

Владимирова С. Г.¹, Тарасова Л. Н.¹, Черепанова В. В.², Докшина И. А.¹

¹ ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России, г. Киров;

² ГБУЗНО «Городская больница № 33», г. Нижний Новгород

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПРИ МАНИФЕСТАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Цель работы — исследовать состояние эндотелия у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в дебюте заболевания и оценить взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с интенсивностью лейкозного процесса и инфекционными осложнениями. Под наблюдением находились 29 больных ОЛЛ (м/ж 15/14; возраст 16–70 лет, медиана — 42). У 1 больного

(3,4%) был диагностирован тромбоз. Геморрагический синдром (ГС) разной степени тяжести был у 14 человек (48,3%). Вместе с тем, количество тромбоцитов соответствовало норме лишь у 7 (24,1%) пациентов. Коэффициент корреляции Спирмена (r_s) между тяжестью ГС и числом тромбоцитов был — 0,830. Инфекционные осложнения отмечены у 16 больных.

Показатели функции эндотелия и гемостаза у больных ОЛЛ в дебюте заболевания

Показатели	группа 1 (без инфекции) (n = 13)	группа 2 (с инфекцией) (n = 16)	Показатели здоровых лиц (n = 30)
Тромбомодулин (ТМ), нг/мл	1,44 * (0,25–3,99)	5,16 * (0,46–13,5)	0,55 1,12–1,98
Антиген фактора Виллебранда (ФВ:Ag), %	144 * (94–221)	150 * (69–298)	82 46–146
Эндотелин-1 (ЭТ-1), фмоль/мл	0,48 (0,21–3,84)	0,47 (0,16–6,28)	0,38 0–2,19
Протромбиновый индекс (ПТИ), %	89 * (72–98)	88 * (68–98)	100 85–114
Индекс АПТВ	0,99 (0,82–1,30)	0,97 (0,71–1,43)	1,01 0,82–1,24
Фибриноген, г/л	2,7 (1,4–7,2)	3,8 * (2,0–6,4)	2,8 1,9–3,6
Антитромбин III (АТ III), %	92 (70–163)	115 (74–137)	105 84–149
Протеин С (ПрС), %	89 (49–138)	82 (41–154)	87 64–129
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) в ортофенантролиновом тесте, мкг/мл	70 * (30–280)	123 * (30–280)	35 30–55
XIIa-зависимый эуглобулиновый лизис (XIIa-ЗЭЛ), мин	11,3 * (5–65)	28,9 * (7,8–65)	7,0 5,0–12,5
Плазминоген, %	73 * (48–124)	89 (71–109)	96 72–139
D-димеры, баллы	2 * (1–5)	5 * (2–7)	1 (<500)

Примечание: данные представлены в виде медианы и размаха; * — $p < 0,05$ относительно здоровых; **подчеркивание** — $p < 0,05$ при сопоставлении 1 и 2 групп; D-димеры определяли методом латекс-агглютинации с набором «D-dimer Test» («Diagnostica Stago, Roche») в нашей модификации — результаты теста получали в следующих интервалах: <500 нг/мл (1 балл), 500–1000 нг/мл (2 балла), 1001–1500 нг/мл (3 балла), 1501–2000 нг/мл (4 балла), 2001–2500 нг/мл (5 баллов), 2501–3000 нг/мл (6 баллов), >3000 нг/мл (7 баллов).

Исследовали показатели состояния эндотелия, прокоагулянтного потенциала, физиологических антикоагулянтов, системы фибринолиза и маркеры тромбинемии (табл.). Больные были разделены на 2 группы: 1 — без инфекции ($n=13$) и 2 — с инфекционными осложнениями ($n=16$).

В остром периоде ОЛЛ установлено достоверное повышение маркеров эндотелиального повреждения — ФВ:Аг и ТМ относительно нормы. Значения ЭТ-1 от нормы статистически не отличались. Данные молекулы задействованы в разных механизмах, обеспечивающих выполнение эндотелием своих функций: ТМ — поддержание тромборезистентности сосудистой стенки, ФВ — протромботической функции (участие в сосудисто-тромбоцитарном и плазменном гемостазе), ЭТ-1 — вазомоторной (участие в регуляции сосудистого тонуса). Очевидно, по этой причине исследуемые маркеры состояния эндотелия не коррелировали между собой; их уровни изменялись независимо друг от друга. Положительная корреляция ФВ:Аг и ТМ с числом лейкоцитов ($r_s = 0,445$ и $0,637$), а также ТМ — лейкоцитарных клеток ($r_s = 0,644$) свидетельствует о том, что эндотелиальная выстилка сосудов при развитии ОЛЛ претерпевает протромботические изменения, выраженность которых зависит от интенсивности лейкозного процесса. В результате повреждения эндотелиоцитов запускаются процессы внутрисосудистого тромбообразования, маркерами ко-

торого являются РФМК и D-димеры. Уровни этих показателей у исследуемых больных были выше нормы, а концентрация D-димеров достоверно коррелировала с уровнями ФВ:Аг и ТМ ($r_s = 0,476$ и $0,678$).

При сопоставлении 1 и 2 групп достоверные различия были выявлены между уровнями ТМ и D-димеров. Это доказывает, что при развитии воспалительного ответа протромбогенные изменения эндотелия нарастают и, в конечном счете, приводят к усилению внутрисосудистого тромбообразования. Клинически это проявлялось тем, что в 1 группе больных ГС был у 3 человек (23%), а во 2 — у 11 (69%). То есть, количество и тяжесть геморрагических осложнений у больных с инфекцией были достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов без инфекции.

Таким образом, хотя тромбоцитопения при манифестации ОЛЛ является преобладающей причиной развития геморрагических осложнений, следует учитывать, что и сам лейкозный процесс (пролиферация и выход в периферическую кровь лейкоцитарных бластных клеток) влияет на активацию внутрисосудистого тромбообразования, вызывая протромботические изменения в эндотелиальной выстилке сосудов. Помимо этого, инфекции, развивающиеся уже в дебюте ОЛЛ, усиливают дисфункцию эндотелия, последующие прокоагулянтные изменения в плазме крови и, в итоге, количество и тяжесть тромбогеморрагических осложнений.