

**С.Г.Владимирова<sup>1</sup>, Л.Н.Тарасова<sup>1</sup>, И.А.Докшина<sup>1</sup>,  
В.В.Черепанова<sup>2</sup>, Г.Н.Мустафина<sup>3</sup>**

## **НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

<sup>1</sup> ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови  
ФМБА России»,

<sup>2</sup> ГБУЗНО «Городская больница №33», Нижний Новгород

<sup>3</sup> КОГБУЗ Кировская областная детская клиническая больница

Геморрагический синдром (ГС) и тромбозы, осложняющие течение острых лейкозов (ОЛ), возникают как в процессе химиотерапии, так и в острой стадии заболевания, и обусловлены нарушениями функции эндотелия и плазменного гемостаза [1,2,6]. Они могут быть вызваны действием самого лейкозного процесса, наличием тромбоцитопении и/или качественной неполноценности мегакариоцитарно-тромбоцитарного аппарата, усугубляющих неполноценность эндотелия. Опухолевые клетки вырабатывают прокоагулянты, непосредственно влияющие на эндотелиальную выстилку сосудов [7]. На нее влияют также и инфекционно-воспалительные процессы в острой стадии лейкоза [8,12].

Целью работы явилась оценка частоты ГС у больных с впервые выявленным острым лимфобластным (ОЛЛ) и острым миелоидным (ОМЛ) лейкозами (за исключением промиелоцитарного), а также выявление зависимости тяжести геморрагий от тромбоцитопении и связи с инфекционными осложнениями, развившимися в дебюте заболевания.

Перспективно и ретроспективно оценили встречаемость ГС, тромбоцитопении и инфекционных осложнений у 116 пациентов с впервые выявленным ОЛ. ОМЛ диагностировали у 86 больных (возраст от 21 до 79 лет, медиана - 54 года; мужчин-41, женщин-45). Варианты ОМЛ по FAB-классификации: М0 – 7, М1 – 9, М2 – 46, М4 – 16, М5 – 7 и М6 – 1 человек). Диагноз ОЛЛ был установлен у 30 человек (возраст от 16 до 70 лет, медиана – 45 лет; мужчин-15, женщин-15). В-клеточный вариант ОЛЛ был у 26 человек, Т-клеточный – у 4.

Степень тяжести ГС определяли по четырем типам, в соответствии с классификацией Н.Дабберха [4]: I – умеренно выраженный (единичные петехии на коже конечностей и туловища, в местах инъекций); II – то же + петехии и гематомы на лице, кровоточивость в местах инъекций, десневые кровотечения; III – выраженный ГС, аналогичный I и II типам, но с кровоизлиянием в небо, склеры глаз, глазное дно; IV – массивный ГС I-II-III типов и/или почечное, маточное, желудочно-кишечное кровотечение. Степень тромбоцитопении оценивали по количеству тромбоцитов согласно классификации ВОЗ: 0 степень – тромбоциты в пределах нормы, 1 – более  $75 \times 10^9/\text{л}$ , 2 –  $50-75 \times 10^9/\text{л}$ , 3 –  $10-50 \times 10^9/\text{л}$ , и 4 – менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ .

Для статистического анализа использовали непараметрические критерии: Манна-Уитни, хи-квадрат (сравнение частоты развития осложнений в исследуемых группах). Критерием достоверности отвергания

нулевой гипотезы служил уровень  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ).

ОЛ нередко манифестируют с инфекционных осложнений (пневмонии, гнойных процессов мягких тканей, сепсиса) на фоне агранулоцитоза, развивающегося вследствие неопластического поражения костного мозга [3,5]. В период постановки диагноза инфекционные осложнения были выявлены у 51 (59%) пациента с ОМЛ и 17 (57%) – с ОЛЛ. Достоверные различия количества инфекционных осложнений у больных ОМЛ и ОЛЛ отсутствовали (хи-квадрат:  $p > 0,05$ ). Их описание представлено в таблице 1. Лихорадку без очагов инфекции считали инфекционной, а не реакцией на неопластический процесс, поскольку она исчезала после назначения антибиотиков, еще до постановки окончательного диагноза и начала химиотерапии основного заболевания.

На рисунке 1 представлено распределение тромбоцитопении у больных ОМЛ и ОЛЛ. Среди пациентов с ОМЛ тромбоцитопения разной степени тяжести наблюдалась у 22 (73%) из 35 больных без инфекционных осложнений и у 43 (84%) из 51 – с инфекциями ( $p < 0,05$ ). Медиана количества тромбоцитов у больных ОМЛ без инфекции была  $114 \times 10^9/\text{л}$  (от единичных до  $697 \times 10^9/\text{л}$ ); с инфекцией –  $60 \times 10^9/\text{л}$  (от единичных до  $325 \times 10^9/\text{л}$ ); различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1 - Инфекционные осложнения в дебюте острых лейкозов

Инфекционные осложнения	Количество больных	
	ОМЛ (n=51)	ОЛЛ (n=17)
стоматит	10	-
энтеропатия	1	-
хейлит + фебрильная лихорадка	-	1
обострение язвенной болезни двенадцатиперст. кишки + лихорадка	1	-
острый тромбоз	1	1
инфицированная язва на голени	1	-
обострение хронического миелита после ампутации пальцев стопы	1	-
острые респираторные заболевания	8	-
острая пневмония	10	4
сепсис	1	-
лихорадка без выявленного очага инфекции	17	11

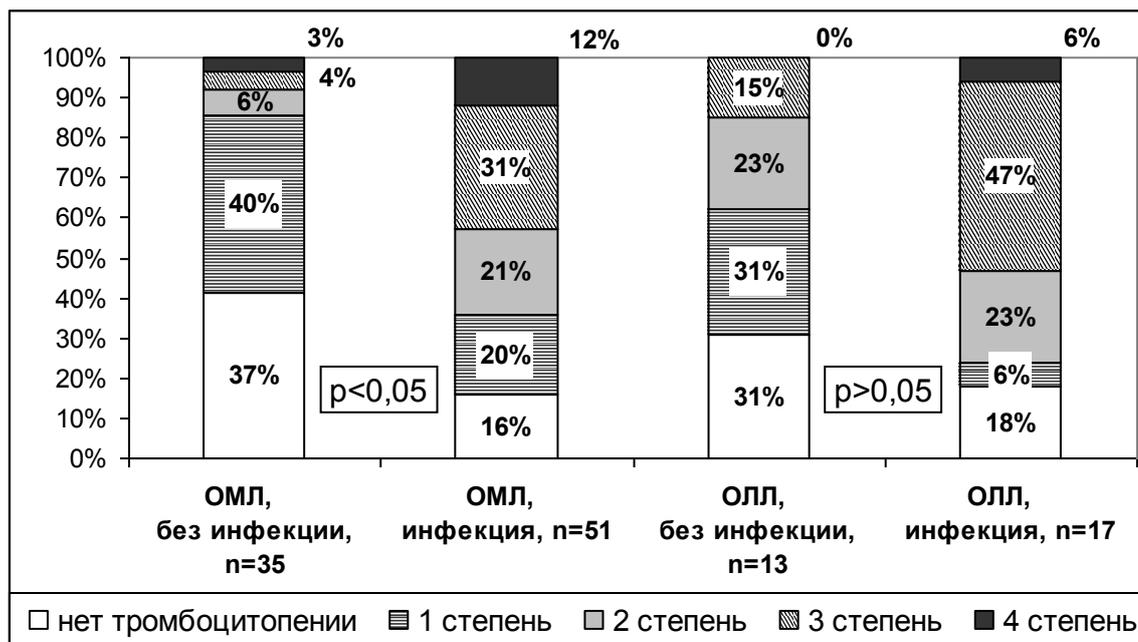


Рисунок 1 - Распределение тромбоцитопении у больных с впервые выявленным ОЛ в зависимости от формы лейкоза и наличия инфекционных осложнений

Из числа пациентов с ОЛЛ тромбоцитопения была у 11 (69%) из 13 лиц без инфекции и у 14 (82%) из 17 - с инфекцией ( $p > 0,05$ ). Медиана количества тромбоцитов у больных ОЛЛ без инфекции была –  $90 \times 10^9/\text{л}$  ( $45-508 \times 10^9/\text{л}$ ), с инфекцией –  $46 \times 10^9/\text{л}$  (от единичных до  $285 \times 10^9/\text{л}$ ); различия достоверны ( $p < 0,05$ ). Уровни тромбоцитов у больных ОМЛ и ОЛЛ значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

На рисунке 2 представлено распределение тяжести геморрагий у больных острыми лейкозами. Как при ОМЛ, так и при ОЛЛ число геморрагических осложнений было достоверно выше в группах пациентов с инфекцией ( $p < 0,05$ ), в то же время, распространенность ГС у больных без инфекции была одинаковой (20 и 23% соответственно;  $p > 0,05$ ). Таким образом, форма лейкоза (миелоидный или лимфобластный) не влияет на развитие и тяжесть геморрагий.

Проведенный корреляционный анализ между тяжестью ГС и количеством тромбоцитов у больных, не имевших инфекционных осложнений в дебюте заболевания, показал следующие результаты: при ОМЛ коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $r_s$  равнялся  $-0,214$ , а при ОЛЛ  $-0,735$  (таблица 2). Это указывает на то, что у больных ОЛЛ ГС более тесно связан с тяжестью тромбоцитопении, нежели при ОМЛ. В то же время, в группе пациентов с ОМЛ достоверная корреляция выявлена между ГС и количеством лейкоцитов и особенно – лейкоэмических бластных клеток. Это свидетельствует о том, что в запуске механизмов внутрисосудистого свертывания, приводящих к геморрагическим осложнениям, последние играют очень важную роль.

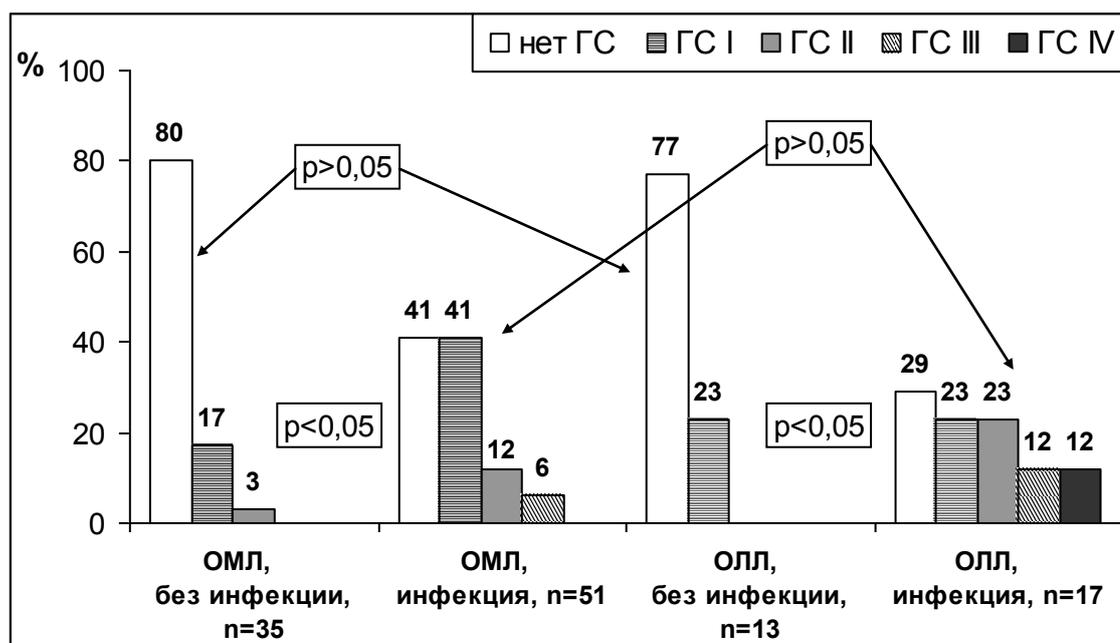


Рисунок 2 - Распределение ГС у больных с впервые выявленным ОЛ в зависимости от формы лейкоза и наличия инфекционных осложнений

Таблица 2 – Коэффициенты корреляции ( $r_s$ ) между степенью ГС и количеством лейкоцитов, бластных клеток и тромбоцитов у больных ОЛ, не имевших инфекционных осложнений в дебюте заболевания

	ОМЛ	ОЛЛ
Кол-во тромбоцитов	-0,214	-0,735 *
Кол-во лейкоцитов	0,362 *	-0,176
Кол-во бластных клеток	0,802 *	-0,177

Примечание: \* - коэффициенты корреляции значимы при уровне  $p < 0,05$ .

Известно, что у пациентов с ОЛ имеется риск развития не только геморрагических, но и тромботических осложнений [9,10,11]. По данным Н.С.Кwaan [10], который обобщил результаты разных авторов, эти осложнения у лиц с ОМЛ составляют от 1,6 до 10,8%, а у больных ОЛЛ - от 2,2 до 13 %. В настоящем исследовании были зарегистрированы 3 эпизода тромботических осложнений: у 1 (1,2%) больного с ОМЛ, и у 2 (6,7%) – с ОЛЛ. У 1 пациентки с ОМЛ при поступлении был выявлен тромбофлебит вен левой голени и ГС I степени, а у 1 больной с ОЛЛ был острый тромбофлебит вен обеих нижних конечностей в сочетании с ГС II степени, и у 1 пациента с ОЛЛ за 4 дня до поступления в гематологическое отделение был диагностирован тромбоз центральной вены левого глаза, который наблюдался одновременно с ГС II степени. Следует отметить, что во всех 3

случаях тромбозы сочетались с гемorragиями и развивались на фоне инфекционных осложнений.

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать следующие выводы:

1. При манифестации острых лейкозов (миелоидного, лимфобластного) количество инфекционных осложнений, а также количество и тяжесть тромбоцитопении и геморрагических осложнений не зависят от формы заболевания.

2. Причины геморрагических осложнений при разных формах ОЛ неодинаковы: при ОЛЛ наличие и тяжесть ГС обусловлены, в первую очередь, снижением числа тромбоцитов, а при ОМЛ – циркулирующими в периферической крови бластными клетками.

3. В дебюте ОЛ инфекционные осложнения возникают более, чем у половины пациентов. При этом инфекции существенно увеличивают количество и тяжесть геморрагических и тромботических осложнений.

#### Список литературы

1. Владимирова, С.Г. Показатели гемостаза у больных острым миелоидным лейкозом в период манифестации заболевания [Текст]/ С.Г.Владимирова, Л.Н.Тарасова, О.Ю.Скольская // Онкогематология. – 2012. - №2. – С.36-41.
2. Владимирова, С.Г. Состояние эндотелия и гемостаза у больных с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом [Текст]/ С.Г.Владимирова, О.Ю.Скольская, Л.Н.Тарасова, И.А.Докшина // Клинич.лаб.диагностика. – 2012. - №8. – С.29-33.
3. Галстян, Г.М. Течение и прогноз септического шока у больных гемобластозами и апластической анемией в состоянии агранулоцитоза [Текст] / Г.М. Галстян, В.М. Будянский, В.М. Городецкий // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – №1. – С. 18-23.
4. Дабберха, Н. Обеспечение компонентами крови больных острыми лейкозами [Текст]: автореферат дис. ... канд.мед.наук: 14.00.29 / Нафа Дабберха. – М.,1992. – 19с.
5. Птушкин, В.В. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями [Текст]/ В.В. Птушкин, Н.С. Багирова// Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. – М.: «Медицина», 2001. – С.507-528.
6. Черепанова, В.В. Диагностика и коррекция осложнений современной программной химиотерапии острых лейкозов [Текст]: автореф. дис. ... докт.мед.наук.: 14.00.29 / Черепанова Валентина Васильевна. – М., 2004. – 43с.
7. Dixit, A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy [Text] / A.Dixit, T.Chatterjee, P.Mishra [et al.] // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2007. – Vol.13, №3. – P.292-298.

8. Keller, T.T. Infections and endothelial cells [Text] / T.T.Keller, A.T.Mairuhu, M.D.de Kruif [et al.] // Cardiovasc.Res. - 2003. – Vol.60, №1. - P.40-48.
9. Ku, G.H. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival [Text] / G.H.Ku, R.H.White, H.K.Chew [et al.] // Blood. – 2009. – Vol.113, №17. – P.3911-3917.
10. Kwaan, H.C. Double Hazard of Thrombophilia and Bleeding in Leukemia [Text] / H.C.Kwaan // Hematology. – 2007. – №1. – P.151-158.
11. Rickles, F.R. Bleeding and thrombosis in acute leukemia: what does the future of therapy look like? [Text] / F.R.Rickles, A.Falanga, P.Montesinos [et al.] // Thromb. Res. – 2007. – Vol.120, Suppl 2. – S99-106.
12. Strukova, S. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis [Text] / S.Strukova // Front. Biosci. 2006. - №1. – P.59-80.