УДК: 616-006.44-06:616-005.6]-02:616.1-038-07

ЗНАЧЕННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ЧИННИКІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ВИНИКНЕННІ ТРОМБОЗУ В ПАЦІЄНТІВ З ЛІМФОПРОЛІФЕРАЦІЙНИМИ ХВОРОБАМИ

І.Є. Дзісь[1], О.Я. Томашевська[2]

[1] Державна установа "Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України", м. Львів
Відділення гематології (зав. - д.мед.н. З.В. Масляк)
[2] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра внутрішньої медицини №2 (зав. - д.мед.н., проф. О.М. Радченко)

Реферат

Мета. *З'ясувати взаємозв'язки між метаболічними чинниками серцево-судинного ризику та ознаками гіперкоагуляції й системного запалення у пацієнтів із лімфопроліферацій-ними хворобами для опрацювання предикторів тромбозу.*

Матеріал і методи. *Обстежено 45 пацієнтів із лімфопроліферацій-ними хворобами (лімфоми - 36 і хронічна лімфоцитна лейкемія - 9 хворих): 26 чоловіків і 19 жінок віком від 26 до 80 років (медіана 60 р.). У групу порівняння увійшли 20 хворих на лімфопроліферацій-ні хвороби із тромботичними ускладненнями: тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок (14 осіб) і тромбоішемічним інсультом (8 осіб). До обстежень входили: антропометрія, визначення у крові протеїнограми, ліпідограми, глюкози, сечової кислоти, коагулологічних параметрів, інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлин -α. Контрольну групу становили 16 практично здорових людей. Для статистичного опрацювання результатів використовували пакет програм "Statistica for Windows 6.0" (Statsoft, USA).*

Результати й обговорення. *У пацієнтів із лімфопроліферацій-ними хворобами, порівняно із контрольною групою, значущо вищими були рівні холестерину ліпопротеїнів низької густини, сечової кислоти, D-димеру, інтерлейкіну-6 та нижчим рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини. Маркери гіперкоагуляції визначали у 32 (71,1%) пацієнтів. У основній групі хворих значущі кореляційні зв'язки виявлено між рівнями загального холестерину та інтерлейкіну-6 (зворотний), між рівнями холестерину ліпопротеїнів високої густини та D-димеру (зворотній, лише у жінок), фактору некрозу пухлин -α (зворотній), між рівнем холестерину ліпопротеїнів низької густини та кількістю тромбоцитів (прямий), швидкістю осідання еритроцитів (прямий), між рівнями сечової кислоти та інтерлейкіну-6 (прямий), між відсотком жиру в тілі та протромбіновим часом (зворотній). Пацієнти групи порівняння мали значущо нижчі рівні загального білка, альбуміну й глюкози та вищі рівні розчинних фібрин-мономерних комплексів, D-димеру й інтерлейкіну-6 порівняно із основною групою. У них виявляли значущий прямий кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти й кількістю тромбоцитів.*

Висновки. *У хворих на лімфопроліферацій-ні хвороби предиктором тромбозу можна вважати низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини, пов'язаний із системним запаленням, а у жінок - і з гіперкоагуляцією. Тромбоцитоз асоціюється із гіперхолестеринемією у хворих без тромботичних ускладнень і з гіперурикемією у пацієнтів із тромбозом. Ожиріння сприяє активації зовнішнього шляху зсідання крові.*

Ключові слова: *лімфопроліферацій-ні хвороби, гіперкоагуляція, тромбоз, ліпіди крові, системне запалення, фактори серцево-судинного ризику*

Abstract

IMPORTANCE OF METABOLIC FACTORS OF CARDIOVASCULAR RISK IN DEVELOPMENT OF THROMBOSIS IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

I.Y. DZIS[1], O.Y. TOMASHEVSKA[2]
[1] State Institution "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv
[2] The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. *To explore relationships between metabolic factors of cardiovascular risk and features of systemic inflammation and hypercoagulability in patients with lymphoproliferative diseases to identify predictors of thrombosis.*

Material and Methods. *The study involved 45 patients with lymphoproliferative diseases (lymphoma - 36 and chronic lymphocytic leukemia - 9 patients): 26 men and 19 women aged 26 to 80 years (median '60). The comparison group included 20 patients with lymphoproliferative diseases and thrombotic complications: deep vein thrombosis of the lower limbs (N=14) and ischemic thrombotic stroke (N=8). Anthropometry along with determination of blood levels of proteins, lipids, glucose, uric acid, coagulation parameters, interleukin-6 and tumor necrosis factor -α were performed. The control group consisted of 16 healthy people. For statistical analysis, the software package "Statistica for Windows 6.0" (Statsoft, USA) was used.*

Results and Discussion. *Patients with lymphoproliferative disease, compared with the control group, had significantly higher levels of low-density lipoprotein cholesterol, uric acid, D-dimer, interleukin-6 and lower levels of high-density lipoprotein cholesterol. Markers of hypercoagulability were determined in 32 patients (71.1%). In the study group of patients, we revealed significant correlations between the levels of total cholesterol and interleukin-6 (inverse); between the levels of high-density lipoprotein cholesterol and D-dimer (inverse, in women) and tumor necrosis factor*

-α (inverse); between the level of low-density lipoprotein cholesterol and platelets count (direct) and erythrocyte sedimentation rate (direct); between levels of uric acid and interleukin-6 (direct)' between the percentage of body fat and prothrombin time (inverse). Patients of comparison group had significantly lower levels of total protein, albumin and glucose and higher levels of soluble fibrin monomer complex, D-dimer and interleukin-6 compared with the study group.

Conclusions. *In patients with lymphoproliferative diseases, a low level of high-density lipoprotein cholesterol can be considered as a predictor of thrombosis. It is associated with systemic inflammation, as well as with hypercoagulability in females. Thrombocytosis is associated with hypercholesterolemia in patients without thrombotic complications and with hyperuricemia in patients with thrombosis. Obesity facilitates activation of the extrinsic blood coagulation pathway.*

Key words: *lymphoproliferative diseases, hypercoagulation, thrombosis, blood lipids, systemic inflammation, factors of cardiovascular risk*

Вступ

У хворих на лімфопроліферацiйні хвороби (ЛПХ) є високий ризик венозного тромбоемболізму (ВТЕ) і, відповідно, значна частота тромботичних ускладнень, що зумовлено як прокоагулянтною активністю самої пухлини й місцевими порушеннями кровоплину, так і ятрогенним впливом, передовсім, хіміотерапії [3]. За джерелами літератури, частота тромбозу в пацієнтів із лімфомами коливається між 3% і 13% для системних форм хвороби, досягаючи 60% у разі первинної локалізації у головному мозку [9]. Лімфоми асоціюються із підвищенням у крові рівня прозапальних цитокінів, із якими, значною мірою, пов'язують тромботичний ризик [11, 21]. Як відомо, ожиріння, розлади ліпідного, пуринового й вуглеводного метаболізму сприяють атеротромбозу. Зв'язок дисліпідемій та інших обмінних порушень із ризиком ВТЕ, зокрема, у хворих на онкогематологічні хвороби, достатньо не вивчений.

Мета дослідження: з'ясувати взаємозв'язки між метаболічними чинниками серцево-судинного ризику та ознаками гіперкоагуляції й системного запалення у пацієнтів із ЛПХ для опрацювання предикторів тромбозу.

Матеріал і методи

Обстежено 45 пацієнтів з ЛПХ - 26 чоловіків і 19 жінок віком від 26 до 80 років (медіана 60 р.). У 19 пацієнтів хворобу діагностовано вперше. На В-клітинні ЛПХ хворіло 44 пацієнти, на Т-клітинну лімфому - 1. Серед В-клітинних ЛПХ діагностовано дифузну великоклітинну лімфому - у 22 хворих, лімфому з малих клітин - у 2, маргінальної зони - у 3, із клітин мантії - у 2, фолікулярну лімфому - у 2, лімфоплазмацитну лімфому - у 4, хронічну лімфоцитну лейкемію (ХЛЛ) - у 9 пацієнтів. Стадії лімфоми за Ann Arbor і ХЛЛ за Rai встановлено такі: I - у 4 хворих, II - у 9, III - у 5, IV - у 18. Рецидив хвороби спостерігали у 5 пацієнтів. Пацієнти основної групи не мали супровідних серцево-судинних хвороб. У групу порівняння входило 20 хворих на ЛПХ із тромботичними ускладненнями: тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок - 12, артерійним тромбозом (тромбоішемічним інсультом) - 6 і поєднанням венозного й артерійного тромбозу - 2 пацієнти. Вісім пацієнтів із венозними тромбозами (40,0%) отримували антикоагулянтну терапію на час лабораторного обстеження.

Поряд із загально-клінічним і спеціалізованим гематологічним обстеженням хворим перед початком курсу хіміотерапії визначали метаболічні показники у крові: протеїнограма, рівні сечової кислоти, глюкози, беталіпопротеїдів (БЛП), тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої (ХС-ЛПВГ) і низької густини (ХС-ЛПНГ) ферментативними методами. Співвідношення ЗХС до ХС-ЛПВГ подано як атерогенний індекс (АІ). Визначали концентрацію у крові прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактору некрозу пухлин - α (ФНП-α) імуноферментним методом за допомогою набору реагентів А-8768 "ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ" та А-8756 "α-ФНО-ИФА-БЕСТ", відповідно. Для оцінки стану коагуляційної ланки гемостазу проводили визначення фібриногену, протромбінового часу (ПЧ) і протромбінового індексу (ПІ), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) з допомогою набору "BIO-KSEL" із використанням коагулометра "СС-3003", концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) ортофенантроліновим тестом реактивами фірми "Технология-Стандарт", D-димеру імуноферментним методом з допомогою набору реагентів D-9120 "D-димер-ИФА-БЕСТ". Підвищені рівні РФМК понад 4 мг/дл (маркер генерації тромбіну) та D-димеру (продукт деградації фібрину в процесі фібринолізу) понад 250 мкг/л розцінювали

як гіперкоагуляцію [16]. За рівня D-димеру понад 500 мкг/л проводили діагностику тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок методом допплерографії. Відсоток жиру в тілі (ВЖТ) визначали методом біоелектричного імпедансу за допомогою апарата Body Fat Monitor BF 306 фірми OMRON. Контрольну групу становили 16 практично здорових людей. Групи значущо не відрізнялися між собою за віком і гендерним складом. Для статистичного опрацювання результатів використовували пакет програм "Statistica for Windows 6.0" (Statsoft, USA). Параметричні показники подано як медіана і міжквартильний інтервал (в дужках), їх порівнювали за допомогою U-критерію Манна-Вітні. Для з'ясування кореляційних зв'язків застосовували критерій тау (τ) Кендалла. Для порівняння якісних показників використовували точний критерій Фішера.

Результати й обговорення

Групи хворих значущо не різнилися між собою за показниками індексу маси тіла (ІМТ) й ВЖТ. В основній групі хворих надмірну масу тіла встановили у 15 (33,3%) випадках, ожиріння I-II ступеню - у 7 (15,6%) осіб, високий ВЖТ - у 19 (42,2%) пацієнтів. Підвищений рівень глюкози натще понад 5,6 ммоль/л виявили у 18 (40,0%) хворих.

Показники обміну ліпідів в основній групі хворих істотно відрізнялися від даних у групі контролю, а саме: значущо вищим був рівень ХС-ЛПНГ (p=0,035) та АІ (p=0,005), а нижчою - концентрація ХС-ЛПВГ (p=0,014) (табл. 1). У 9 (20,0%) пацієнтів виявили рівень ЗХС нижчий від 4,2 ммоль/л, а у 19 (42,2%) - гіперхолестеринемія (понад 5,2 ммоль/л). Оптимальний рівень ХС-ЛПНГ (менше 2,6 ммоль/л) був у 11 (24,4%) хворих, а понад 3,4 ммоль/л - у 26 (57,8%) осіб. Знижену концентрацію ХС-ЛПВГ виявили у 18 (40,0%) хворих, а підвищений рівень тригліцеридів - у 14 (31,1%). Таким чином, значна кількість пацієнтів із ЛПХ мали атерогенну дисліпідемію, яку виявляли найчастіше гіперхолестеринемією із зниженим рівнем ХС-ЛПВГ. Слід зазначити, що хворі не отримували гіполіпідемічної терапії.

Маркери гіперкоагуляції визначали у 32 (71,1%) пацієнтів основної групи. Серед показників системи зсідання крові у цій групі, порівняно із контрольною, значущо вищим був рівень D-димеру (p=0,00002), виявлено тенденції до вищої концентрації фібриногену (p=0,057) та до вкорочення АЧТЧ (p=0,090) (табл.1). Значущо довшим був ПЧ (p=0,049) і, відповідно, меншим ПІ (p=0,009). Серед показників системного запалення значущо вищим був рівень ІЛ-6 (p=0,0001) та мав тенденцію до вищого значення рівень ФНП-α (p=0,056).

Значущі ($p<0,05$) і з тенденцією до значущості ($p \geq 0,05$ і $<0,1$) кореляційні зв'язки між гемостатичними, метаболічними показниками й запальними маркерами, а також стадією хвороби у пацієнтів основної групи подано у табл. 2. Між ВЖТ і ПЧ виявлено негативну кореляцію, що свідчить про зв'язок між ожирінням і тенденцією до активації зовнішнього шляху зсідання крові в обстежених хворих. Відомо, що жирова тканина може вивільняти медіатори, які індукують хронічний запальний стан і порушення зсідання крові, сприяючи тромбозу. Зокрема, підвищується експресія тканинного чинника; сигнальний шлях TF-PAR2 адипоцитів сприяє аліментарному ожирінню через зниження метаболізму й витрат енергії, тоді як гематопоетичний сигнальний шлях TF-PAR2 є головною причиною для запалення жирової тканини, стеатозу печінки й стеатогепатиту, а також інсулінорезистентності [17]. У клініці та експерименті у разі ожиріння виявляють протромботичні порушення гемостазу, зокрема вкорочення ПЧ, яке відображає активацію зовнішнього, індукованого тканинним чинником, шляху зсідання крові [7, 19].

Концентрація D-димеру зворотно корелювала із рівнем ХС-ЛПВГ у жінок, відображаючи асоціацію низьких рівнів ХС-ЛПВГ із гіперкоагуляцією. Серед пацієнтів жіночої статі знижену концентрацію ХС-ЛПВГ мали 8 (42,1%) осіб. Зв'язки між гіперкоагуляцією й зниженою концентрацією ХС-ЛПВГ підтверджують джерела літератури. Так, у дослідженні О.Я. Томашевської, Є.І. Дзіся [20] рівні РФМК і ХС-ЛПВГ зворотно корелювали між собою у пацієнтів із ожирінням і метаболічним синдромом. У пацієнтів із нелікованою ВІЛ-інфекцією виявлено зворотну кореляцію між числом частинок ЛПВГ та рівнями розчинних міжклітинних молекул адгезії -1 і D-димеру [1]. Досліджено, що ЛПВГ мають протективну щодо тромбозу дію, яка полягає у галь-

муванні активації ендотелію й тромбоцитів, сприянні ендотелійзалежній вазодилятації та зменшенні ґенерації тромбіну через посилення антикоаґулянтного шляху протеїну С [12]. Дослідження in vitro показують, що ЛПВГ гальмує стимульовану агоністами аґреґацію тромбоцитів, зв'язування фібриноґену, секрецію ґранул і звільнення тромбоксану А2, і ця інгібіторна дія опосередковується, зокрема, скавенджер-рецептором типу В1 або рецептором apoER2/LRP8 аполіпопротеїну Е та пов'язана із індукцією внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, охоплюючи стимуляцію протеїнкінази С, цитоплазматичну алкалізацію й ґенерацію оксиду азоту; водночас, популяційні дослідження демонструють обернену асоціацію між рівнем ЛПВГ у плазмі та частотою рецидивів ВТЕ [15]. Низький рівень ХС-ЛПВГ вважають незалежним предиктором утворення тромбоцитарного тромбу [14].

У хворих на ЛПХ системне запалення асоціювалося із нижчими рівнями холестерину, на що вказували виявлені неґативні кореляції між рівнями ІЛ-6 і ЗХС, між ФНП-α і ХС-ЛПВГ, між ШОЕ і АІ, концентрацією ХС-ЛПНГ (табл. 2). Подібний зв'язок простежується й у хворих на інші хвороби, зокрема J. Baker et al. [1] у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією виявили зворотну кореляцію між числом частинок ЛПВГ та рівнем ІЛ-6.

За літературними джерелами метаболізм холестерину тісно пов'язаний із запаленням і може як регулюватися прозапальними цитокінами, так і регулювати їх активність. Кристали холестерину стимулюють запальний процес в ендотелії, сприяючи виникненню й наростанню серцево-судинних хвороб [6]. Із іншого боку, у важко хворих пацієнтів, передовсім, онкоґічних, системне запалення часто асоціюється із гіпохолестеринемією, що пояснюють, зокрема, зниженим синтезом апопротеїнів гепатоцитами або індукуванням оксидації ХС-ЛПНГ під впливом прозапальних цитокінів [2, 18, 22]. Пригнічення запального процесу, навпаки, асоціюється зі зростанням рівня ХС-ЛПНГ, що підтверджує дослідження K.P Liao et al. [10], яке встановило, що у хворих на ревматоїдний артрит у процесі лікування знижується рівень СРП і одночасного підвищується концентрація ХС-ЛПНГ.

Ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ) мають протизапальні функції. Доведено, що ЛПВГ гальмують запалення ендотелію, знижуючи експресію клітинних молекул адґезії, зменшуючи активацію лейкоцитів, стимулюючи ендотелійну синтетазу оксиду азоту й гальмуючи патоloґічний вплив оксидизованих ліпопротеїнів низької густини [13]. Знижений рівень ХС-ЛПВГ під час запалення може бути пов'язаний із високою концентрацією фосфоліпази А2 або із давн-регуляцією гена АТФ-зв'язувального касетного транспортера-1 [22].

У хворих на ЛПХ кількість тромбоцитів перебувала у прямому кореляційному зв'язку із рівнями ЗХС і ХС-ЛПНГ (табл. 2), що узгоджується із джерелами літератури. Так, експериментальне дослідження A.L. Gomes et al. [5] виявило зв'язок між гіперхолестеринемією та підвищеним рівнем лейкоцитів і тромбоцитів у крові, що пояснюється мобілізацією клітин кісткового мозку й продукцією тромбоцитів внаслідок перериванння осі SDF-1:CXCR4. Автори встановити, що гіперхолестеринемія асоціюється із масивною делокалізацією мегакаріоцитів до судинної сітки кісткового мозку, що призводить до тромбоцитозу.

Концентрація сечової кислоти у хворих основної групи була значущо вищою від значень у контрольній групі (табл. 1). У 18 (40,0%) пацієнтів рівень сечової кислоти був підвищеним і додатньо корелював із ІМТ (τ=0,27, p=0,031), ВЖТ (τ=0,71, p=0,024) та мав тенденцію до такої кореляції із концентрацією ґлюкози у крові (τ=0,28, p=0,071) (табл. 2). Виявлено значущий зворотний кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти та кількістю тромбоцитів у крові та тенденцію до прямої кореляції між рівнями сечової кислоти та ІЛ-6 у жінок. Таким чином, хоч такий чинник серцево-судинного ризику, як гіперурикемія, часто спостерігали у пацієнтів із ЛПХ, особливо в осіб із надвагою/ожирінням і гіперґлікемією, але не асоціювався із ознаками гіперкоаґуляції в основній групі хворих та був слабко пов'язаний із системним запаленням у жінок. Відомо, що у хворих на лімфоми гіперурикемія, переважно, є ознакою розпаду злоякісних клітин. Підвищений рівень сечової кислоти в обстежених пацієнтів із ЛПХ хоч і асоціювався із ожирінням, яке вважається фактором тромботичного ризику, але не сприяв виникненню гіперкоаґуляції, а, навпаки, був пов'язаний із тромбоцитопенією.

Таблиця 1

Показники метаболізму, системи гемостазу й запальні маркери в хворих на ЛПХ, групі порівняння (з тромбозом) й контрольній групі здорових осіб

Показники	Основна група (n=45)	Група порівняння (n=20)	Контрольна група (n=16)
Загальний білок, г/л	76 (72-85)	69,5 (66,0-71,5) [2]	
Альбумін, г/л	34,5 (31,9-40,2)	30,8 (30,3-31,5) [2]	
Ґлюкоза, ммоль/л	5,3 (4,7-6,2)	4,6 (4,0-5,0) [1,2]	5,12 (4,90-5,34)
Сечова кислота, мкмоль/л	379,0 (334,2-429,0) [1]	289,8 (257,5-475,0)	246,8 (218,7-277,0)
ЗХС, ммоль/л	4,74 (4,46-5,60)	4,60 (4,00-5,20)	4,77 (4,38-5,29)
ХС-ЛПВГ, ммоль/л	1,20 (1,06-1,50) [1]	1,00 (0,82-1,25) [1]	1,5 (1,3-1,85)
ХС-ЛПНГ, ммоль/л	3,45 (2,85-3,99) [1]	3,19 (2,57-3,70)	2,78 (2,37-3,27)
БЛП, од.	50,0 (43,0-63,0)	49,5 (40,0-56,0)	42,0 (40,0-70,0)
ТҐ, ммоль/л	1,33 (0,9-1,8)	1,02 (0,84-1,25)	0,99 (0,90-1,33)
АІ	4,13 (3,3-5,18) [1]	4,73 (3,3-5,6) [1]	3,2 (2,61-3,50)
Фібриноґен, г/л	4,48 (3,51-5,62)	5,14 (3,7-5,74) [1]	3,75 (3,47-4,33)
ПЧ, с	17,0 (15,5-18,3) [1]	17,2 (16,3-19,0) [1]	15,0 (14,6-17,2)
ПІ, %	86,0 (80,0-95,0) [1]	85,0 (77,0-90,0) [1]	100,0 (91,0-103,0)
АЧТЧ, с	31,0 (28,3-35,0)	31,9 (29,8-33,0) [1]	35,35 (31,6-35,7)
РФМК, мг/дл	3,5 (0,0-6,5)	5,75 (4,0-6,5) [1,2]	3,0 (3,0-3,0)
D-димер, нг/мл	177,7 (53,4-495,8) [1]	505,7 (422,0-906,9) [1,2]	21,8 (19,0-40,5)
ІЛ-6, пг/мл	2,67 (1,37-9,40) [1]	8,64 (4,84-9,84) [1,2]	0,07 (0,00-0,72)
ФНП-α, пг/мл (середнє±δ)	9,56±32,42	6,99±16,93 [1]	0±0
ШОЕ, мм/год.	14 (5-33)	18,5 (7-39)	

[1] - різниця з показниками контрольної групи значуща, [2] - різниця з показниками основної групи хворих значуща (p<0,05)

Підсумовуючи викладені результати, можна сказати, що про активацію зсідання крові у пацієнтів із ЛПХ свідчить зростання рівнів РФМК і D-димеру, а про системний запальний процес - підвищення концентрації фібриноґену, прозапальних цитокінів ІЛ-6 і ФНП-α. Активація запального процесу асоціюється із нижчими рівнями ЗХС, ХС-ЛПНГ і ХС-ЛПВГ. Гіперкоагуляція пов'язана зі зниженою концентрацією ХС-ЛПВГ у жінок. Гіперхолестеринемія асоціюється із тромбоцитозом, який вважається фактором ризику виникнення тромбозу [8].

Хворі на ЛПХ із тромбозами (група порівняння) характеризувалися значущо нижчими показниками ґлюкози (p=0,0497), ХС-ЛПВГ (p=0,003), АЧТЧ (p=0,047) та вищими - АІ (p=0,009), фібриноґену (p=0,018), РФМК (p=0,0003), D-димеру (p=0,00007), ІЛ-6 (p=0,00003), ФНП-α (p=0,032), ПЧ (p=0,032) порівняно із групою контролю, виявляли також тенденція до вищої концентрації сечової кислоти (p=0,065) (табл. 1). Порівняно із основною групою пацієнтів, у хворих із тромбозами значущо нижчими були рівні загального білка (p=0,005), альбуміну (p=0,009) та вищими - концентрації РФМК (p=0,044), D-димеру (p=0,032) й ІЛ-6 (p=0,030), що свідчить про значну активацію запалення й зсідання крові.

У пацієнтів групи порівняння значущо нижчою, порівняно із хворими основної (p=0,041) і контрольної груп, була концентрація ґлюкози, хоч і не досягала рівня гіпоґлікемії. Причина для нижчої концентрації ґлюкози у хворих із тромбозами не є зрозумілою. Літературні джерела свідчать про те, що низький рівень ґлюкози сприяє запаленню й протромботичним змінам, а саме підвищенню аґреґаційної здатності тромбоцитів і рівнів низки чинників коаґуляційного каскаду [4].

Різниці між основною групою й групою порівняння за концентраціями ліпідів у крові не виявлено. Але в хворих із тромбозами значущо

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між гемостазіологічними та метаболічними показниками й запальними маркерами в пацієнтів з ЛПХ

Пари показників		τ	p
К-сть тромбоцитів	ЗХС	0,28	0,010
К-сть тромбоцитів	ХС-ЛПНГ	0,25	0,017
К-сть тромбоцитів	БЛП	0,20	0,063
К-сть тромбоцитів	Сечова к-та	-0,30	0,006
D-димер*	ХС-ЛПВГ*	-0,34	0,045
ПЧ	ВЖТ	-0,62	0,051**
ІЛ-6*	Сечова к-та*	0,28	0,096
ІЛ-6	ЗХС	-0,24	0,020
ФНП-α	ХС-ЛПВГ	-0,24	0,019
ШОЕ	ХС-ЛПНГ	-0,18	0,098
ШОЕ	АІ	-0,26	0,021

** - в жінок; ** - точне однобічне p=0,035*

більшою була частота виявлення низького рівня ХС-ЛПВГ - в 14 (70,0%) пацієнтів порівняно із основною групою - в 18 (40%, p=0,033) хворих. Знижений рівень ХС-ЛПВГ визначали частіше у хворих із венозними тромбозами (у 12 із 14 осіб, 85,7%), ніж лише із артерійними (у 2 із 6, 33,3%, p=0,037). Порівнюючи підгрупу пацієнтів із венозними тромбозами з основною групою, встановлено, що у них рівень ХС-ЛПВГ був істотно нижчим - 1,0 (0,74-1,05) ммоль/л (p=0,026). Концентрація ХС-ЛПВГ виявляла тенденцію до негативної кореляції із рівнем ФНП-α (τ=-0,46, p=0,063), а останній показник значущо позитивно корелював із АІ (τ=0,49, p=0,050, точне однобічне p=0,036), що відображає зв'язок запалення із низьким рівнем ХС-ЛПВГ у хворих із тромбозом. Рівень сечової кислоти був пов'язаний прямою кореляцією із кількістю тромбоцитів (τ=0,72, p=0,007).

Таким чином, тромботичні ускладнення у хворих на ЛПХ асоціюються зі значною активацією запалення й коагуляції крові та із низьким рівнем ХС-ЛПВГ, пов'язаним із запаленням та більш характерним для пацієнтів із венозними тромбозами.

Висновки

1. У пацієнтів із лімфопроліферацийними хворобами предиктором тромбозу можна вважати низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини, пов'язаний із системним запаленням, а у жінок - і з гіперкоагуляцією.
2. Тромбоцитоз, який є чинником ризику виникнення тромбозу, асоціюється із гіперхолестеринемією у хворих без тромботичних ускладнень і з гіперурикемією у пацієнтів із тромбозом.
3. Ожиріння у хворих на лімфопроліферацийні хвороби може розглядатися як чинник ризику тромбозу, який сприяє активації зовнішнього шляху зсідання крові, про що свідчить зворотний кореляційний зв'язок між відсотком жиру в тілі та протромбіновим часом.

Література

1. Baker J, Ayenew W, Quick H, Hullsiek KH, Tracy R, Henry K, Duprez D, Neaton JD: High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. J Infect Dis 2010, 201, 285-292.
2. Bonville DA, Parker TS, Levine DM, Gordon BR, Hydo LJ, Eachempati SR, Barie PS: The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. Surg Infect (Larchmt) 2004, 5, 39-49.
3. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano G, Storti S, Iacoviello L, Donati MB: Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. Blood 2010, 115, 5322-5328.
4. Dandona P, Chaudhuri A, Dhindsa S: Proinflammatory and prothrombotic effects of hypoglycemia. Diabetes Care 2010, 33, 1686-1687.
5. Gomes AL, Carvalho T, Serpa J, Torre C, Dias S: Hypercholesterolemia promotes bone marrow cell mobilization by perturbing the SDF-1:CXCR4 axis. Blood 2010, 115, 3886-3894.
6. Grebe A, Latz E: Cholesterol crystals and inflammation. Curr Rheumatol Rep 2013, 15, 313.
7. Kaji N, Nagakubo D, Hashida S, Takahashi S, Kuratani M, Hirai N, Shirai M, Asai F: Shortened blood coagulation times in genetically obese rats and diet-induced obese mice. J Vet Med Sci 2013, 75, 1245-1248.
8. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW: Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008, 111, 4902-4907.
9. Kwaan HC, Vicuna B: Incidence and pathogenesis of thrombosis in hematologic malignancies. Semin Thromb Hemost 2007, 33, 303-312.
10. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Weinblatt ME, Shadick NS, Mehta NN: The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. J Am Heart Assoc 2015, 4, e001588.
11. Lim SH, Woo SY, Kim S, Ko YH, Kim WS, Kim SJ: Cross-sectional study of patients with diffuse large B-cell lymphoma: Assessing the effect of host status, tumor burden and inflammatory activity on venous thromboembolism. Cancer Res Treat 2015. [Epub ahead of print]
12. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW: Endothelial and antithrombotic actions of HDL. Circ Res 2006, 98, 1352-1364.
13. Murphy AJ, Woollard KJ: High-density lipoprotein: a potent inhibitor of inflammation. Clin Exp Pharmacol Physiol 2010, 37, 710-718.
14. Naqvi TZ, Shah PK, Ivey PA, Molloy MD, Thomas AM, Panicker S, Ahmed A, Cercek B, Kaul S: Evidence that high-density lipoprotein cholesterol is an independent predictor of acute platelet-dependent thrombus formation. Am J Cardiol 1999, 84, 1011-1017.
15. Nofer JR, Brodde MF, Kehrel BE: High-density lipoproteins, platelets and the pathogenesis of atherosclerosis. Clin Exp Pharmacol Physiol 2010, 37, 726-735.
16. Nutescu EA, Michaud JB, Caprini JA: Evaluation of hypercoagulable states and molecular markers of acute venous thrombosis. In: Handbook of Venous Disorders. Guidelines of the American Venous Forum. Ed.: Gloviczki P, Edward Arnold (Publishers) Ltd, 2009, 3rd ed., 113-128.
17. Ruf W, Samad F: Tissue factor pathways linking obesity

and inflammation. Hamostaseologie 2015, 35. [Epub ahead of print]
18. Song JX, Ren JY, Chen H: Primary and secondary hypocholesterolemia. Beijing Da Xue Xue Bao 2010, 42, 612-615.
19. Stoppa-Vaucher S, Dirlewanger MA, Meier CA, de Moerloose P, Reber G, Roux-Lombard P, Combescure C, Saudan S, Schwitzgebel VM: Inflammatory and prothrombotic states in obese children of European descent. Obesity (Silver Spring) 2012, 20, 1662-1668.
20. Tomashevska O.Y., Dzis Y.I. Associations of markers of inflammation and activation of platelets and coagulation hemostasis with parameters of anthropometry, echocardiography, carbohydrate and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome. Krovoobih ta hemostas 2007; 3: 18-23. Ukrainian (Томашевська О.Я., Дзісь Є.І. Асоціації маркерів запалення та активації тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу з показниками антропометрії, ехокардіографії, вуглеводного і ліпідного обміну в пацієнтів з метаболічним синдромом. Кровообіг та гемостаз 2007; 3: 18-23).
21. van Aken BE, den Heijer M, Bos GM, van Deventer SJ, Reitsma PH: Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. Thromb Haemost 2000, 83, 536-539.
22. Vyroubal P, Chiarla C, Giovannini I, Hyspler R, Ticha A, Hrnciarikova D, Zadak Z: Hypocholesterolemia in clinically serious conditions--review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.