

© Дзись І.Є., Виговська Я.І., *Томашевська О.Я., *Дзись Є.І.

УДК 616–006.441+616–006.448]–005.2+005.8+002.2

*Дзись І.Є., Виговська Я.І., *Томашевська О.Я., *Дзись Є.І.*

КОАГУЛЯЦІЙНІ Й ЗАПАЛЬНІ МАРКЕРИ ЯК ПРЕДИКТОРИ ТРОМБОЗУ В ПАЦІЄНТІВ З ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ХВОРОБАМИ

Державна установа «Інститут патології крові
та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів)

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

yevhendzis@gmail.com

Дослідження, які спрямовані на вирішення цієї проблеми, проводяться в відділенні гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», № держ. реєстрації 0113U003166.

Вступ. Хворі на лімфопроліферативні хвороби (ЛПХ) відносяться до групи високого ризику венозного тромбоемболізму (ВТЕ). За даними літератури частота тромбозу в пацієнтів з лімфомами коливається між 3% і 13% для системних форм хвороби, досягаючи 60% у разі первинної локалізації в головному мозку [13]. Тромботичний ризик зумовлений як прокоагулянтною активністю самої пухлини й місцевими розладами кровоплину, так і ятрогенним впливом, передовсім, хіміотерапії [23]. В пацієнтів з лімфомами нерідко виявляються біомаркери активації зсідання крові й фібринолізу, які мають предиктивне значення для виникнення ВТЕ [5]. Крім того, перебіг лімфом асоціюється з підвищенням в крові рівня прозапальних цитокінів, з якими, в значній мірі, пов'язують тромботичний ризик [4, 19]. Запальні цитокіни здатні активувати зсідання крові, індукуючи синтез тканинного чинника (ТЧ) моноцитами крові і, відповідно, активуючи внутрішній шлях коагуляції; з іншого боку, вже існуючий тромбоз безпосередньо стимулює запальну відповідь у венозній стінці з активацією нейтрофілів та експресією запальних цитокінів і клітинних молекул адгезії [9]. Проте, досліджень, які підтверджують роль гіперкоагуляції й підвищеного рівня цитокінів у виникненні тромботичних ускладнень в хворих на ЛПХ, недостатньо. Не вивчено предиктивне значення для розвитку тромбозу моноцитів і базофілів, які беруть активну участь в регуляції гемостазу та виникненні й розсмоктуванні тромбів [14].

Мета дослідження – з'ясувати взаємозв'язки між показниками системи гемостазу, клітинного складу крові та запальними маркерами в пацієнтів з ЛПХ для опрацювання предикторів тромботичних ускладнень.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 45 пацієнтів з ЛПХ (основна група) – 26 чоловіків і 19 жінок віком від 26 до 80 років (медіана 60 р.). В 19 пацієнтів хворобу було діагностовано вперше. На В-клітинні ЛПХ хворіло 44 пацієнти, на Т-клітинну лімфому – 1. Серед В-клітинних ЛПХ діагностовано дифузну великоклітинну лімфому – в 22 хворих, лімфому з малих клітин – в 2, маргінальної зони – в 3, з клітин мантиї – в 2, фолікулярну лімфому – в 2, лімфоплазматичну лімфому – в 4, хронічну лімфоплазматичну лейкомію (ХЛЛ) – в 9 пацієнтів.

Стадії лімфоми за Ann Arbor і ХЛЛ за Rai встановлено такі: I – в 4 хворих, II – в 9, III – в 5, IV – в 18. Рецидив хвороби діагностовано в 5 пацієнтів. В групу порівняння входило 20 хворих на ЛПХ з тромботичними ускладненнями: тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок – 12, артеріальним тромбозом (тромбоішемічним інсультом) – 6 і поєднанням венозного й артеріального тромбозу – 2 пацієнти. Вісім пацієнтів з венозними тромбозами (40,0%) отримували антикоагулянтну терапію на час лабораторного обстеження.

Поряд із комплексним клініко-гематологічним обстеженням хворим перед початком хіміотерапії визначали концентрацію в крові прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) імуноферментним методом з допомогою набору реагентів А-8768 «ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ» та А-8756 « α -ФНО-ИФА-БЕСТ», відповідно. Для оцінки стану коагуляційної ланки гемостазу визначали рівень фібриногену, протромбіновий час (ПЧ) і протромбіновий індекс (ПІ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) з допомогою набору «BIO-KSEL» з використанням коагулометра «СС-3003», рівень 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]. Рівень D-димеру понад 500 мкг/л вважали ознакою тромбозу, для діагностики якого проводили дуплекснографію вен нижніх кінцівок. Контрольну групу складало 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 досліджень та їх обговорення. В основній групі пацієнтів порівняно з контрольною значущо довшим був ПЧ ($p=0,049$) і, відповідно, меншим ПІ ($p=0,009$), мали тенденцію до вкорочення АЧТЧ

($p=0,090$) та до вищих значень – рівень фібриногену ($p=0,057$) (табл. 1). Гіперфібриногенемію виявлено в 28 пацієнтів основної групи (62,2%). В 19 пацієнтів (42,2%) був підвищеним рівень РФМК (понад 4 мг/дл), а в 5 з них (11,1%) він перевищував 10 мг/дл. Маркером активації коагуляційного гемостазу й фібринолізу є рівень D-димеру, який за даними літератури є предиктором артеріального й венозного тромбозу [11, 17]. Концентрація цього показника в пацієнтів основної групи була значущо вищою порівняно з контрольною групою ($p=0,00002$) (табл. 1). Рівні D-димеру до 250 нг/мл було виявлено в 28 осіб (62,2%), між 250 нг/мл і 500 нг/мл – в 6 (13,3%) і понад 500 нг/мл – в 11 (24,4%). В цих останніх 11 хворих було проведено доплерографію вен нижніх кінцівок, яка, однак, не виявила тромбозу. Загалом маркери гіперкоагуляції визначалися в 32 пацієнтів (71,1%).

В 20 хворих основної групи (44,4%) виявлялося підвищене ШОЕ понад 15 мм/год. (в т.ч. В 13 хворих – понад 30 мм/год.). Рівні запальних маркерів ІЛ-6 і ФНП- α в основній групі пацієнтів були вищими, ніж в контрольній групі ($p=0,0001$ і $p=0,056$, відповідно) (табл. 1), що узгоджується з даними літератури [1, 2]. Високі їх концентрації (рівні ІЛ-6 понад 10 пг/мл і ФНП- α понад 6 пг/мл) виявлялися в 10 (22,2%) і 8 хворих (17,8%), відповідно. ІЛ-6-позитивних було 40 пацієнтів (88,9%). Наявність ІЛ-6 в крові та рівень ФНП- α понад 0,285 пг/мл вважаються чинниками, асоційованими з ризиком ВТЕ [4]. Такий рівень ФНО- α (фактично $\geq 1,45$ пг/мл) виявлявся в 10 пацієнтів (22,2%).

Значущі кореляційні зв'язки ($p<0,05$) між гемостатичними показниками й запальними маркерами, а також стадією хвороби в пацієнтів основної групи подано в таблиці 2. із збільшенням стадії хвороби наростали ознаки гіперкоагуляції й запалення, як видно із позитивних кореляцій між стадією ЛПХ та рівнями РФМК, ІЛ-6, а також із тенденції до прямих зв'язків між стадією хвороби й концентраціями D-димеру ($\tau=0,22$, $p=0,052$) і ФНП- α ($\tau=0,21$, $p=0,061$). Подібне дослідження, яким виявлено позитивну асоціацію між рівнем ФНП і ступенем зловідносності негоджінських лімфом, проведено В.Л. Матланом та ін. [2].

Рівень фібриногену, маркера системного запалення, був пов'язаний прямою кореляцією з відсотком $\alpha 2$ -глобулінів та зворотною – з концентрацією загального білка. Крім того, рівні фібриногену й РФМК були пов'язані між собою позитивною кореляцією, що вказує на взаємозв'язок між запаленням і гіперкоагуляцією.

Рівень РФМК негативно корелював з концентрацією альбуміну ($\tau=-0,28$, $p=0,061$ як тенденція) та позитивно з ШОЕ і рівнем ІЛ-6, підтверджуючи взаємозв'язок гіперкоагуляції з системним запаленням [6].

Асоціація між підвищенням рівня D-димеру і вкороченням АЧТЧ (табл. 2) дозволяє розглядати останній як маркер гіперкоагуляції. Тривалість АЧТЧ менше 30 с виявлялася в 16 хворих (35,6%). до вкорочення АЧТЧ може призвести акумуляція в циркуляції активованих чинників зсідання, про що свідчать дані літератури, а саме: виявлена в пацієнтів з вкороченим АЧТЧ підвищена генерація тромбіну й зростання ризику тромбозу, особливо венозного [12, 22]. Крім того, АЧТЧ в обстежених нами хворих на ЛПХ був зворотно пов'язаний з рівнем $\beta 2$ -мікроглобуліну, який є ознакою активності хвороби й негативним прогностичним маркером (табл. 2).

Концентрації ІЛ-6 і ФНП- α були пов'язані прямими кореляціями між собою та з іншими показниками запалення – ШОЕ і $\alpha 1$ -глобулінами (ФНП- α також з $\alpha 2$ -глобулінами – $\tau=0,28$, $p=0,069$ як тенденція) та зворотними кореляціями з концентраціями альбуміну й загального білка. Це свідчить про те, що гіпоальбумінемію й гіпопротеїнемію можна асоціювати з системним запаленням. Рівень ФНП- α був позитивно пов'язаний з рівнем $\beta 2$ -мікроглобуліну, що може вказувати на несприятливе прогностичне значення цього прозапального цитокіна.

Підтверджують тісний зв'язок між гіперкоагуляцією й системним запаленням прямі кореляції між рівнями D-димеру та ІЛ-6 ($\tau=0,18$, $p=0,084$ як тенденція), ФНП- α , а також тенденція до зворотної кореляції між АЧТЧ і концентрацією ІЛ-6 ($\tau=-0,18$, $p=0,098$). За даними літератури, ІЛ-6 може прямо активувати коагуляційний каскад [10], а D-димер і інші продукти деградації фібрину модулюють продукцію ІЛ-6 і інших запальних медіаторів [21]. В дослідженні Leiden

Таблиця 1

Показники системи гемостазу й запальні маркери в хворих на лімфоми, в 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) I	
Альбумін, г/л	34,5 (31,9-40,2)	30,8 (30,3-31,5) I	
Фібриноген, г/л	4,48 (3,51-5,62)	5,14 (3,7-5,74) №	3,75 (3,47-4,33)
ПЧ, с	17,0 (15,5-18,3) №	17,2 (16,3-19,0) №	15,0 (14,6-17,2)
ПІ, %	86,0 (80,0-95,0) №	85,0 (77,0-90,0) №	100,0 (91,0-103,0)
АЧТЧ, с	31,0 (28,3-35,0)	31,9 (29,8-33,0)	35,35 (31,6-35,7)
РФМК, мг/дл, середнє $\pm\delta$	3,5 (0,0-6,5) 3,88 \pm 4,62	5,75 (4,0-6,5) 7,25 \pm 5,16 № I	3,0 (3,0-3,0) 2,50 \pm 1,47
D-димер, нг/мл	177,7 (53,4-495,8) №	505,7 (422,0-906,9) № I	21,8 (19,0-40,5)
ІЛ-6, пг/мл	2,67 (1,37-9,40) №	8,64 (4,84-9,84) № I	0,07 (0,00-0,72)
ФНП- α , пг/мл, середнє $\pm\delta$	0,0 (0,0-0,0) 9,56 \pm 32,42	0,0 (0,0-1,45) 6,99 \pm 16,93 №	0,0 (0,0-0,0) 0 \pm 0
ШОЕ, мм/год.	14 (5-33)	18,5 (7-39)	

Примітка: № – різниця з показниками контрольної групи значуща, I – різниця з показниками основної групи хворих значуща ($p<0,05$).

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між гемостазіологічними показниками й запальними маркерами, стадією хвороби в пацієнтів з негоджкінськими лімфомами

Пари показників		τ	p
Фібриноген	Загальний білок	-0,37	0,008
Фібриноген	α 2-глобуліни	0,31	0,043
Фібриноген	РФМК	0,40	0,0002
РФМК	ШОЕ	0,27	0,022
РФМК	Стадія НГЛ	0,29	0,014
пD-димер	АЧТЧ	-0,45	0,00002
АЧТЧ	β 2-мікроглобулін	-1,00	0,042
ІЛ-6	ШОЕ	0,27	0,017
ІЛ-6	Загальний білок	-0,41	0,003
ІЛ-6	Альбумін, г/л	-0,45	0,001
ІЛ-6	α 1-глобуліни	0,34	0,025
ІЛ-6	РФМК	0,29	0,006
ІЛ-6	ФНП- α	0,31	0,003
ІЛ-6	Стадія НГЛ	0,35	0,002
ФНП- α	Альбумін, г/л	-0,38	0,007
ФНП- α	α 1-глобуліни	0,39	0,011
ФНП- α	β 2-мікроглобулін	0,77	0,029
ФНП- α	D-димер	0,25	0,014
ШОЕ	Альбумін, %	-0,45	0,005

Thrombophilia Study [20], рівні ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α асоціювалися з 2-3-разовим зростанням ризику першого венозного тромбозу.

Анемію було виявлено в 22 пацієнтів основної групи (48,9%), переважно легкого ступеня (в 15 з них). Рівень гемоглобіну нижчий від 100 г/л вважається одним з чинників ризику ВТЕ в хворих на злоякісні пухлини, зокрема лімфоми, за моделлю A.A. Khorana et al. [7]. Таку концентрацію гемоглобіну було виявлено в 11 пацієнтів (24,4%). Концентрація D-димеру зворотно корелювала з рівнями гемоглобіну й гематокриту (**табл. 3**). Зв'язок між гіперкоагуляцією й анемією, очевидно, опосередкований системним запаленням, яке сприяє як активації зсідання крові, так і виникненню анемії. Це підтверджується тенденцією до зворотної кореляції між рівнями гемоглобіну й ІЛ-6 в нашому дослідженні ($\tau=-0,20$, $p=0,053$). Зв'язок між анемією та маркерами запалення (ІЛ-6, СРП) і активації зсідання (D-димер) доведено також у ВІЛ-інфікованих осіб [15].

В основній групі виявлялися тромбоцитоз в 1 хворого та тромбоцитопенія в 13 випадках (28,9%), переважно легкого ступеня – в 12 осіб і важка – в 1 хворого. Кількість тромбоцитів понад 350 тис./мкл, яку також вважають чинником ризику ВТЕ [7], визначено в 9 хворих (20%). Рівень фібриногену, маркера системного запалення, був пов'язаний прямою кореляцією з кількістю тромбоцитів у крові (**табл. 3**).

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між абсолютною кількістю/відсотком клітин крові, рівнями гемоглобіну й гематокриту та гемостатичними показниками в пацієнтів з негоджкінськими лімфомами

Пари показників		τ	p
Базофільні гранулоцити, абс.	РФМК	0,27	0,020
Базофільні гранулоцити, %	РФМК	0,27	0,019
Базофільні гранулоцити, абс.	Тромбоцити	0,25	0,029
Базофільні гранулоцити, абс.	Еозинофільні гранулоцити, абс.	0,33	0,003
Базофільні гранулоцити, абс.	Моноцити, абс.	0,39	0,0005
Моноцити, абс.	РФМК	0,19	0,080
Моноцити, %	D-димер	-0,21	0,047
Моноцити, абс.	АЧТЧ	0,24	0,029
Моноцити, абс.	Тромбоцити	0,22	0,037
Тромбоцити	Фібриноген	0,23	0,031
Гемоглобін	D-димер	-0,21	0,046
Гематокрит	D-димер	-0,36	0,013

У 8 пацієнтів з ЛПХ (17,8%) виявлялася базофілія в крові (понад 1% і понад $0,084 \cdot 10^9/\text{л}$), в т.ч. В 1 хворого на ХЛЛ. Абсолютна кількість базофільних гранулоцитів прямо корелювала із стадією хвороби ($\tau=0,34$, $p=0,005$). Базофілі, як відомо, містять гепарин, і виявлена позитивна кореляція між рівнем цих клітин і РФМК (**табл. 3**) може свідчити про компенсаторний процес, спрямований на гальмування гіперкоагуляції. Крім того, кількість базофілів прямо корелювала з кількістю тромбоцитів, еозинофілів і моноцитів.

За даними літератури, тучні клітини (ТК), які мають спільну з базофілами клітину-попередницю в кістковому мозку (що експресує молекулу CD34), крім багатьох функцій в модуляції фізіологічних і патологічних процесів, грають ключову роль в регуляції фібринолізу [3, 24]. Крім того, вивільнення гістаміну під час дегрануляції ТК сприяє наступному його вивільненню з циркулюючих базофілів, а також периферичним тромбоцитарним подіям через активацію тромбоцитів [18]. Є також дані, що еозинофільні гранулоцити виявляють високу експресію ТЧ впродовж дозрівання і є основним джерелом преформованого ТЧ в крові, що може мати значення для тромбогенезу [8].

В основній групі хворих виявлявся моноцитоз за підвищеним відсотком моноцитів понад 11% в 2 випадках (4,4%) і за їх абсолютною кількістю понад $1,14 \cdot 10^9/\text{л}$ – в 4 осіб (8,9%, в т.ч. В 2 хворих на ХЛЛ). Кількість моноцитів була прямо пов'язана з рівнями РФМК (тенденція), АЧТЧ і кількістю тромбоцитів (**табл. 3**). Відсоток моноцитів корелював зворотно з концентрацією D-димеру. Описані асоціації відображають складні взаємозв'язки між клітинами запалення та процесами активації ге-

мостази й фібринолізу. Зокрема, за даними літератури, макрофаги, які диференціюються в тканинах з циркулюючих моноцитів, акумулюються в тромбі, що є ознакою його розсмоктування [14]. Важливі для цього процесу функції макрофагів – це фагоцитоз, сприяння фібринолізу, ангіогенезу та регуляція ремоделювання тканин. Дослідження *in vitro* S.C. Robson et al. [21] вказує на те, що асоціація моноцитів з D-димером може потенціювати локалізований процес зсідання через подальші зміни в навколоклітинному протеолізі.

Підсумовуючи викладені результати обстеження пацієнтів основної групи, можна сказати, що про активацію зсідання крові в пацієнтів з ЛПХ свідчить зростання рівнів РФМК, D-димеру і вкорочення АЧТЧ. Підвищений гемостатичний потенціал пов'язаний із вищою стадією хвороби (РФМК), більш активною хворобою і гіршим прогнозом за підвищеним рівнем β -2-мікроглобуліну (АЧТЧ), запаленням і інтоксикацією (фібриноген, РФМК), анемією (D-димер), базофілією, зростанням кількості моноцитів (РФМК) і тромбоцитозом (фібриноген).

Хворі на ЛПХ з тромбозами (група порівняння) характеризувалися значущо коротшим АЧТЧ ($p=0,047$) та вищими рівнями фібриногену ($p=0,018$), РФМК ($p=0,0003$), D-димеру ($p=0,00007$), ІЛ-6 ($p=0,00003$), ФНП-альфа ($p=0,032$), ПЧ ($p=0,032$) порівняно із групою контролю (табл. 1). В пацієнтів з тромботичними ускладненнями значущо вищими були рівні РФМК ($p=0,044$), D-димеру ($p=0,032$) й ІЛ-6 ($p=0,030$), а нижчими – загального білка ($p=0,005$) й альбуміну ($p=0,009$), ніж в основній групі. Гіпоальбумінемію констатовано в усіх пацієнтів з тромбозами. Її можна розглядати як ознаку системного запалення в даному випадку, оскільки клінічна й лабораторна діагностика не виявила інших причин для зниження альбуміну в крові.

В 14 пацієнтів (70,0%) групи порівняння визначалося підвищене ШОЕ понад 15 мм/год. (в т.ч. в 1 хворого – понад 30 мм/год.). В 6 хворих (30,0%) була наявна концентрація ФНО- α в крові (рівень $\geq 1,45$ пг/мл) та в усіх 100% визначалася концентрація ІЛ-6 в крові, рівень якого понад 6 пг/мл встановлено в 10 з них (50%). В контрольній групі ІЛ-6-позитивними виявилися 9 осіб (56,25%), що значущо менше, ніж в групі з тромбозами ($p=0,001$), і рівень ІЛ-6 в них не перевищував 1,8 пг/мл. За даними подібного дослідження van Aken B.E. et al. [19], підвищений рівень ІЛ-6 був в явлений в 25,8% пацієнтів з венозним тромбозом, що значущо відрізнялося від частоти 10% в контрольній групі здорових людей.

В хворих з тромботичними ускладненнями маркери гіперкоагуляції виявлено в усіх 20 випадках (100%). 12 з цих пацієнтів (60%) мали підвищені рівні D-димеру понад 500 нг/мл, у всіх з них діагностовано венозні тромбози. В 6 пацієнтів лише з артеріаль-

ними тромбозами рівень D-димеру не перевищував 500 нг/мл.

Підвищений рівень РФМК виявлено в 14 хворих (70%), і він позитивно корелював з рівнем фібриногену ($\tau=0,52$, $p=0,035$), відсотком базофілів ($\tau=0,66$, $p=0,013$) і моноцитів ($\tau=0,45$, $p=0,086$ як тенденція). Підвищений відсоток базофілів виявлявся в 6 хворих (30%), а базофілія за абсолютною кількістю клітин – в 2 (10%), моноцитоз – в 2 хворих (10%). P. Saha et al. [14] в оглядовій статті висвітлюють комплексну взаємодію між активністю клітин запалення і венозним тромбозом. Зокрема, вказується, що в тромб проникають лейкоцити, більшість з яких у свіжому тромбі – це поліморфонуклеари, тоді як макрофаги переважають в пізніх стадіях розсмоктування тромбу і є найважливішими ефektorними клітинами цього процесу.

Підвищена концентрація фібриногену виявлялася в 14 хворих з тромбозами (70,0%), в тому числі в усіх 6 хворих (100%) лише з артеріальним тромбозом. У хворих з венозним тромбозом (14 осіб) рівень фібриногену був підвищений в 8 пацієнтів (57,1%). Гіперфібриногенемія асоціювалася з іншими маркерами системного запалення, як видно з прямих кореляцій між концентрацією фібриногену та ШОЕ ($\tau=0,56$, $p=0,025$), рівнем ІЛ-6 ($\tau=0,63$, $p=0,011$). Рівні фібриногену й ІЛ-6 були пов'язані додатними кореляціями з відсотком моноцитів ($\tau=0,70$, $p=0,008$ і $\tau=0,86$, $p=0,001$, відповідно). Викладені результати підтверджують дані літератури про те, що запалення є одним з провідних механізмів у виникненні й розчиненні тромбів [4, 19]. В пацієнтів з тромботичними ускладненнями визначався значущий зворотний кореляційний зв'язок між рівнями D-димеру й фібриногену ($\tau=-0,56$, $p=0,025$), що може свідчити про процес активного перетворення фібриногену на фібрин з наступним фібринолізом.

Висновки. Предикторами тромботичних ускладнень в пацієнтів з ЛПХ можна вважати вищу стадію хвороби, лабораторні ознаки гіперкоагуляції (підвищені рівні D-димеру, РФМК, вкорочений АЧТЧ), запалення й інтоксикації (наявність в крові ІЛ-6, ФНП- α , підвищені рівні β -2-мікроглобуліну, гіпоальбумінемія, базофілія), тромбоцитоз і анемію.

Маркерами тромбозу в хворих на ЛПХ є підвищені концентрації D-димеру й РФМК. з тромботичними ускладненнями асоціюється гіперфібриногенемія, гіпоальбумінемія, наявність в крові ІЛ-6. Зростання відсотка базофілів поєднується з ознаками активації зсідання крові, а моноцитів – з системним запаленням.

Перспективи подальших досліджень: Потрібні проспективні дослідження, які б підтвердили наявність підвищеного рівня маркерів гіперкоагуляції й цитокінів перед виникненням тромботичного ускладнення в хворих на ЛПХ, а також поглиблене вивчення ролі клітин крові – базофілів і моноцитів у схильності до тромбозу.

Література

1. Исследование цитокинового баланса при лимфопролиферативных заболеваниях / Н.П. Домникова, Т.Ю. Долгих, Ю.А. Дьячкова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 33, № 1. – С. 20-27.
2. Продукція фактора некрозу пухлин при лімфопроліферативних захворюваннях: взаємодія пухлини та організму / В.Л. Матлан, Н.А. Володько, В.А. Барилка [та ін.] // Онкологія. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 167-171.
3. C5a stimulates production of plasminogen activator inhibitor-1 in human mast cells and basophils / J. Wojta, C. Kaun, G. Zorn [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 100, № 2. – P. 517-523.

4. 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 / S.H. Lim, S.Y. Woo, S. Kim [et al.] // *Cancer Res. Treat.* – 2015. [Epub ahead of print].
5. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study / C. Ay, R. Vormittag, D. Dunkler [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 25. – P. 4124-4129.
6. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients / A.F. Shorr, S.J. Thomas, S.A. Alkins [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 121, № 4. – P. 1262-1268.
7. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis / A.A. Khorana, N.M. Kuderer, E. Culakova [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 111, № 10. – P. 4902-4907.
8. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure / C. Moosbauer, E. Morgenstern, S.L. Cuvelier [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 109, № 3. – P. 995-1002.
9. Fox E.A. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies / E.A. Fox, S.R. Kahn // *Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 94, № 2. – P. 362-365.
10. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans / J.M. Stouthard, M. Levi, C.E. Hack [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1996. – Vol. 76, № 5. – P. 738-742.
11. Kleingreis M.C. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. A systematic review / M.C. Kleingreis, H. ten Cate, t A.J. en Cate-Hoek // *Thromb. Haemost.* – 2013. Vol. 110, № 2. – P. 233-243.
12. Korte W. Short activated thromboplastin times are related to increased thrombin generation and an increased risk for thromboembolism / W. Korte, S. Clarke, J.B. Lefkowitz // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2000. – Vol. 113, № 1. – P. 123-127.
13. Kwaan H.C. Incidence and pathogenesis of thrombosis in hematologic malignancies / H.C. Kwaan, B. Vicuna // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 303-312.
14. Leukocytes and the natural history of deep vein thrombosis: current concepts and future directions / P. Saha, J. Humphries, B. Modarai [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 506-512.
15. Markers of inflammation and activation of coagulation are associated with anaemia in antiretroviral-treated HIV disease / B.H. Borges, J.I. Weitz, G. Collins [et al.] // *AIDS.* – 2014. – Vol. 28, № 12. – P. 1791-1796.
16. Nutescu E.A. Evaluation of hypercoagulable states and molecular markers of acute venous thrombosis / E.A. Nutescu, J.B. Michaud, J.A. Caprini // In: *Handbook of Venous Disorders. Guidelines of the American Venous Forum.* Ed.: Glociczki P. – Edward Arnold (Publishers) Ltd. – 2009. – 3rd ed. – P. 113-128.
17. Patient-level compared with study-level meta-analyses demonstrate consistency of D-dimer as predictor of venous thromboembolic recurrences / M. Marcucci, C.T. Smith, J.D. Douketis [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 66, № 4. – P. 415-425.
18. Pharmacological stabilization of mast cells abrogates late thrombotic events induced by diesel exhaust particles in hamsters / A. Nemmar, P.H.M. Hoet, B. Nemery [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1670-1677.
19. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation / B.E. van Aken, M. den Heijer, G.M. Bos [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 83, № 4. – P. 536-539.
20. Reitsma P.H. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study / P.H. Reitsma, F.R. Rosendaal // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2, № 4. – P. 619-622.
21. Robson S.C. Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 beta, IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes in vitro / S.C. Robson, E.G. Shephard, R.E. Kirsch // *Br. J. Haematol.* – 1994. – Vol. 86, № 2. – P. 322-326.
22. Sapkota B. Association of activated partial thromboplastin time and fibrinogen level in patients with type II diabetes mellitus / B. Sapkota, S.K. Shrestha, S. Poudel // *BMC Res. Notes.* – 2013. – Vol. 6. – P. 485.
23. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events / V. Caruso, A. Di Castelnuovo, S. Meschengieser [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 115, № 26. – P. 5322-5328.
24. Wojta J. New aspects in thrombotic research: complement induced switch in mast cells from a profibrinolytic to a prothrombotic phenotype / J. Wojta, K. Huber, P. Valent // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2003. – Vol. 33, № 5-6. – P. 438-441.

УДК 616-006.441+616-006.448]-005.2+005.8+002.2

КОАГУЛЯЦІЙНІ Й ЗАПАЛЬНІ МАРКЕРИ ЯК ПРЕДИКТОРИ ТРОМБОЗУ В ПАЦІЄНТІВ З ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ХВОРОБАМИ

Дзись І.Є., Виговська Я.І., Томашевська О.Я., Дзись Є.І.

Резюме. Предиктори тромботичних ускладнень у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями (ЛПЗ) недостатньо вивчені.

Мета дослідження: встановити взаємовідношення між показниками системи гемостазу, клітинного складу крові і запальними маркерами у хворих ЛПЗ для розробки предикторів розвитку тромбозу. Об'єкт і методи дослідження. Обстежені 45 пацієнтів з ЛПЗ у віці 26-80 років (основна група) і 20 хворих ЛПЗ з венозними і артеріальними тромбозами (група порівняння). Лабораторне обстеження хворих включало визначення показників системи гемостазу і прозапальних цитокінів.

Маркери гіперкоагуляції виявлені у 32 пацієнтів основної групи (71,1%). Виявлені достовірні кореляції між рівнями розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), D-димера і активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТВ), з одного боку, і стадією, показниками активності хвороби, системного запалення, інтоксикації, рівнем гемоглобіну, базофілів і тромбоцитів, з іншого. з тромботичними ускладненнями асоціювалися високі рівні D-димера, РФМК і фібриногену, гіпоальбумінемія і наявність в крові інтерлейкіна-6. Відсотковий вміст базофілів прямо корелював з рівнем РФМК, а моноцитів – з маркерами системного запалення.

Предикторами тромбозу у пацієнтів з ЛПЗ можна рахувати підвищені рівні D-димера і РФМК, укорочене АПТВ, ознаки запалення, інтоксикації, тромбоцитоз і анемію.

Ключові слова: лімфопроліферативні захворювання, гіперкоагуляція, системне запалення, тромбоз.

УДК 616-006.441+616-006.448]-005.2+005.8+002.2

КОАГУЛЯЦИОННЫЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Дзись И.Е., Выговская Я.И., Томашевская А.Я., Дзись Е.И.

Резюме. Предикторы тромботических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) недостаточно изучены.

Цель исследования: установить взаимоотношения между показателями системы гемостаза, клеточного состава крови и воспалительными маркерами у больных ЛПЗ для разработки предикторов развития тромбоза. Объект и методы исследования. Обследованы 45 пациентов с ЛПЗ в возрасте 26-80 лет (основная группа) и 20 больных ЛПЗ с венозными и артериальными тромбозами (группа сравнения). Лабораторное обследование больных включало определение показателей системы гемостаза и провоспалительных цитокинов.

Маркеры гиперкоагуляции выявлены у 32 пациентов основной группы (71,1%). Обнаружены достоверные корреляции между уровнями растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), D-димера и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), с одной стороны, и стадией, показателями активности болезни, системного воспаления, интоксикации, уровнем гемоглобина, базофилов и тромбоцитов, с другой. С тромботическими осложнениями ассоциировались высокие уровни D-димера, РФМК и фибриногена, гипоальбуминемия и наличие в крови интерлейкина-6. Процентное содержание базофилов прямо коррелировало с уровнем РФМК, а моноцитов – с маркерами системного воспаления.

Предикторами тромбоза у пациентов с ЛПЗ можно считать повышенные уровни D-димера и РФМК, укороченное АПТВ, признаки воспаления, интоксикации, тромбоцитоз и анемию.

Ключевые слова: лимфопролиферативные заболевания, гиперкоагуляция, системное воспаление, тромбоз.

UDC 616-006.441+616-006.448]-005.2+005.8+002.2

Coagulation and Inflammatory Markers as Predictors of Thrombosis in Patients with Lymphoproliferative Diseases

Dzis I.Y., Vyhovska Y.I., Tomashevskaya A.Y., Dzis Y.I.

Abstract. *Introduction.* Markers of hypercoagulability and proinflammatory cytokines are frequently elevated in the blood in patients with lymphoproliferative diseases (LPD) and are associated with an increased risk of venous thromboembolism. However, predictors of thrombotic complications in LPD are not clearly identified.

The aim of study: To determine relationships between hemostatic parameters, blood cells count and inflammatory markers in patients with LPD to reveal predictors of thrombosis.

The object and methods of investigation: The study involved 45 patients with LPD – 26 men and 19 women aged 26 to 80 years (median '60): 36 patients with lymphomas, including 22 persons with diffuse large B-cell lymphoma, and 9 patients with chronic lymphocytic leukemia. In the comparison group, there were 20 patients with LPD, complicated by venous and arterial thrombosis. Along with the clinical examination of patients, before chemotherapy, we determined blood levels of inflammatory and coagulation parameters. The control group consisted of 16 healthy people. For statistical analysis, it was used the software package "Statistica for Windows 6.0" (Statsoft, USA). Continuous variables were described with the median and interquartile range.

Results of study: In the study group compared to the control group, there were significantly higher levels of D-dimer – 177.7 (53.4-495.8) ng/ml vs 21.8 (19.0-40.5) ng/ml ($p=0.00002$), proinflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6) – 2.67 (1.37-9.40) pg/ml vs 0.07 (0.0-0.72) pg/ml ($p=0.0001$) and longer prothrombin time – 17.0 (15.5-18.3) s vs 15.0 (14.6-17.2) s ($p=0.009$). Hyperfibrinogenemia was identified in 28 patients (62.2%), elevated levels of soluble fibrin monomer complexes (SFMC) – in 19 patients (42.2%), D-dimer level above 250 ng/ml – in 17 patients (37.8%). Markers of hypercoagulability were determined in 32 patients (71.1%). Hemoglobin level below 100 g/l was found in 11 patients (24.4%), platelets count over $350 \times 10^9/l$ – in 9 (20%) patients. The positive correlations were seen between the disease stage and levels of SFMC ($\tau=0.29$, $p=0.014$), IL-6 ($\tau=0.35$, $p=0.002$). Fibrinogen levels were in the direct correlation with the platelets count ($\tau=0.23$, $p=0.031$). Levels of SFMC were correlated positively with inflammatory markers ESR ($\tau=0.27$, $p=0.022$), levels of fibrinogen ($\tau=0.40$, $p=0.0002$) and IL-6 ($\tau=0.29$, $p=0.006$). D-dimer levels correlated directly with TNF- α levels ($\tau=0.25$, $p=0.014$) and inversely with hemoglobin levels ($\tau=-0.21$, $p=0.046$), activated partial thromboplastin time (APTT) ($\tau=-0.45$, $p=0.00002$). APTT was also inversely associated with β_2 -microglobulin levels ($\tau=1.00$, $p=0.042$) – feature of disease activity and adverse prognosis. In the comparison group of patients with thrombosis, there were significantly higher levels of SFMC – 5.75 (4.0-6.5) mg/dl vs 3.5 (0.0-6.5) mg/dl ($p=0.044$), D-dimer – 505.7 (422.0-906.9) ng/mL ($p=0.032$) and IL-6 – 8.64 (4.84-9.84) pg/ml ($p=0.029$), and lower albumin levels – 30.8 (30.3-31.5) g/l vs 34.5 (31.9-40.2) g/l ($p=0.009$), compared with the study group. Hypercoagulable markers were detected in all patients. D-dimer levels above 500 ng/mL and hyperfibrinogenemia were revealed in 12 (60%) and 14 patients (70%), respectively. Elevated SFMC was found in 14 patients (70%), and it was positively correlated with fibrinogen levels ($\tau=0.52$, $p=0.035$).

Conclusions: the higher stage of LPD, laboratory findings of hypercoagulability, inflammation and intoxication, hypoalbuminemia, thrombocytosis and anemia can be considered as predictors of thrombotic complications in patients with LPD. The increased concentration of D-dimer in the blood, which is often combined with high levels of fibrinogen and SFMC, is the sign of thrombosis in patients with LPD.

Keywords: lymphoproliferative diseases, hypercoagulability, systemic inflammation, thrombosis.

Рецензент – проф. Скрипник І.М.

Стаття надійшла 13.07.2015 р.