

УДК 616.155.392 – 036.11 – 06: 616.151.5 – 02

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ДЕЗОРГАНИЗАЦИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

*В. Г. Желобов**, *А. В. Туев*, *Л. А. Некрутенко*, *А. В. Агафонов*

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

METABOLIC DISORGANIZATION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS CAUSES OF IMPAIRED HEMOSTASIS IN ACUTE LEUCOSES

*V. G. Zhelobov**, *A. V. Tuev*, *L. A. Nekrutenko*, *A. V. Agafonov*

Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Изучение некоторых причин нарушений в свертывающей системе крови у больных острыми лейкозами.

Материалы и методы. Исследованы показатели системы гемостаза, состояние липидной пероксидации и антиокислительной защиты у 45 больных острыми лейкозами. Нарушения в системе гемостаза у больных острыми лейкозами касаются всех его составляющих. Кроме гипопродукции тромбоцитов, связанной с метаплазией костного мозга и депонированием тромбоцитов в увеличенной селезенке и печени, достаточно актуальной причиной тромбоцитопении является потребление последних в условиях формирующегося ДВС-синдрома. Следует отметить, что нарушения в коагуляционном звене гемостаза обнаружены и во внутреннем его звене, что может быть маркером повреждения эндотелия при злокачественных заболеваниях крови. Эндогенным фактором, повреждающим эндотелий, является формирующийся при гемобластозах, осложненных анемиями, прооксидантный стресс.

Выводы. Результатом активации липидной пероксидации и угнетения антиокислительной защиты является повреждение эндотелия. Нестабильность клеточных мембран и системное поражение эндотелия проявляется снижением его вазодилатирующей функции и инициацией процессов свертывания крови.

Ключевые слова. Лейкоз, прооксидантный стресс, дисфункция эндотелия, система гемостаза.

Aim. To study some causes of impaired blood coagulation in patients with acute leucoses.

Materials and methods. Hemostasis indices, lipid peroxidation and antioxidant defense status were studied in 45 patients with acute leucoses. Disturbances in the system of hemostasis among patients with acute leucoses concern all the constituents. Besides hypoproduction of platelets connected with bone marrow metaplasia and platelet deposit in the enlarged spleen and liver, consumption of the latter in conditions of DIVC-syndrome is an actual cause of thrombocytopenia. It should be noted that disturbances in coagulation component of hemostasis are revealed also in its internal component that can serve as a marker of endothelial lesion in malignant blood diseases. Prooxidant stress formed in hemoblastoses complicated by anemias is an endogenous factor damaging endothelium.

© Желобов В. Г., Туев А. В., Некрутенко Л. А., Агафонов А. В., 2014

e-mail: Zhelobov.vg@psma.ru

тел. 8 (342) 217 09 05

[Желобов В. Г. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; Туев А. В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; Некрутенко Л. А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; Агафонов А. В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии].

Conclusion. Endothelial lesion is a result of lipid peroxidation activation and antioxidant defense inhibition. Instability of cellular membranes and systemic endothelial lesion are manifested by decrease in its vasodilating function and initiation of blood coagulation processes.

Key words. Leucosis, prooxidant stress, endothelial dysfunction, hemostasis system.

ВВЕДЕНИЕ

Патологические сдвиги в системе гемостаза при острых лейкозах разнообразны по механизмам развития, включают в себя всю гамму патологических изменений – от нарушений тромбоцитарно-сосудистого звена с микроциркуляторными кровотечениями до ДВС-синдрома с полиорганной недостаточностью [1, 2].

Целью настоящего исследования является изучение некоторых причин нарушений в свертывающей системе крови у больных острыми лейкозами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 45 больных острыми лейкозами, среди которых диагноз острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) установлен 20 пациентам. В 25 случаях верифицирован диагноз острого миелобластного лейкоза (ОМЛ).

Группу сравнения составили 25 практически здоровых лиц в возрасте от 30 до 60 лет. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Диагноз острых лейкозов устанавливался при наличии анемического, геморрагического, интоксикационного синдромов, а также симптомокомплекса опухолевой пролиферации с клиникой лимфаденопатии, спленомегалии и гепатомегалии. Решающее значение в диагностике ОЛЛ имело исследование периферической крови, костного мозга, а также цитохимическая и иммунофенотипическая маркировка бластных клеток.

Кроме тщательного клинического обследования, изучения показателей периферической крови и костного мозга, параметров ге-

мостаза, оценивалось состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной активности (АОА) крови.

Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия оценивали на ультразвуковом аппарате SONOS – 4500 (Hewlett Packard, США) линейным датчиком 5,5–7,5 МГц по методике Celermajer et al. [7].

Исследование вышеперечисленных параметров осуществлялось по мере верификации диагноза до начала цитостатической терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количество тромбоцитов у пациентов как с ОЛЛ, так и с ОМЛ было значительно меньше по сравнению с контролем. Причиной столь значимой тромбоцитопении является инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками с угнетением миелоидного роста кроветворения.

Второй изучаемый показатель, представляющий тромбоцитарное звено гемостаза – спонтанная агрегация тромбоцитов (САТ) – также был существенно меньше аналогичного параметра группы сравнения при обоих морфологических вариантах заболевания, что указывает на наличие при острых гемобластозах снижения агрегационных свойств тромбоцитов.

Значительные нарушения были обнаружены при исследовании коагуляционного звена системы свертывания крови. При ОЛЛ они проявлялись тенденцией к удлинению аутокоагуляционного теста (АКТ₁₀) и существенным увеличением продолжительности протромбинового времени (ПТВ) ($p=0,008$). У больных ОМЛ выявленные нарушения в системе гемокоагуляции выражены сильнее, что проявлялось значительным удлинением

нием АКТ₁₀ ($p=0,0007$) и ПТВ ($p=0,0005$) по сравнению с контролем, а также достоверным увеличением ПТВ ($p=0,038$) в сравнении с аналогичным показателем больных ОЛЛ.

Оценка времени Хагеман-зависимого фибринолиза (ХЗФ) при острых лейкозах позволяет констатировать его удлинение при обоих вариантах патологического процесса, что свидетельствует об угнетении базального фибринолиза.

Выявленная при злокачественных опухолях крови, независимо от морфологического варианта болезни, тромбоцитопения, лабораторные признаки гипокоагуляции и угнетение фибринолиза вместе с имеющимся геморрагическим синдромом смешанного типа позволяют обозначить обнаруженные изменения как ДВС-синдром в фазе гипокоагуляции с угнетением фибринолиза. Это обстоятельство подтверждается также наличием признаков гипертромбинемии с положительным протамин-сульфатным и этаноловым тестами при увеличении концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов у 6 пациентов с ОЛЛ (30%) и у 10 с ОМЛ (40%).

Одновременно с изменением параметров гемостаза у больных острыми лейкозами существенный дисбаланс был обнаружен в системе ПОЛ-АОА. Увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА) плазмы при обоих вариантах заболевания свидетельствует об активации липидной пероксидации.

Одновременно с увеличением концентрации перекисей липидов при острых лейкозах происходит падение антиоксидительного потенциала как плазмы, так и эритроцитов. При этом более значимые изменения обнаружены со стороны АОА эритроцитов. Концентрация МДА плазмы достоверно превышала аналогичный показатель группы сравнения и составила $1,56\pm 0,20$ и $1,47\pm 0,06$ нмоль/мл у больных ОЛЛ и ОМЛ соответственно. Антиоксиди-

тельная активность плазмы и эритроцитов у больных достоверно меньше, чем у здоровых.

Существенных различий параметров липидной пероксидации в зависимости от морфологического варианта заболевания не обнаружено.

Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) обнаружено у 14 пациентов с ОЛЛ, что составило 70%. Прирост диаметра артерии в ответ на реактивную гиперемию был существенно снижен и составил всего $7,96\pm 4,08\%$ ($p=0,0012$ с группой сравнения). В группе больных ОМЛ эндотелиальная дисфункция (ЭД) выявлена у 23 человек (92%). Увеличение диаметра плечевой артерии после реактивной гиперемии было еще меньше и составило всего $5,91\pm 2,69\%$.

Нарушения в системе гемостаза у больных острыми лейкозами касаются всех его составляющих. Изменения тромбоцитарного гемостаза обусловлены наличием тромбоцитопении и дисфункции тромбоцитов. Можно обсуждать несколько причин снижения количества тромбоцитов. Кроме их гипопродукции, связанной с метаплазией костного мозга и депонированием тромбоцитов в увеличенной селезенке и печени, достаточно актуальной причиной тромбоцитопении является потребление последних в условиях формирующегося ДВС-синдрома [1, 4, 6].

Активация коагуляционного механизма свертывания крови при острых гемобластозах осуществляется преимущественно по внешнему механизму за счет поступления в кровотоки тканевого опухолевого тромбопластина и раковых прокоагулянтов, способных активировать VII и X факторы свертывания [4]. Удлинение ПТВ, свидетельствующее о фазе гипокоагуляции, формируется вследствие потребления плазменных компонентов системы свертывания при активации внутрисосудистой коагуляции, а также, возможно, из-за дисфункции печени, связанной с ее опухолевой метаплазией [5].

Следует отметить, что нарушения в коагуляционном звене гемостаза обнаружены и во внутреннем его звене, о чем свидетельствует удлинение АКГ₁₀. Последний параметр может быть маркером повреждения эндотелия при злокачественных заболеваниях крови. В научной литературе описано повреждающее действие эндотелиального пласта под действием цитокинов, бактериальных и вирусных эндотоксинов, фактора некроза опухоли, лейкоцитарных протеаз [1].

Эндогенным фактором, повреждающим эндотелий, может стать формирующийся при гемобластозах, осложненных анемиями, прооксидантный стресс [5].

Нарушения в коагуляционном гемостазе у здоровых сопровождается закономерной активацией плазминовой системы. У больных кроме физиологического механизма активации фибринолиза нельзя исключить активаторное воздействие на плазминоген протеиназ опухолевых лейкоцитов [1]. Однако компенсаторные возможности системы фибринолиза не безграничны, и на определенном этапе формируется ее депрессия, что проявляется удлинением времени XIIIa-калликреин-зависимого лизиса.

Определенный дисбаланс в функционировании плазминовой системы вносит прооксидантный стресс, на что указывают обнаруженные при математической обработке отрицательные связи между концентрацией МДА плазмы и временем ХЗФ при ОЛЛ и ОМЛ ($r=-0,49$, $p=0,042$ и $r=-0,40$, $p=0,048$), а также положительная корреляция между АОА плазмы и эритроцитов и временем ХЗФ при ОЛЛ ($r=0,51$, $p=0,039$ и $r=0,46$, $p=0,045$).

Формирование нарушений в системе гемостаза при острых лейкозах также может быть обусловлено развитием прооксидантного стресса с последующим системным поражением эндотелия [4]. Последним обстоятельством можно объяснить наличие тесных связей между ЭД и концентрацией МДА

плазмы и эритроцитов ($r=-0,65$, $p=0,009$ и $r=-0,80$, $p=0,004$ соответственно) и ЭД и АОА эритроцитов ($r=0,70$, $p=0,006$).

Выводы

1. Наличие у больных острыми лейкозами лабораторных признаков гипокоагуляции и угнетения базального фибринолиза, наряду с положительными этаноловым и протамин-сульфатным тестами, а также увеличение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов вместе с геморрагическим синдромом позволяет обозначить обнаруженные изменения как проявление синдрома внутрисосудистого свертывания крови.

2. Опухолевая прогрессия при острых гемобластозах сопровождается формированием прооксидантного дисбаланса, проявляющегося активацией липидной перекисидации, а также угнетением и потреблением антиокислительных субстанций, что не зависит от морфологического варианта лейкоза.

3. Прооксидантный стресс участвует в формировании нестабильности клеточных мембран и системном поражении эндотелия, что проявляется снижением его эндотелийрелаксирующей функции и, возможно, инициацией нарушений свертывания крови.

Библиографический список

1. Баркаган З.С. ДВС-синдром и тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпуры при онкогематологических заболеваниях. Проблемы клинической медицины 2005; 1: 22–24.
2. Быкова Н.А., Ларионов В.И., Соколов А.В., Воробьева Н.А. Гемореологические подходы в оптимизации антибактериальной терапии у онкологических больных. Тромбоз, гемостаз и реология 2003; 1: 50–62.

3. Желобов В. Г., Некрутенко Л. А., Зозуля Н. И. Патогенетические аспекты нарушений гемостаза при хронических лейкозах. Пермский медицинский журнал 2003; 3–4: 145–150.
4. Папаян Л. П. Современные представления о механизме регуляции свертывания крови. Тромбоз, гемостаз и реология 2003; 2: 7–11.
5. Петухов И. В. Активные формы кислорода в прогрессировании хронического миелолейкоза: перспективы применения натуральных антиоксидантов. Терапевтический архив 2000; 8: 64–67.
6. Тарасова Н. Л., Скольская О. Ю., Владимиров С. Г. Состояние эндотелия и гемостаз при острых лейкозах. Терапевтический архив 2011; 7: 74–78.
7. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 8828: 1111–1115.

Материал поступил в редакцию 17.12.2013