

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ

HEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA YOUNGER 60 YEARS AND THEIR PREDICTION BY HEMOSTASIS INDICATORS

V. Semelev
V. Tyrenko
A. Yurkin
L. Tarakanova
V. Nikitin
I. Sukhina
E. Egorova
S. Voloshin
O. Uspenskaya
E. Karyagina

Summary. Patients with acute myeloid leukemia younger than 60 years before the onset of antitumor therapy during the phases of primary attack of disease, induction and consolidation showed multidirectional changes in the hemostasis system, manifested in the hypocoagulation and activation of the intravascular coagulation process, reduction in the activity of the anticoagulant system during an increase in the activity of a fibrinolysis, decrease in the number of platelets with an increase in their aggregation function. At the same time, the most significant changes in the hemostatic system were observed at the phases of the primary attack of the disease and the development of relapse. In the process of therapy and achieving remission of the disease, there was a gradual tendency to reduce the severity of changes in the hemostasis system and achieve the level of the control group. In general, the status of hemostasis in most patients with acute myeloid leukemia younger than 60 years before the next stage of therapy allowed for courses of antitumor therapy.

Keywords: acute myeloid leukemia, hemostasis indicators, functional platelet activity.

Семелев Вячеслав Николаевич

*К.м.н., доцент, Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова
vsemelev@yandex.ru*

Тыренко Вадим Витальевич

*Д.м.н., начальник кафедры, Военно-медицинская
академия им. С. М. Кирова
vadim_tyrenko@mail.ru*

Юркин Александр Кимович

*К.м.н., ассистент, Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова
carotis1956@mail.ru*

Тараканова Любовь Александровна

*Врач-гематолог, Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова
dortmund89@mail.ru*

Никитин Владимир Юрьевич

*Д.м.н., заведующий иммунологической лабораторией,
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
vladimiryn@mail.ru*

Сухина Ирина Александровна

*К.м.н., заведующая лабораторией, Военно-
медицинская академия им. С. М. Кирова
kinya2000@mail.ru*

Егорова Елизавета Николаевна

*К.м.н., заведующая лабораторией, Военно-
медицинская академия им. С. М. Кирова
egorovaelisaveta@mail.ru*

Волошин Сергей Владимирович

*К.м.н., руководитель клинического отделения,
Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
servolos@gmail.com*

Успенская Ольга Семеновна

*К.м.н., заведующая отделением, Ленинградская
областная клиническая больница, г. Санкт-Петербург
o.uspenskaya@mail.ru*

Карягина Елена Викторовна

*Заведующая отделением, Городская больница № 15,
г. Санкт-Петербург
rosa07@yandex.ru*

Аннотация. У больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет до начала противоопухолевой терапии на этапах первой атаки заболевания, индукции, консолидации обнаружены разнонаправленные изменения системы гемостаза, проявляющиеся в гипокоагуляции и активации процессов внутрисосудистого свертывания, снижении активности противосвертывающей системы при увеличении активности фибринолиза, а также снижении количества тромбоцитов с увеличением их агрегационной функции. При этом наиболее значимые изменения в системе гемостаза наблюдались на этапах первичной атаки заболевания и развития рецидива.

В процессе проведения терапии и достижения ремиссии заболевания наблюдалась постепенная тенденция к снижению выраженности изменений в системе гемостаза и достижения уровня контрольной группы. В целом состояние гемостаза у большинства больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет перед началом очеред-

ного этапа терапии позволяло проводить курсы противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, показатели гемостаза, функциональная активность тромбоцитов.

Введение

Изменения в системе гемостаза у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) обусловлены различными патофизиологическими факторами, которые взаимодействуя между собой формируют различные клинические варианты нарушений [6].

Наиболее разнообразные нарушения в системе гемостаза у больных ОМЛ наблюдаются на этапах первично-активной фазы заболевания и рецидиве, связаны с течением опухолевого процесса и обусловлены вытеснением нормальных элементов кроветворения из костного мозга. Бластные клетки и продукты их распада сами являются источниками прокоагулянтных, фибринолитических и антифибринолитических факторов [1, 7]. Назначение цитостатиков и присоединение инфекций усугубляют общую картину дисфункции системы гемостаза [2, 9].

Для ОМЛ характерно сочетание нарушений коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Однако, информации о нарушениях свёртывания, ее особенностей на разных стадиях заболевания у больных ОМЛ недостаточно. На сегодняшний день остаются малоизученными вопросы состояния системы гемостаза у больных ОМЛ на этапах верификации диагноза и проведения терапии.

Цель исследования

Исследовать состояние системы гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапах первой атаки заболевания, лечения (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения.

Материалы и методы

В исследование было включено 136 больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет наблюдавшихся с 2010 по 2017 гг. Диагноз ОМЛ устанавливался в соответствии с критериями классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [5, 8].

Всем больным проводилась противоопухолевая терапия в стандартном режиме дозирования, включающая 1–2 цикла индукции, 2–3 цикла высокодозной консоли-

дации. В качестве индукционного цикла использовали стандартный цикл по программе «7 + 3». Консолидация ремиссии проводилась циклами, содержащими цитарабин в «высоких» дозах (2–3 г/м²). Поддерживающая терапия проводилась в варианте 6 циклов по протоколу «5 + 5» с интервалом между циклами 28 дней [3].

Сбор материала проводился перед началом курса противоопухолевой терапии. Для больных были определены следующие временные интервалы проведения исследований показателей гемостаза: этап первой атаки заболевания (ПА3); этап индукции ремиссии (ИР); этап консолидации ремиссии (КР); этап поддерживающей терапии (ПТ); этап 5-летнего наблюдения (5-ЛН); этап рецидива заболевания (РЗ).

Исследование рецепторов GP IIb/IIIa и CD62P на поверхности тромбоцитов выполняли на проточном цитофлуориметре «Cytomics FC500» (Beckman Coulter, США) с применением 4-цветной комбинации моноклональных антител CD61-FITC/CD62P-PE/CD41-PC5/CD45-PC7 той же фирмы. Оценку количества GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов осуществляли по показателю средней интенсивности флуоресценции (MFI) до и после индукции 10 мкм АДФ (Sigma-Aldrich, США). Экспрессия CD62P на поверхности тромбоцитов определялась как доля клеток, меченых CD62P-PE, до и после индукции 10 мкм АДФ [4]. Функциональная активность тромбоцитов исследовалась на оптическом агрегометре AggRam (Helena BioSciences Europe, Великобритания) с помощью индукторов агрегации: АДФ (10 мкм/мл), коллаген (10 мкг/мл), ристоцетин (15 мг/мл). Стандартными лабораторными методами исследовались активность протромбина по Квику, активированное частичное (парциальное) тромбoplastиновое время (АПТВ), тромбиновое время (ТВ), антипротромбина (АТ) III, активность протеина С, активность протеина S, активность плазминогена, концентрация фибриногена, концентрация d-димера, активность фактора VIII, концентрации антигена фактора Виллебранда (ФВ).

Группа контроля (ГК), была сформирована при профилактических осмотрах на базе поликлиники Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и включала 100 человек моложе 60 лет.

Для определения значимости различия между двумя независимыми выборками при непараметрическом рас-

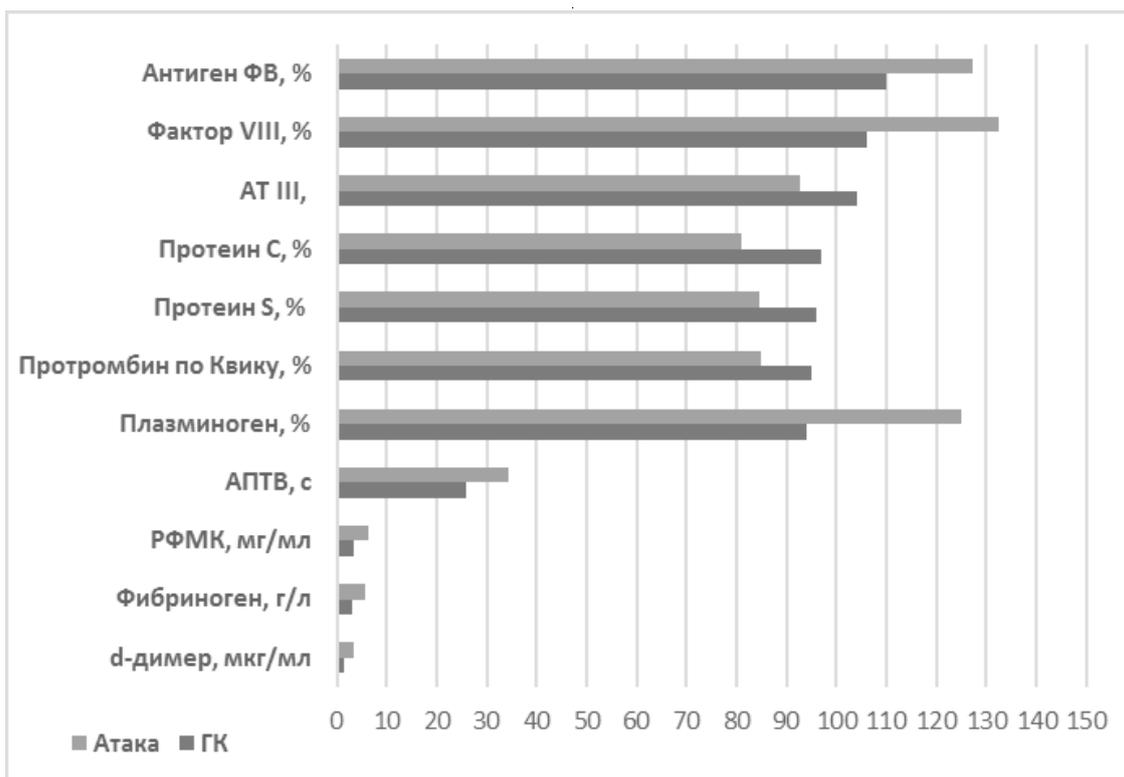


Рис. 1. Показатели плазменного звена гемостаза у больных

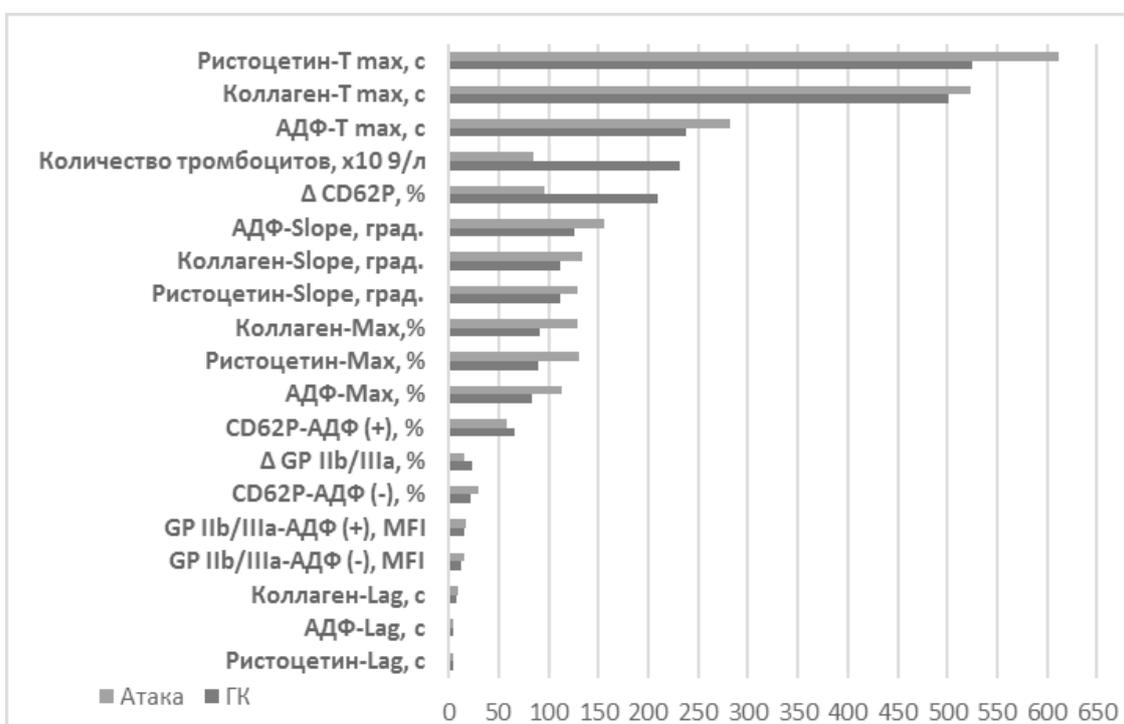


Рис. 2. Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе на этапе первичной атаки и в ГК

пределении применяли U — критерий Манна — Уитни. Различие считалось достоверным при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$).

Введение

При анализе плазменного звена гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе ПА3 были обнаружены признаки гипокоагуляции, заключающиеся в статистически значимом повышении показателей АПТВ на 31,5% и снижении показателя протромбина на 10,7% по сравнению с ГК ($p < 0,05$). Выявлены признаки активации процессов внутрисосудистого свертывания в виде увеличения фибриногена на 81,3%, d-димера на 76% и РФМК на 82,4% при статистически значимом различии по сравнению с ГК ($p < 0,001$). Обнаружено повышение активности фактора VIII на 15,5% и увеличение содержания антигена ФВ на 24,9% по сравнению с ГК ($p < 0,01$), что вероятно было связано с активацией процессов внутрисосудистого свертывания. Отмечено снижение активности противосвертывающей системы, заключающееся в снижении показателей первичных антикоагулянтов протеина С на 16,5% ($p < 0,05$), протеина S на 12,1% ($p < 0,05$) и АТ III на 10,8% ($p < 0,05$) и повышении активности фибринолиза в виде увеличения содержания плазминогена на 32,8% ($p < 0,01$) (рис. 1).

ОМЛ моложе 60 лет на этапе на этапах первичной атаки заболевания и в ГК

У больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе ПА3 наблюдалось снижение количества тромбоцитов по сравнению с ГК в 2,7 раза ($p < 0,001$). При оценке функциональной активности тромбоцитов индуктором АДФ у больных ОМЛ по сравнению с ГК выявлено достоверное увеличение степени максимальной агрегации тромбоцитов (АДФ-Мах,%) на 35,7% ($p < 0,01$), увеличение времени ее достижения (АДФ-Т мах, с) на 18,5% ($p < 0,01$), увеличение угла наклона кривой (АДФ-Slope, град.) на 24,0% ($p < 0,01$), также времени задержки реакции (АДФ-Lag, с) на 31,8% ($p < 0,05$). При индукции коллагеном выявлено статистически значимое увеличение степени максимальной агрегации (Коллаген-Мах,%) на 42,3% ($p < 0,001$), увеличение времени ее достижения (Коллаген-Т мах, с) на 4,4% ($p < 0,05$), увеличение угла наклона кривой (Коллаген-Slope, град.) на 18,9% ($p < 0,01$) и времени задержки реакции (Коллаген-Lag, с) на 25,9% ($p < 0,05$). При индукции ристоцетином наблюдалось статистически значимое увеличение степени максимальной агрегации (Ристоцетин-Мах%) на 45,2% ($p < 0,001$), увеличение времени ее достижения (Ристоцетин-Т мах, с) на 16,3% ($p < 0,01$), увеличение угла наклона кривой (Ристоцетин-Slope, град.) на 15,5% ($p < 0,01$) и времени задержки реакции (Ристоцетин-Lag, с) на 23,8% ($p < 0,05$) (рис. 2).

У больных ОМЛ на этапе ПА3 количество рецепторов GP IIb/IIIa превышало исследуемые показатели ГК как до стимуляции АДФ (GP IIb/IIIa-АДФ (-), MFI) на 15,9% ($p < 0,01$), так и после (GP IIb/IIIa-АДФ (+), MFI) на 11,5% ($p < 0,01$). Процент увеличения количества рецепторов GP IIb/IIIa после стимуляции АДФ (Δ GP IIb/IIIa,%) в группе больных ОМЛ был ниже в 1,5 раза по сравнению с ГК ($p < 0,01$). Количество тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности Р-селектин (CD62P), в подгруппе больных ОМЛ превышало аналогичный показатель в ГК до стимуляции АДФ (CD62P-АДФ (-),%) на 38,3% ($p < 0,01$), а после стимуляции АДФ (CD62P-АДФ (+),%) на 12,4% ($p < 0,01$). Процент увеличения тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD62P, после стимуляции АДФ (Δ CD62P,%) в группе больных ОМЛ был ниже в 2,2 раза по сравнению с ГК ($p < 0,001$) (рис. 2).

У больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе ИР сохранялись признаки гипокоагуляции, заключающиеся в статистически значимом повышении показателей АПТВ на 24,2% и снижении показателя протромбина на 10,2% по сравнению с ГК ($p < 0,05$), а также признаки активации процессов внутрисосудистого свертывания в виде увеличения фибриногена на 62,5%, d-димера на 56% и РФМК на 55,9% при статистически значимом различии по сравнению с ГК ($p < 0,001$). Наряду с этим у больных ОМЛ сохранялись признаки повышения активности фактора VIII на 14,4% ($p < 0,01$) и увеличение содержания антигена ФВ на 12,0% ($p < 0,01$), а так же снижения активности противосвертывающей системы в виде снижения протеина С на 14,3% ($p < 0,05$), протеина S на 13,2% ($p < 0,05$) и АТ III на 7,5% ($p < 0,05$). В то же время было отмечено повышение содержания плазминогена на 25,5% по сравнению с ГК ($p < 0,01$) (рис. 3).

У больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе ИР наблюдалось снижение количества тромбоцитов по сравнению с ГК в 2,3 раза ($p < 0,001$). При оценке функциональной активности тромбоцитов индуктором АДФ у больных ОМЛ по сравнению с ГК было выявлено достоверное увеличение степени максимальной агрегации на 18,1% ($p < 0,01$), увеличение времени ее достижения на 11,4% ($p < 0,01$), увеличение угла наклона кривой на 13,4% ($p < 0,01$) и времени задержки реакции на 13,6% ($p < 0,05$). При индукции коллагеном у больных ОМЛ выявлено статистически значимое увеличение степени максимальной агрегации на 29,6% ($p < 0,01$), увеличение времени ее достижения на 3,8% ($p < 0,05$), увеличение угла наклона кривой на 18,1% ($p < 0,01$) и времени задержки реакции на 12,9% ($p < 0,05$). У больных ОМЛ наблюдалось статистически значимое увеличение степени максимальной агрегации при индукции ристоцетином на 30,8% ($p < 0,001$), увеличение времени ее достижения на 8,7% ($p < 0,05$), увеличение угла наклона кривой на 10,1% ($p < 0,05$) и времени задержки реакции на 19,0% ($p < 0,05$) (рис. 4).

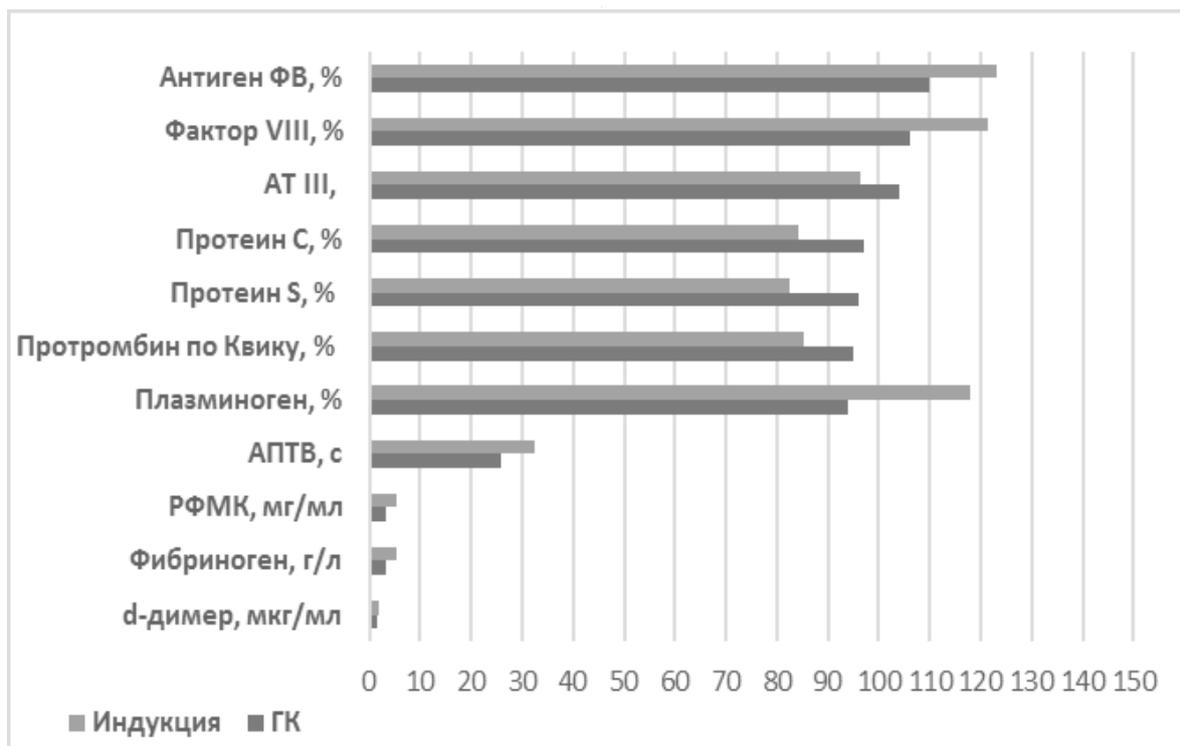


Рис. 3. Показатели плазменного звена гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе индукции и в ГК

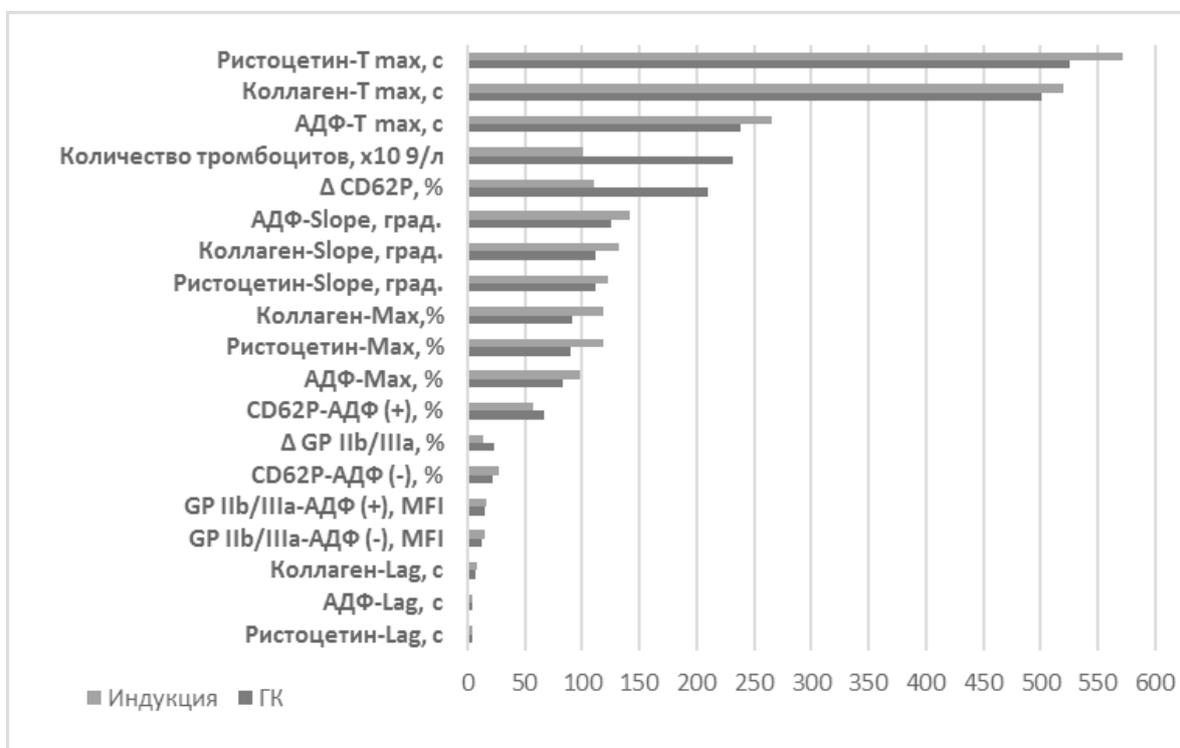


Рис. 4. Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе индукции и в ГК

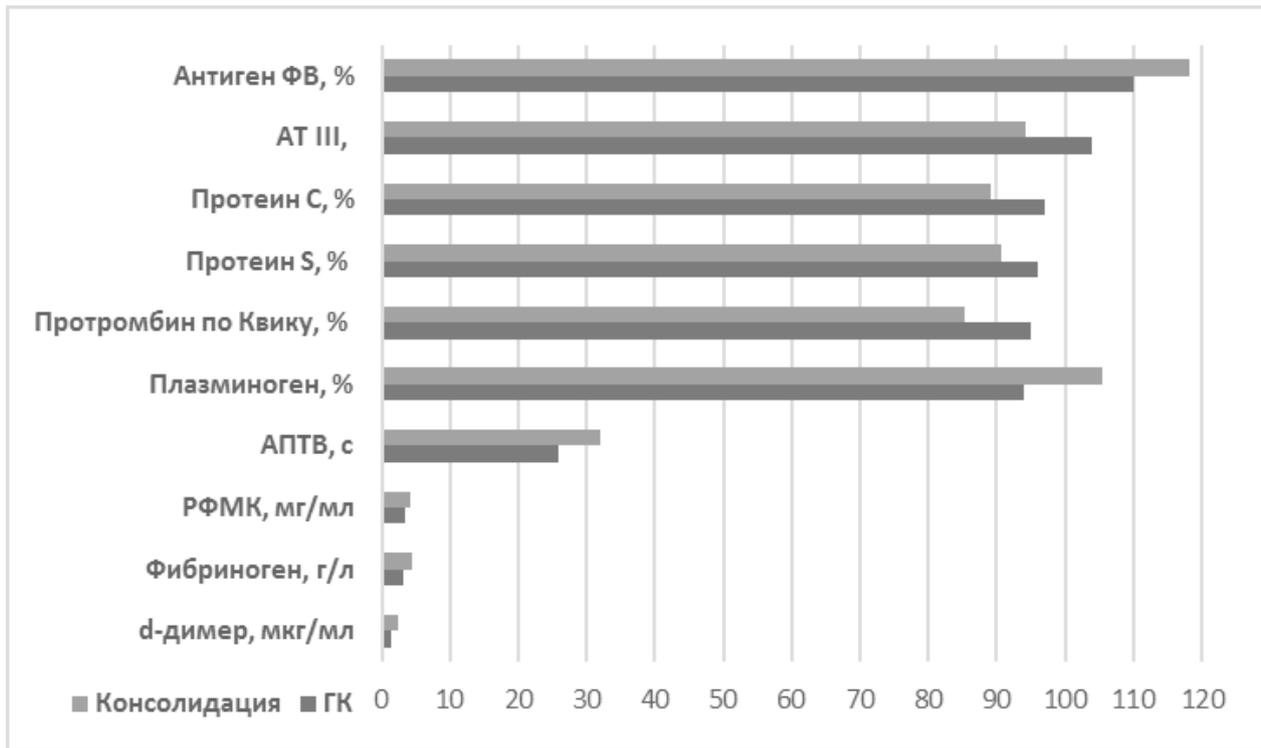


Рис. 5. Показатели плазменного звена гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапах консолидации и в ГК

Количество рецепторов GP IIb/IIIa у больных ОМЛ этапе ИР превышало исследуемые показатели в ГК как до стимуляции АДФ на 15,7%, так и после на 8,3% ($p < 0,01$). При этом процент увеличения количества рецепторов GP IIb/IIIa после стимуляции АДФ у больных ОМЛ был ниже в 1,6 раза по сравнению с ГК ($p < 0,01$). Количестве тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности Р-селектин (CD62P), у больных ОМЛ превышало аналогичный показатель в ГК до стимуляции АДФ на 26,6%, а после стимуляции АДФ на 13,9% ($p < 0,01$). Процент увеличения тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD62P, после стимуляции АДФ у больных ОМЛ был ниже в 1,9 раза по сравнению с ГК ($p < 0,001$) (рис. 4).

При анализе плазменного звена гемостаза у больных на этапе КР по сравнению с ГК наблюдалось повышение показателей АПТВ на 22,7%, снижение показателя протромбина на 10,2% ($p < 0,05$), а также увеличение фибриногена на 40,6% ($p < 0,01$), d-димера на 34,7% ($p < 0,01$) и РФМК на 20,6% ($p < 0,01$). Наряду с этим у больных ОМЛ по сравнению с ГК сохранялись признаки повышения активности фактора VIII на 7,5% ($p < 0,01$) и увеличения содержания антигена ФВ на 7,5% ($p < 0,01$), а так же уменьшения активности противосвертывающей системы в виде снижения протеина С на 8,2% ($p < 0,05$), про-

теина S на 5,6% ($p < 0,05$) и АТ III на 9,4% ($p < 0,05$) при сохранении активности фибринолитического процесса в виде увеличения содержания плазминогена на 12,3% ($p < 0,05$) (рис. 5).

У больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе КР наблюдалось снижение количества тромбоцитов по сравнению с ГК в 2,2 раза ($p < 0,001$). При оценке функциональной активности тромбоцитов индуктором АДФ у больных ОМЛ по сравнению с ГК было выявлено статистически значимое снижение степени максимальной агрегации на 16,9% ($p < 0,05$), сокращение времени ее достижения на 8,6% ($p < 0,05$) и снижение угла наклона кривой на 17,7% ($p < 0,05$). При этом время задержки реакции статистически значимо не различалось от ГК ($p > 0,05$). При индукции коллагеном у больных ОМЛ обнаружено снижение степени максимальной агрегации на 8,2% ($p < 0,05$), сокращение времени ее достижения на 3,8% ($p < 0,05$) и снижение угла наклона кривой на 16,0% ($p < 0,05$), а время задержки реакции статистически значимо не различалось от ГК ($p > 0,05$). При индукции ристоцетином у больных ОМЛ выявлено статистически значимое снижение степени максимальной агрегации на 6,5% ($p < 0,05$), сокращение времени ее достижения на 8,3% ($p < 0,05$), снижение угла наклона кривой на 18,1% ($p < 0,05$) при увеличении времени задержки реакции на 30,3% ($p < 0,05$) (рис. 6).

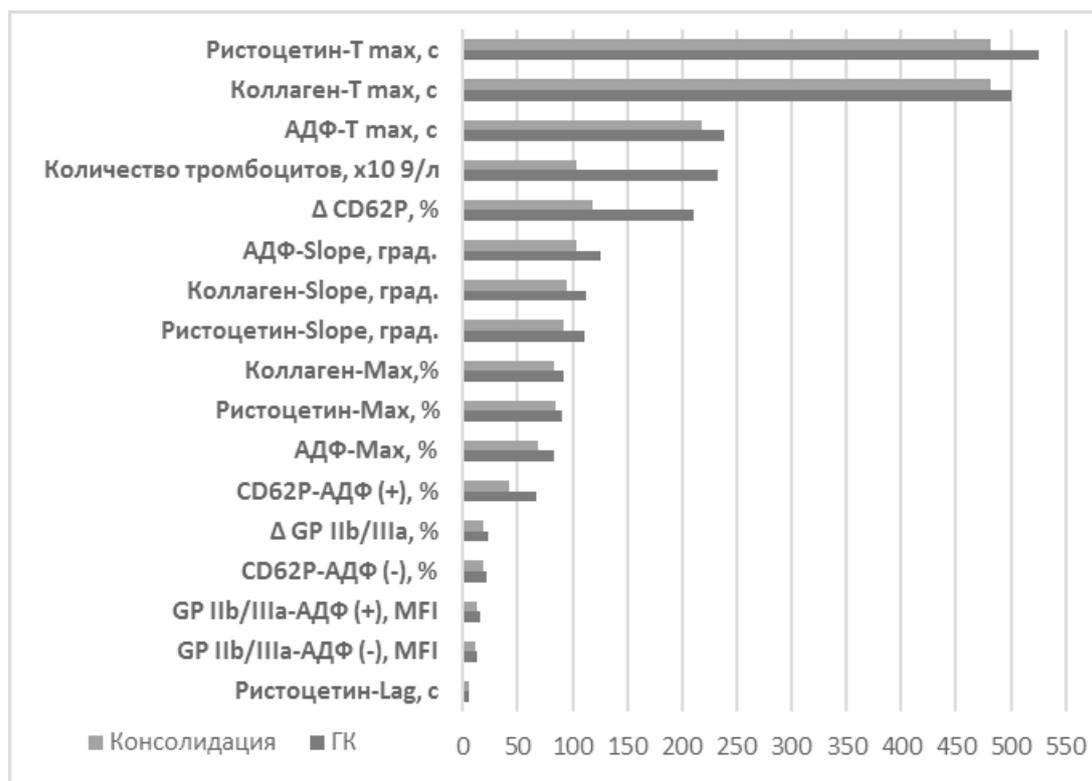


Рис. 6. Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапах консолидации и в ГК

У больных ОМЛ на этапе КР количество рецепторов GP IIb/IIIa было ниже исследуемых показателей в ГК как до стимуляции АДФ на 11,8% ($p < 0,01$), так и после стимуляции АДФ на 15,2% ($p < 0,01$). При этом процент увеличения количества рецепторов GP IIb/IIIa после стимуляции АДФ у больных ОМЛ был в среднем ниже в 1,2 раза по сравнению с ГК ($p < 0,01$). В то же время количестве тромбоцитов экспрессирующих на своей поверхности Р-селектин (CD62P) у больных ОМЛ было ниже как до стимуляции АДФ на 12,0% ($p < 0,01$), так и после стимуляции АДФ на 37,8% ($p < 0,01$). Процент увеличения тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD62P, после стимуляции АДФ после стимуляции АДФ у больных ОМЛ был в среднем ниже в 1,8 раза по сравнению с ГК ($p < 0,01$) (рис. 6).

Анализ плазменного звена гемостаза на этапе проведения курсов ПТ показал, что у больных ОМЛ выявлено статистически значимое по сравнению с ГК повышение показателей АПТВ на 12,7% ($p < 0,05$), снижение показателя протромбина на 9,6% ($p < 0,05$), увеличение фибриногена в на 29,7% ($p < 0,05$), d-димера на 20,0% ($p < 0,05$) и РФМК на 11,8% ($p < 0,05$) и признаки повышения активности фактора VIII на 11,3% ($p < 0,05$) и увеличение содержания антигена ФВ на 6,5% ($p < 0,05$), а также уменьшение активности противосвертывающей систе-

мы в виде снижения протеина С на 7,5% ($p < 0,05$), протеина S на 6,4% ($p < 0,05$) и АТ III на 9,6% ($p < 0,05$) при сохранении активности фибринолитического процесса в виде увеличения содержания плазминогена на 5,7% ($p < 0,05$) (рис. 7).

ОМЛ моложе 60 лет на этапах поддерживающей терапии и в ГК

У больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе ПТ наблюдалось снижение количества тромбоцитов по сравнению с ГК в 2,3 раза ($p < 0,001$). При оценке функциональной активности тромбоцитов индуктором АДФ у больных ОМЛ по сравнению с ГК было выявлено статистически значимое снижение степени максимальной агрегации на 12,0% ($p < 0,05$), сокращение времени ее достижения на 6,3% ($p < 0,05$) и снижение угла наклона кривой на 10,5% ($p < 0,05$). Время задержки реакции в изучаемых подгруппах статистически значимо не различалось от ГК ($p > 0,05$). У больных ОМЛ было выявлено статистически значимое снижение степени максимальной коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов на 8,1% ($p < 0,05$) и сокращение времени ее достижения на 3,5% ($p < 0,05$). При этом угол наклона и время задержки реакции не различалось от ГК ($p > 0,05$). При индукции ристоцетином у больных ОМЛ было выявлено статистически

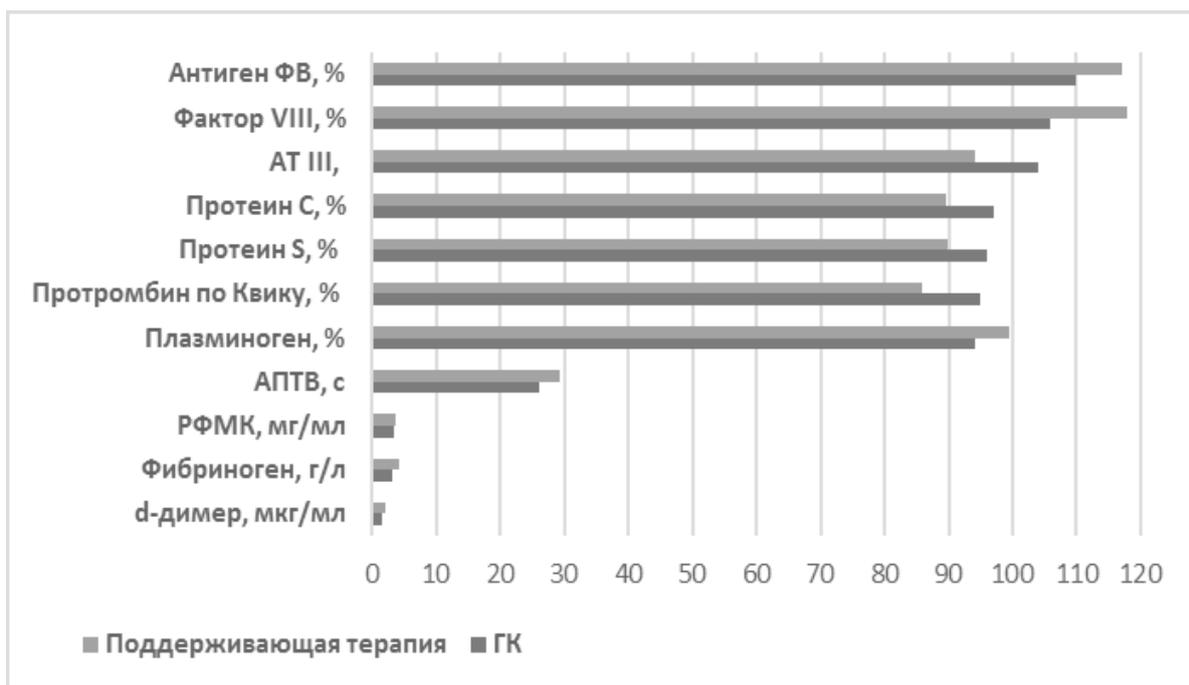


Рис. 7. Показатели плазменного звена гемостаза у больных

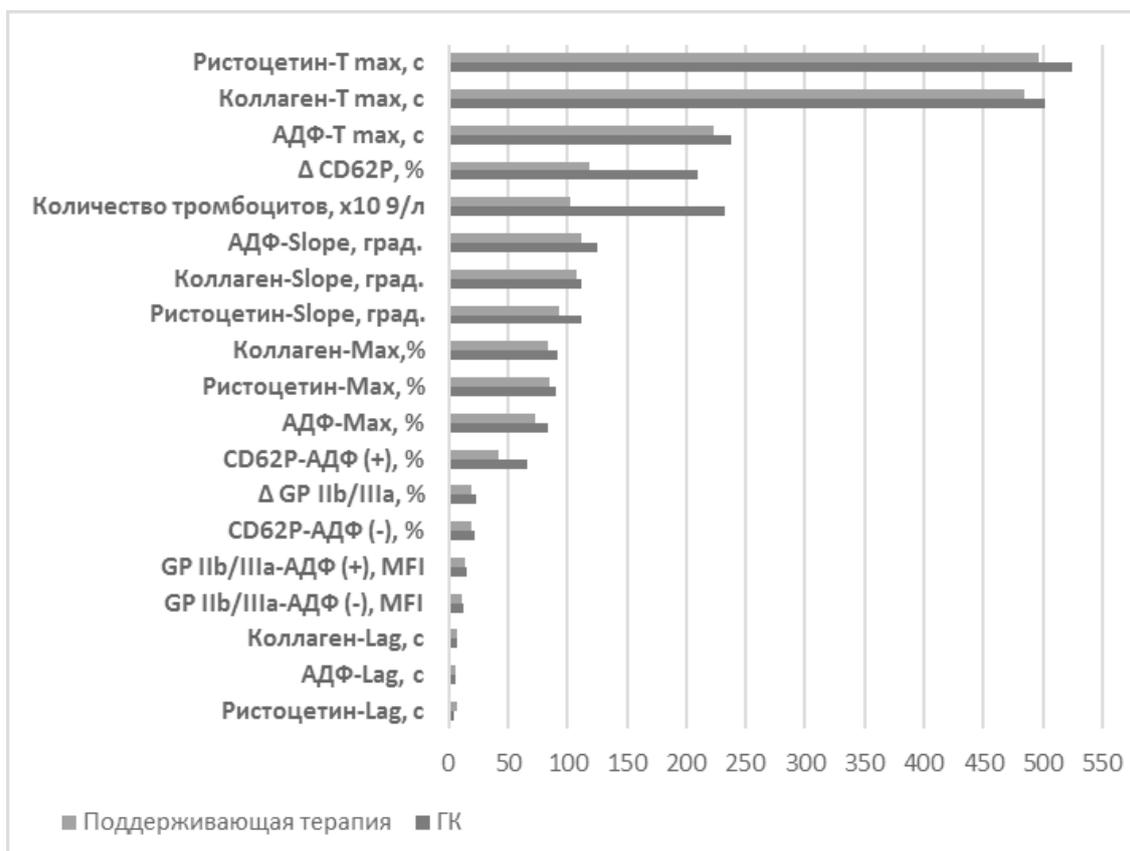


Рис. 8. Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапах поддерживающей терапии и в ГК

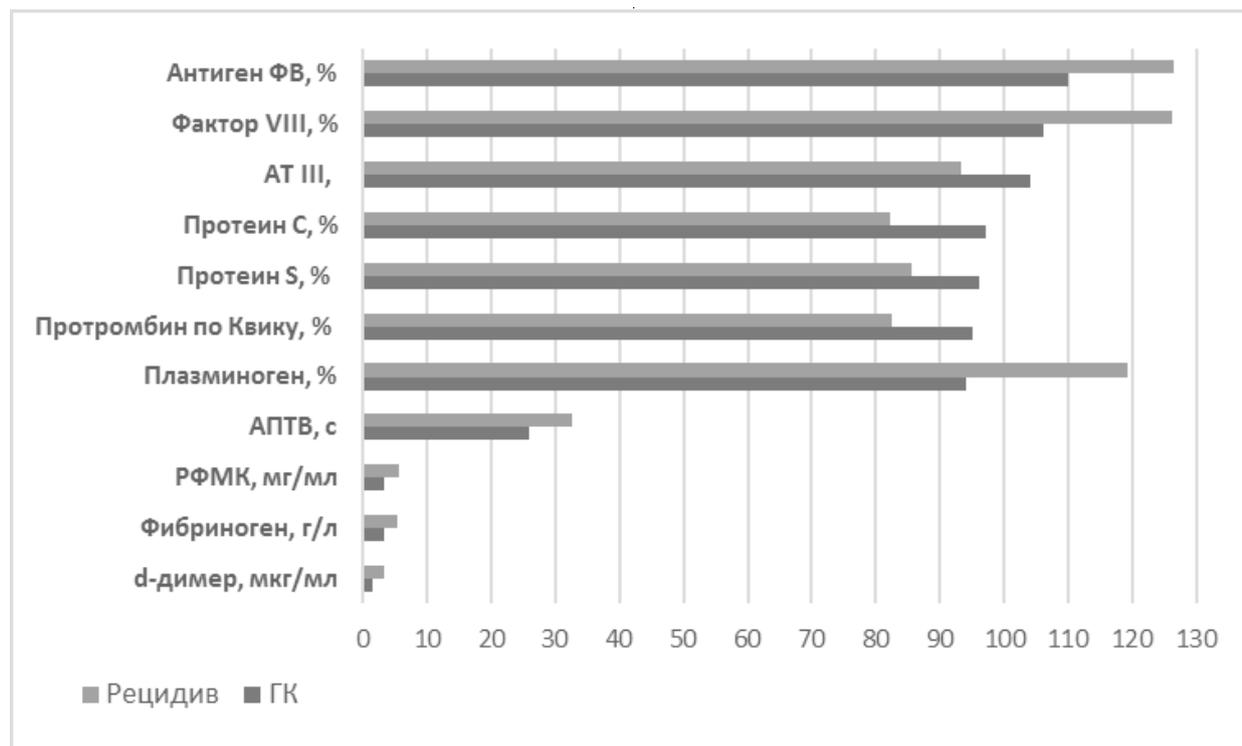


Рис. 9. Показатели плазменного звена гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе рецидива и в ГК

значимое снижение степени максимальной агрегации в среднем по подгруппам на 6,4% ($p < 0,05$), сокращение времени ее достижения на 5,6% ($p < 0,05$) и снижение угла наклона кривой на 16,9% ($p < 0,05$) при увеличении времени задержки реакции на 21,4% ($p < 0,05$) (табл. 8).

У больных ОМЛ на этапе ПТ количество рецепторов GP IIb/IIIa было ниже исследуемых показателей в ГК как до стимуляции АДФ на 7,9% ($p < 0,05$), так и после стимуляции АДФ на 11,8% ($p < 0,05$). При этом процент увеличения количества рецепторов GP IIb/IIIa после стимуляции АДФ у больных ОМЛ был в среднем ниже в 1,2 раза по сравнению с ГК ($p < 0,01$). Количество тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности Р-селектин (CD62P), у больных ОМЛ было ниже исследуемого показателя в ГК как до стимуляции АДФ на 11,0% ($p < 0,05$), так и после стимуляции АДФ на 37,4% ($p < 0,05$). Процент увеличения тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD62P, после стимуляции АДФ у больных ОМЛ был в среднем ниже в 1,8 раза по сравнению с ГК ($p < 0,01$) (рис. 8).

При анализе плазменного звена гемостаза у больных ОМЛ на этапе 5-ЛН не было обнаружено статически значимых различий при анализе исследуемых показателей гемостаза по сравнению с ГК ($p > 0,05$). Среднее количество тромбоцитов у больных ОМЛ на этапе 5- ЛН было

ниже ГК в 1,8 раза ($p < 0,01$). Исследование функциональной активности тромбоцитов методами стандартной оптической агрегатометрии и проточной цитометрии не обнаружило статистически значимых различий изучаемых показателей между больными ОМЛ и ГК ($p > 0,05$).

У больных на этапе РЗ обнаружены признаки гипокоагуляции, которые заключались в статистически значимом повышении показателей АПТВ на 25,4% и снижении показателя протромбина на 13,3% по сравнению с ГК ($p < 0,05$), а так же признаки активации процессов внутрисосудистого свертывания в виде увеличения фибриногена на 68,8%, d-димера на 68% и РФМК на 64,7% при статистически значимом различии по сравнению с ГК ($p < 0,001$). Наряду с этим было обнаружено повышение активности фактора VIII на 18,9% и увеличение содержания антигена ФВ на 15,0% по сравнению с ГК ($p < 0,01$), что вероятно связано с активацией процессов внутрисосудистого свертывания. В то же время у больных ОМЛ по сравнению с ГК было отмечено снижение активности противосвертывающей системы, проявляющееся в снижении показателей первичных антикоагулянтов протеина С на 15,4%, протеина S на 10,8% и АТ III на 10,3% ($p < 0,05$) при увеличении активности фибринолиза в виде увеличения содержания плазминогена на 26,9% ($p < 0,01$) (рис. 9).

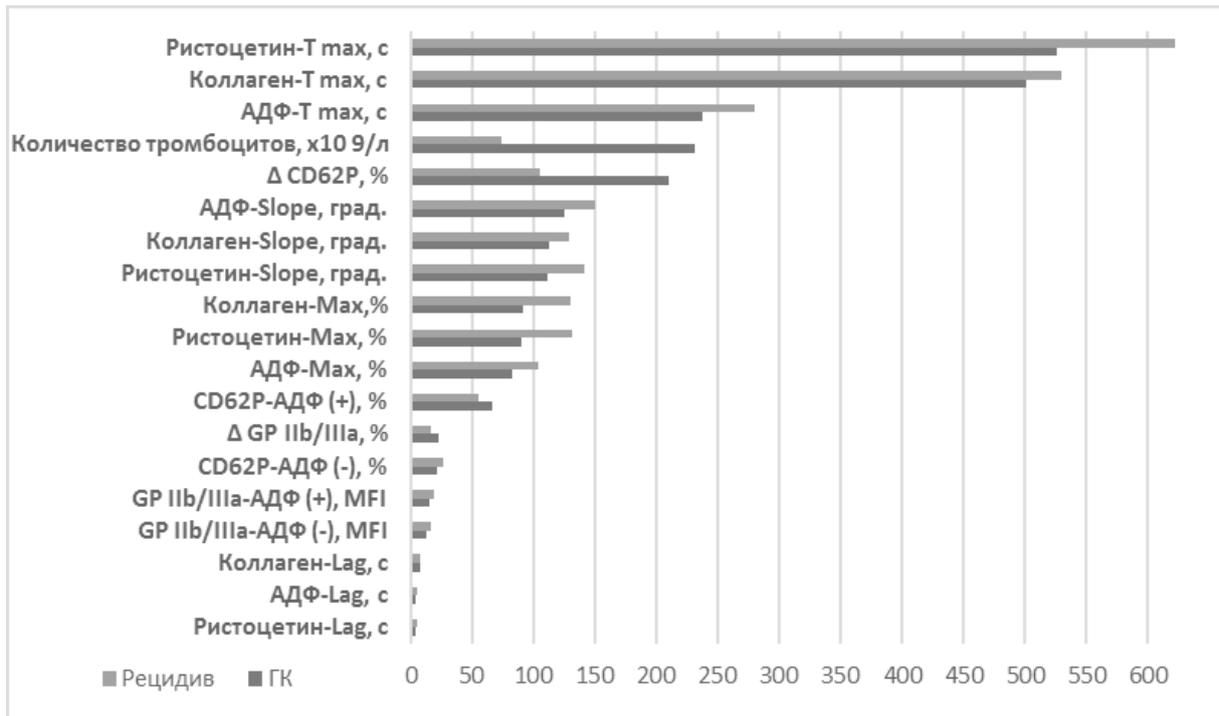


Рис. 10. Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе рецидива терапии и в ГК

У больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе РЗ наблюдалось снижение количества тромбоцитов по сравнению с ГК в 3,1 раза ($p < 0,001$). При оценке функциональной активности тромбоцитов индуктором АДФ у больных ОМЛ по сравнению с ГК было выявлено достоверное увеличение степени максимальной агрегации на 25,3% ($p < 0,01$), увеличение времени ее достижения на 17,8% ($p < 0,01$), увеличение угла наклона кривой на 19,3% ($p < 0,01$) и времени задержки реакции на 27,3% ($p < 0,01$). При индукции коллагеном у больных ОМЛ выявлено статистически значимое увеличение степени максимальной агрегации на 42,7% ($p < 0,001$), увеличение времени ее достижения на 5,7% ($p < 0,05$), увеличение угла наклона кривой на 14,6% ($p < 0,01$) и времени задержки реакции на 9,3% ($p < 0,05$). При индукции ристоцетином у больных ОМЛ было выявлено статистически значимое увеличение степени максимальной агрегации на 45,1% ($p < 0,001$), увеличение времени ее достижения на 18,5% ($p < 0,01$), увеличение угла наклона кривой на 27,2% ($p < 0,01$) и времени задержки реакции на 28,6% ($p < 0,05$) (рис. 10).

У больных ОМЛ количество рецепторов GP IIb/IIIa превышало исследуемые показатели в ГК как до стимуляции АДФ на 30,7%, так и после на 23,7% ($p < 0,01$). При этом процент увеличения количества рецепторов GP IIb/IIIa после стимуляции АДФ в группе больных ОМЛ был

ниже в 1,4 раза по сравнению с ГК ($p < 0,01$). Количество тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности Р-селектин (CD62P), у больных ОМЛ превышало аналогичный показатель в ГК до стимуляции АДФ на 25,7%, а после стимуляции АДФ на 16,7% ($p < 0,01$). Процент увеличения тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD62P, после стимуляции АДФ в группе больных ОМЛ был ниже в 2,0 раза по сравнению с ГК ($p < 0,001$) (рис. 10).

Заключение

Таким образом у больных ОМЛ моложе 60 лет до начала противоопухолевой терапии на этапах первой атаки заболевания, индукции, консолидации обнаружены разнонаправленные изменения системы гемостаза, проявляющиеся в гипокоагуляции и активации процессов внутрисосудистого свертывания, снижении активности противосвертывающей системы при увеличении активности фибринолиза, а также снижении количества тромбоцитов с увеличением их агрегационной функции. При этом наиболее значимые изменения в системе гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет наблюдались на этапах ПАЗ и развития РЗ, и вероятно обусловлены патофизиологическими процессами, которые запущены клоном бластных клеток. В процессе противоопухолевой терапии наблюдалось нивелирование действия опухолевых

клеток на систему гемостаза и в то же время присоединение нарушений, связанные с токсическим действием цитостатиков в период проведения химиотерапии ИР и КР. На фоне проведения лечения и достижения РЗ наблюдалась постепенная тенденция к снижению выраженности изменений в системе гемостаза и достижения уровня контрольной группы.

В целом состояние гемостаза у большинства больных ОМЛ моложе 60 лет перед началом очередного этапа терапии позволяло проводить курсы противоопухолевой терапии. Полученные в ходе исследования сведения позволяют расширить объем знаний о развитии патологических процессов в системе гемостаза у больных ОМЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган, З. С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных Текст. // Терапевтический архив. — 1997. — № 7. — С. 65–67.
2. Васильев, С. А. Протокол диагностики и лечения острого ДВС-синдрома Текст. / С. А. Васильев, А. И. Воробьев, В. М. Городецкий // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1999. — № 3. — С. 40–43.
3. Савченко, В. Г. Программное лечение заболеваний системы крови / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2012. — С. 289–342.
4. Сироткина, О. В. Иммунологические методы в оценке функциональной активности тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О. В. Сироткина, Н. А. Боганькова, А. Б. Ласковец и соавт. // Медицинская иммунология. — 2010. — Том. 12, № 3. — С. 213–218.
5. Arber, D. A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D. A. Arber [et al.] // Blood. — 2016. — Vol. 127, № 20. — P. 2391–2405.
6. Colombo, R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies / R. Colombo, P. Gallipoli, R. Castelli // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. — 2014. — Vol. 14, № 6. — P. 441–450.
7. Harbarth, S. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis / S. Harbarth, K. Holeckova, C. Froidevaux et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. — № 164. — P. 396–402.
8. Vardiman, J. W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J. W. Vardiman [et al.] // Blood. — 2009. — Vol. 114, № 5. — P. 937–951.
9. Vu, K. A retrospective study of venous thromboembolism in acute leukemia patients treated at the University of Texas MD Anderson Cancer Center / K. Vu, N. V. Luong, J. Hubbard et al. // Cancer Med. — 2015. — Vol. 4, № 1. — P. 27–35.

© Семелев Вячеслав Николаевич (vsemelev@yandex.ru), Тыренко Вадим Витальевич (vadim_tyrenko@mail.ru),
 Юркин Александр Кимович (carotis1956@mail.ru), Тараканова Любовь Александровна (dortmund89@mail.ru),
 Никитин Владимир Юрьевич (vladimiryn@mail.ru), Сухина Ирина Александровна (kinya2000@mail.ru),
 Егорова Елизавета Николаевна (egorovaelisaveta@mail.ru), Волошин Сергей Владимирович (servolos@gmail.com),
 Успенская Ольга Семеновна (o.uspenskaya@mail.ru), Карягина Елена Викторовна (rosa07@yandex.ru).
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова