

В.В. Черепанова¹, Л.Н. Тарасова², С.Г.Владимирова²
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У
БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ ГБУЗНО «Городская больница №33», Нижний Новгород,

² ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови
ФМБА России»

Целью исследования было установление факторов риска развития тяжелых геморрагических осложнений при остром промиелоцитарном лейкозе (ОПЛ).

Под наблюдением находились 40 больных ОПЛ: 10 мужчин и 30 женщин в возрасте от 5 до 72 лет (медиана 38). У пациентов оценивали показатели гемостаза общепринятыми методами. Исследовали активированное парциальное тромбoplastиновое время, выраженное в виде индекса АПТВ (отношение АПТВ исследуемой плазмы к таковому контрольной), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрацию фибриногена, тромбиновое время (ТВ) (результаты выражали в виде индекса - отношения ТВ исследуемой плазмы к ТВ контрольной плазмы), активность фактора VIII, время XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса (XIIa-ЗЭЛ), уровень D-димеров методом латекс-агглютинации, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) этаноловым методом. Результаты последнего выражали в виде условных единиц (усл.ед.), соответствующих различной интенсивности образования хлопьев или сгустка при положительном результате: 1 – наличие мелкой зернистости и хлопьев, 2 – крупных хлопьев или рыхлого сгустка, 3 – крупного плотного желеобразного сгустка. Оценивали также параметр электрокоагулограммы (ЭЛКГ) – A_{\min} (минимальную амплитуду), характеризующий плотность фибринового сгустка.

Степень тяжести геморрагического синдрома (ГС) определяли по четырем типам, в соответствии с классификацией Н.Дабберха [1]: 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.

При статистической обработке полученных результатов применяли критерий Стьюдента, корреляционный анализ, анализ повторных измерений (парный критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона). При наличии данных, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали методы непараметрических критериев Фишера и Манна-Уитни. При корреляционном анализе определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена - r_s и коэффициент корреляции Пирсона – r ; значение r до 0,3 свидетельствовало о слабой тесноте связи, 0,3-0,5 – об умеренной, 0,5-0,7 – о заметной и более 0,7 о высокой (в зависимости от знака “+” или “-” прямой или обратной).

При проведении корреляционного анализа между количеством тромбоцитов в периферической крови и показателями гемостаза при диагностике заболевания была выявлена высокая степень тесноты обратной связи с уровнем фибриногена ($r=-0,728$), умеренная – с ПТИ ($r=-0,49$), уровнем пламиногена ($r=-0,414$), ПДФ в этаноловом тесте ($r=-0,358$), фактором VIII ($r=-0,369$), умеренная степень тесноты прямой связи с Amin ($r=+0,435$) и индексом АПТВ ($r=+0,466$). С количеством тромбоцитов, временем ХПа-ЗЭЛ, РФМК выявлена слабая степень тесноты обратной связи.

Среди больных ОПЛ с количеством лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$ при диагностике заболевания ранняя летальность составила 70%, а среди пациентов без лейкоцитоза – 10,4% ($p<0,05$), что указывает на прямую зависимость между лейкоцитозом в крови более $10 \times 10^9/\text{л}$ и ранней летальностью.

Лейкоцитоз при диагностике, превышающий $10 \times 10^9/\text{л}$, связан с развитием более тяжелых геморрагий ($p<0,05$), таблица 1.

Таблица 1 - Тяжесть геморрагического синдрома у больных ОПЛ при диагностике заболевания в зависимости от уровня лейкоцитов в крови (количество больных, %)

Геморрагический синдром, типы	Уровень лейкоцитов в крови больных		p
	более $10 \times 10^9/\text{л}$	менее $10 \times 10^9/\text{л}$	
I+II	0	14 (50)	<0,05
III+IV	11 (100)	14 (50)	

При проведении корреляционного анализа между тяжестью ГС и отдельными показателями гемостаза установлены высокая степень тесноты обратной связи с количеством фибриногена ($r_s=-0,812$, $p<0,001$) и прямой – с Amin ($r_s=+0,767$; $p<0,001$). Заметная степень обратной связи выявлена с ПТИ ($r_s=-0,65$; $p<0,001$), временем ХПа-ЗЭЛ ($r_s=-0,65$; $p<0,001$), количеством тромбоцитов ($r_s=-0,6$, $p<0,001$), активностью ф. VIII ($r_s=-0,527$; $p<0,001$) и РФМК ($r_s=-0,554$; $p_s<0,001$). Установление высокой и заметной корреляции между выраженностью геморрагий и вышеперечисленными показателями позволяют считать их прогностически значимыми.

Как показано в таблице 2, наиболее тяжелые геморрагии (III и IV типов) наблюдались при следующих показателях: концентрации фибриногена - $1,5 \pm 0,1 \text{ г/л}$, ПТИ - $77,2 \pm 1,9\%$, индексах АПТВ - $1,3 \pm 0,05$, тромбинового времени - $1,5 \pm 0,08$, тромбоцитопении с медианой $15 \times 10^9/\text{л}$ (от единичных до $45 \times 10^9/\text{л}$), уровне D-димеров более 1000 нг/мл и Amin $\geq 2,5 \pm 0,1$. Таким образом, перечисленные показатели и их уровни могут являться факторами прогноза тяжелых геморрагических осложнений у больных ОПЛ.

Таблица 2 - Показатели гемостаза больных ОПЛ при ГС III и IV типов ($X_{cp} \pm m$)

Показатель	Больные ОПЛ n=43 (определения)	Здоровые n=30
Индекс АПТВ	1,3±0,05*	1,05±0,02
%ПИ	77,2±1,9*	103,8±0,9
Фибриноген , г/л	1,5±0,1*	2,9±0,2
Ф. VIII:К,%	95,9±8,5	105,4±4,9
РФМК (этаноловый тест) усл.ед.-n (%)	отр. -8(14,8)* 1у.е. -4(51,9) 2у.е. -2(20,3) 3у.е. -1(13,0)	Отрицательный
D-димеры, нг/мл	>1000*	<500
Amin	2,5±0,1*	0,17±0,02
Индекс ТВ	1,5±0,08*	1,03±0,02
XIIa-ЗЭЛ, мин	14,5±2,4*	7,8±0,5
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	Медиана 15 (единичные-45)*	231,0±8,1

Примечание: * - отличие от нормы с уровнем достоверности $p < 0,001$

Изложенные данные явились основанием для получения патента №2400750 «Способ определения факторов прогноза тяжелых геморрагических осложнений у больных острым промиелоцитарным лейкозом при диагностике».

Список литературы

1. Дабберха, Н. Обеспечение компонентами крови больных острыми лейкозами [Текст]: автореферат дис. ... канд.мед.наук: 14.00.29 / Нафа Дабберха. – М.,1992. – 19с.