curnow E, Wood EM, et al; TREATT Trial Collaboration (provisional). The TREATT Trial (TRial to EvaluAte Tranexamic acid therapy in Thrombocytopenia): safety and efficacy of tranexamic acid in patients with haematological malignancies with severe thrombocytopenia: study protocol for a double-blind randomised controlled trial. *Trials*. 2019 Oct 15;20(1):592. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6792262/> doi:10.1186/s13063-019-3663-2
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Myeloid Leukemia (Version 3.2025). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
39. Nosari A, Caimi TM, Zilioli V, Molteni A, Mancini V, Morra E. Cerebral hemorrhage treated with NovoSeven in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jan;53(1):160–1. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2011.605189> doi:10.3109/10428194.2011.605189
40. Ookura M, Hosono N, Tasaki T, Oiwa K, Fujita K, Ito K, et al. Successful treatment of disseminated intravascular coagulation by recombinant human soluble thrombomodulin in patients with acute myeloid leukemia. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(44):e12981. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/30383650> doi:10.1097/MD.00000000000012981

Стаття надійшла 28.09.2025 р.

Контакти: Надія Горяїнова goryainovan@gmail.com