

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

Державна установа “Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України”, 79044 Львів  
\*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, 79010 Львів

## ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГІПЕРФІБРИНОГЕНЕМІЇ Й ГІПЕРКОАГУЛЯЦІЇ ДЛЯ ПЕРЕБІГУ В-ЗРІЛОКЛІТИННИХ ЛІМФОЇДНИХ НОВОТВОРІВ

(Представлено акад. НАМН України Д. Д. Зербіно)

Для з'ясування зв'язків між активацією коагуляційного гемостазу та загальним і безпідйним виживанням пацієнтів з В-зрілоклітинними лімфоїдними новотворами було обстежено дві групи пацієнтів: 1 група — 45 хворих на негоджкінські лімфоми (36 осіб) і хронічну лімфоцитарну лейкемію (9 осіб), 2 група — 22 пацієнти з множинною мієломою. Встановлено, що в пацієнтів 1 групи за 35 місяців спостереження негативними прогностичними маркерами щодо загального виживання є вкорочений активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), рівні в плазмі фібриногену понад 6 г/л і розчинних фібрин-мономерних комплексів понад 40 мг/л, а щодо безпідйного виживання — останні два показники. У хворих 2 групи за 29 місяців спостереження негативними прогностичними маркерами щодо загального виживання є рівень D-димеру понад 250 мкг/л, а безпідйного виживання — вкорочений АЧТЧ.

**Ключові слова:** негоджкінські лімфоми, хронічна лімфоцитарна лейкемія, множинна мієлома, гіперфібриногенемія, гіперкоагуляція, виживання.

В наш час прогнозування перебігу зрілоклітинних лімфоїдних новотворів базується на результатах молекулярно-генетичних досліджень, клінічному стадіюванні (системи ISS, Ann Arbor, Rai, Binet), визначенні міжнародних прогностичних індексів (МПІ) для різних типів негоджкінських лімфом (НГЛ). Проте нерідко в пацієнтів з ідентичними прогностичними показниками виявляють різницю в наслідках хвороби. Тому прогнозування доповнюють низкою предиктивних біомаркерів [2].

У пацієнтів з лімфоїдними неоплазіями із зрілих клітин часто виявляють підвищені рівні маркерів активації згортання крові, таких як продукти деградації фібрину, D-димер, тканинний фактор та

ін. [8]. З гіперкоагуляцією в цих хворих пов'язують не тільки підвищену схильність до тромбозів [11], але й несприятливий перебіг хвороби [1, 2, 8, 10]. Проте конкретних рекомендацій щодо прогностичного значення окремих показників коагуляційного гемостазу в пацієнтів з різними типами лімфоїдних новотворів ще не опрацьовано.

Мета дослідження — з'ясувати зв'язок між гіперфібриногенемією й активацією коагуляційного гемостазу та загальним і безпідйним виживанням (*overall and event-free survival*) пацієнтів з В-клітинними НГЛ, хронічною лімфоцитарною лейкемією (ХЛЛ) і множинною мієломою (ММ) для вдосконалення прогнозування їх перебігу.

Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України

Відділення гематології з лабораторною групою

Я. І. Виговська — головн.н.с., д.м.н., професор

І. Є. Дзись — м.н.с., к.м.н. (ivandzis@gmail.com)

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Кафедра внутрішньої медицини № 2

Є. І. Дзись — професор кафедри, д.м.н., професор

О. Я. Томашевська — професор кафедри, д.м.н., професор

© І. Є. Дзись, О. Я. Томашевська, Я. І. Виговська, Є. І. Дзись, 2017.

**Обстежені та методи.** Обстежено 67 пацієнтів із лімфоїдними новотворами зі зрілих В-клітин. Критеріями виключення з дослідження були такі: інфекційні й інші запальні хвороби, тромбози й тромбоемболії впродовж останніх 3 місяців, лікування антикоагулянтами, хірургічні втручання або променева терапія в останні 2 тижні. Було сформовано дві групи пацієнтів. В 1 групу ввійшло 45 хворих: 36 пацієнтів з НГЛ і 9 — з ХЛЛ, серед них 26 чоловіків і 19 жінок віком 26-80 років (медіана 60 років, міжквартильний інтервал 53-65 років), 19 пацієнтів первинних. В 2 групу ввійшло 22 пацієнти з ММ — 14 чоловіків і 8 жінок віком 46-81 рік (медіана 56 років, міжквартильний інтервал 54-67 років), у 13 з них хворобу було діагностовано вперше. Контрольну групу склали 19 практично здорових людей — 9 чоловіків і 10 жінок віком від 30 до 74 років (медіана 58 р., міжквартильний інтервал 49-60 років). Групи значущо не відрізнялися між собою за віком і гендерним складом.

Розподіливши пацієнтів 1 і 2 групи на підгрупи з віком до 60 років і понад 60 років та визначивши показники загального й безпідійного виживання, було встановлено, що різниця у виживанні між віковими підгрупами кожної групи була незначущою ( $P > 0,1$ ). Провівши кореляційний аналіз в 1, 2 і контрольній групах між віком обстежених та визначеними коагуляційними показниками — рівнями фібриногену, РФМК, АЧТЧ і D-димеру, не виявлено значущих кореляційних зв'язків ( $P > 0,1$ ). Це підтвердило можливість об'єднання осіб різних вікових категорій в контрольній групі, а також 1 і 2 групах пацієнтів.

Серед хворих на НГЛ більшість становили пацієнти з дифузною В-великоклітинною лімфомою (23 особи), в інших діагностовано лімфому з малих клітин (2 особи), маргінальної зони (3 особи), з клітин мантії (2 особи), фолікулярну лімфому (2 особи), лімфоплазмацитарну лімфому (макроглобулінемія Вальденстрема) (4 особи). В 30 хворих на НГЛ (після виключення 4 пацієнтів з лімфоплазмацитарною лімфомою і 2 хворих з рецидивом) визначено такі стадії хвороби: I стадія — 4 хворих (13,3 %), II — 8 (26,7 %), III — 4 (13,3 %), IV — 14 (46,7 %); серед хворих на ХЛЛ II стадію встановлено в 1 (11,1 %), III — в 3 (33,3 %) і IV — в 5 (55,6 %) осіб. У 3 пацієнтів з ММ (13,6 %) було визначено I стадію за ISS, у 6 (27,2 %) — II стадію, у 9 (40,9 %) — III стадію, у 3 хворих (13,6 %) — рецидив і в 1 (4,5 %) — трансформацію в гостру плазмацитарну лейкемію.

Проводилося комплексне клініко-гематологічне обстеження пацієнтів перед призначенням хімотерапії. Визначалися рівень у плазмі крові фібриногену та активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) наборами реагентів, відповід-

но, “Bio-Ksel System PT” та “Bio-Ksel System APTTs” (Польща), коагулометром “СС-3003” (Польща), рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) (маркер генерації тромбіну) ортофенантроліновим тестом з допомогою реагентів фірми “Технология-Стандарт” (Росія), концентрацію D-димеру (продукт деградації фібрину в процесі фібринолізу) імуноферментним методом набором реагентів D-9120 “D-димер-ИФА-БЕСТ” (Україна). Підвищені рівні РФМК понад 40 мг/л, D-димеру понад 250 мкг/л і вкорочення АЧТЧ менше 30 с розцінювали як гіперкоагуляцію [6, 7]. У разі рівня D-димеру понад 500 мкг/л проводили доплерографію вен нижніх кінцівок для виявлення можливого тромбозу. В хворих на НГЛ визначали такі міжнародні прогностичні індекси (МПІ — *International Prognostic Index* — IPI): *Follicular Lymphoma IPI*, *Mantle Cell Lymphoma IPI*.

Проводилося спостереження за пацієнтами впродовж 35 місяців у 1 групі і 29 місяців у 2 групі з визначенням їх виживання в зв'язку з наявністю на час клініко-лабораторного обстеження гіперфібриногенемії й гіперкоагуляції. Оцінювалося загальне та безпідійне виживання. Кінцеві точки (події) для загального виживання — смерть від будь-яких причин, для безпідійного виживання — рецидив, прогресування хвороби або смерть від будь-яких причин. Для з'ясування наявності кореляції застосовували критерій тау ( $\tau$ ) Кендалла. Вірогідність відмінностей між групами визначали методом Вілкоксона — Манна — Вітні. Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили за допомогою пакету програм “Statistica for Windows 6.0” (Statsoft, США).

**Результати та їх обговорення.** Вивчено показники системи згортання крові в обох групах пацієнтів та контрольній групі (табл. 1). Між собою групи різнилися лише за рівнями РФМК, які були значущо вищі в 2 групі ( $P = 0,014$ ), а також простежувалася тенденція до вищих рівнів фібриногену ( $P = 0,077$ ). Порівняно з контрольною групою в 1 групі хворих рівні D-димеру були вищими ( $P < 0,001$ ) та простежувалася тенденція до вищих рівнів фібриногену ( $P = 0,057$ ) і коротшого АЧТЧ ( $P = 0,090$ ), а в 2 групі хворих визначалися значущо вищі рівні фібриногену ( $P = 0,005$ ), РФМК ( $P = 0,002$ ) і D-димеру ( $P < 0,001$ ) та нижчий показник АЧТЧ ( $P = 0,029$ ). Отже, значення показників коагуляційного гемостазу в обстежених пацієнтів свідчать про гіперфібриногенемію й гіперкоагуляцію, більш виражені в хворих на ММ.

Гіперфібриногенемію понад 4 г/л виявлено в 28 пацієнтів 1 групи (62,2 %) і 16 пацієнтів (72,7 %) 2 групи. У 18 пацієнтів (40,0 %) 1 групи і 16 хворих

(72,7 %) 2 групи був підвищеним рівень РФМК. В 1 і 2 групах хворих рівні фібриногену й РФМК позитивно корелювали між собою ( $\tau = 0,40$ ,  $P = 0,0002$  і  $\tau = 0,51$ ,  $P = 0,001$ , відповідно), що підтверджує зв'язок між гіперфібриногенемією й гіперкоагуляцією.

Таблиця 1

Показники системи гемокоагуляції в контрольній групі здорових осіб, у хворих на негоджкінські лімфоми й хронічну лімфоцитарну лейкомію (1 група) та множинну мієлому (2 група) (Me, Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)

Показник	Контрольна група (n = 19)	1 група (n = 45)	2 група (n = 22)
Фібриноген, г/л	3,75 (3,49-4,40)	4,48 (3,51-5,62)	5,35 (3,93-6,87)*
РФМК, мг/л	30 (30-35)	35 (0-65)	60 (40-100)*#
АЧТЧ, с	35,35 (31,6-35,7)	31,0 (28,3-35,0)	31,45 (28,4-33,0)*
D-димер, мкг/л	21,6 (19,0-35,5)	177,7 (53,4-495,8)*	90,05 (32,9-487,8)*

Примітки: \* —  $P < 0,05$  порівняно з контрольною групою, # —  $P < 0,05$  порівняно з 1 групою.

Концентрацію D-димеру до 250 мкг/л було виявлено в 28 осіб (62,2 %) 1 групи і 14 осіб (63,6 %) 2 групи, 250-500 мкг/л — у 6 (13,3 %) і 3 (13,6 %), а понад 500 мкг/л — у 11 (24,4 %) і у 5 (22,7 %) пацієнтів, відповідно. У 16 хворих з рівнем D-димеру понад 500 мкг/л клінічних і доплерографічних ознак тромбозу вен нижніх кінцівок виявлено не було. Подібні результати отримано і в дослідженні X. W. Bi і співавт. [2]: у хворих на НК/T-лімфому з високою концентрацією D-димеру (понад 1200 мкг/л) не встановлено наявності тромбозу.

У хворих 1 групи вкорочений АЧТЧ констатовано в 15 випадках (33,3 %), а 2 групи — у 8 пацієнтів (36,4 %). У хворих 1 групи виявлено негативну кореляцію між рівнем D-димеру і АЧТЧ ( $\tau = -0,45$ ,  $P = 0,00002$ ). Це підтверджує, що вкорочення АЧТЧ можна розглядати як маркер гіперкоагуляції, оскільки, за даними літератури, із зниженням цього показника асоціюється підвищена генерація тромбіну [6, 9]. Загалом гіперкоагуляція визначалася в 31 (68,9 %) пацієнта 1 групи і у 19 (86,4 %) пацієнтів 2 групи.

Активация згортання крові в хворих 1 групи була пов'язана з прогресуванням хвороби, оскільки виявлено пряму кореляцію між концентрацією РФМК і ранговим показником стадії хвороби ( $\tau = 0,29$ ,  $P = 0,014$ ) та тенденцію до такої залежності між рівнем D-димеру й стадією хвороби ( $\tau = 0,22$ ,  $P = 0,052$ ). Концентрація D-димеру також негативно корелювала з показником гематокриту ( $\tau = -0,34$ ,  $P = 0,019$ ) та рівнем гемоглобіну ( $\tau = -0,20$ ,

$P = 0,059$  — як тенденція). Як відомо, анемія є свідченням прогресування хвороби та негативним чинником прогнозу. Зокрема, рівень гемоглобіну враховується в обчисленні міжнародного прогностичного індексу для фолікулярної лімфоми (FLIPI), міжнародної прогностичної системи балів для макроглобулінемії Вальденстрема (IPSSWM) та для встановлення стадії ХЛЛ за Rai та за Binet.

За даними літератури, гіперкоагуляція може прямо або опосередковано сприяти прогресії й метастазуванню пухлини [5]. Встановлено, що у пацієнтів з різними типами НГЛ зростають рівні маркерів гіперкоагуляції в плазмі крові (зокрема, концентрація D-димеру) відповідно до збільшення тяжкості клінічного перебігу хвороби, її стадії та групи ризику за МПІ [2, 8].

Хворі 1 групи отримували стандартні схеми поліхіміотерапії, переважно CHOP і R-CHOP. За час спостереження відповідь на лікування було досягнуто у 26 (57,8 %) пацієнтів, зокрема повну клініко-гематологічну ремісію отримано у 21 (46,7 %) пацієнта, у 4 з яких (19,0 %) настав рецидив, а часткову відповідь — у 5 (11,1 %) хворих. У 2 (4,4 %) пацієнтів перебіг хвороби був стабільним, а в 1 (2,2 %) хвороба прогресувала. 16 (35,6 %) хворих померло.

На підставі аналізу зв'язків між коагулологічними показниками та виживанням пацієнтів 1 групи встановлено його провісники (предиктори) (табл. 2). Зменшення загального виживання хворих було пов'язане з концентрацією фібриногену, рівною або вищою 6 г/л (концентрацію встановлено емпірично, вона близька до верхнього міжквартильного значення 5,62 г/л). У 8 (17,8 %) пацієнтів з таким рівнем показника кумулятивна частка загального й безпідйомного виживання впродовж 12 і 24 місяців була значущо нижчою, ніж в підгрупі 37 (82,2 %) хворих з рівнем фібриногену <6 г/л.

Встановлено, що загальне виживання хворих 1 групи було гіршим в підгрупі з рівнем РФМК понад 40 мг/л, про що свідчить значущо нижча його кумулятивна частка порівняно з підгрупою пацієнтів з рівнем РФМК, який був меншим або дорівнював 40 мг/л (див. табл. 2). Також і кумулятивна частка безпідйомного виживання була значущо нижчою.

Щодо показника АЧТЧ, то встановлено, що його вкорочення менше 30 с було провісником гіршого загального виживання хворих 1 групи. Кумулятивна частка загального виживання була значущо нижчою порівняно з пацієнтами, в яких АЧТЧ був понад 30 с (див. табл. 2). Також виявлено тенденцію до погіршення безпідйомного виживання у пацієнтів 1 групи із укороченим показником АЧТЧ до лікування ( $P = 0,087$ ).

Таблиця 2

Кумулятивна частка загального та безподійного виживання за 35 місяців хворих на негоджкінські лімфоми та хронічну лімфоцитарну лейкемію в залежності від значень коагулологічних провісників, %

Провісник	Загальне виживання	Безподійне виживання
Фібриноген		
≥6 г/л	0	0
<6 г/л	72,9**	55,0*
РФМК		
>40 мг/л	44,1	38,5
≤40 мг/л	83,3**	59,8**
АЧТЧ		
<30 с	0	0
≥30 с	73,2*	55,0

Примітки (тут і у табл. 3): \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$  порівняно з відповідним верхнім рядком.

Прогностичне значення гіперкоагуляції в хворих на НГЛ підтверджували також значущі позитивні кореляції між балами МПІ та рівнями РФМК ( $\tau = 0,43$ ,  $P = 0,019$ ) і *D*-димеру ( $\tau = 0,35$ ,  $P = 0,040$ ). У дослідженні *X. W. Vi* та співавт. [2] також встановлено зв'язок між високим рівнем *D*-димеру і несприятливим прогнозом за МПІ. Крім того, в хворих 1 групи визначалася негативна кореляція між АЧТЧ та рівнем  $\beta_2$ -мікроглобуліну ( $\tau = -0,60$ ,  $P = 0,042$ ) — показником активності хвороби, підвищення якого вважається негативною прогностичною ознакою. Зокрема, він враховується в системі *IPSSWM*.

В лікуванні 13 хворих 2 групи з ММ застосовували талідомід, бортезоміб і карфілзоміб, які були включені в схеми *CTD*, *VD*, *VCD*, *VTD* і *СМР*. Інші 9 пацієнтів отримували поліхіміотерапію за схемами *MP*, *VDC* або лише променеву симптоматичну терапію. За час спостереження повну відповідь на лікування досягнуто в 6 пацієнтів (27,3 %), серед яких в 1 хворого (4,5 %) розвинувся рецидив. Неповну ремісію отримано в 1 (4,5 %) пацієнта, стабільний перебіг виявлявся в 1 (4,5 %) хворого, прогресування хвороби — у 3 (13,6 %) хворих, 10 (45,5 %) хворих померли та 1 (4,5 %) пацієнт випав із спостереження через 3,5 місяці стабільного перебігу ММ.

Проведено аналіз зв'язку загального й безподійного виживання хворих на ММ з коагулологічними показниками. В 11 (50,0 %) пацієнтів, в яких концентрація фібриногену до початку лікування перевищувала встановлене емпірично значення 5 г/л (близьке до медіани 5,35 г/л), простежувалася тенденція до гіршого загального виживання, кумулятивна частка якого складала 35,3 % порівняно з 61,8 % у пацієнтів з рівнем фібриногену <5 г/л ( $P = 0,066$ ).

У хворих на ММ виявлено тенденцію до гіршого загального виживання у разі підвищення концентрації в крові РФМК понад медіану 60 мг/л до початку лікування. У таких пацієнтів кумулятивна частка загального виживання за період спостереження становила 30,4 % проти 65,5 % за рівня РФМК <60 мг/л ( $P = 0,069$ ).

Серед коагулологічних параметрів рівень *D*-димеру й показник АЧТЧ мали значущий зв'язок з виживанням пацієнтів 2 групи. Загальне виживання хворих з концентрацією *D*-димеру в крові понад 250 мкг/л виявилось гіршим порівняно з пацієнтами, в яких цей показник був нижчим від 250 мкг/л (табл. 3).

Таблиця 3

Кумулятивна частка загального та безподійного виживання за 29 місяців хворих на множинну мієлому в залежності від значень коагулологічних провісників, %

Провісник	Загальне виживання	Безподійне виживання
<i>D</i> -димер		
>250 мкг/л	16,7	16,7
<250 мкг/л	68,1*	35,5
АЧТЧ		
<30 с	30,0	12,5
>30 с	57,6	42,4*

У хворих на ММ вкорочення АЧТЧ, менш ніж 30 с, перед початком лікування було несприятливим прогностичним показником щодо безподійного виживання, кумулятивна частка якого виявилася значущо нижчою порівняно з хворими, в яких АЧТЧ перевищував 30 с (див. табл. 3). Простежувалася тенденція до гіршого загального виживання пацієнтів з укороченим АЧТЧ ( $P = 0,094$ ).

Отже, проведеними дослідженнями встановлено залежність між гіперфібриногенемією й гіперкоагуляцією та несприятливим прогнозом перебігу *B*-зрілоклітинних лімфоїдних новотворів. Це узгоджується з даними літератури про те, що високий рівень *D*-димеру перед початком лікування хворих на НГЛ корелює з несприятливими клінічними ознаками, недостатньою відповіддю на лікування та є предиктором погіршення виживання пацієнтів, зокрема хворих на *NK/T*-клітинну неоплазію [2, 8]. Дослідження *A. M. van Marion* та співавт. [10] і *J. J. A. Auwerda* та співавт. [1] виявили у пацієнтів з ММ перед початком лікування підвищені рівні фібриногену, факторів VIII і фон Віллебранда, зниження концентрації протеїну S, що асоціювалося з вищою стадією хвороби та летальністю. Виявлені залежності пояснюють тим, що протеїни, які беруть участь у згортанні крові й фібринолізі, сприяють ангиогенезу, росту, метастазуванню й прогресуванню злоякісних пухлин [4].

Вважається, що фібрин забезпечує “риштування” для інвазійного росту пухлинних клітин, а чинники згортання крові можуть сприяти їх росту, індукуючи рецептор-опосередковані внутрішньоклітинні сигнали [3].

Отже, результати проведених досліджень обґрунтовують доцільність використання рівнів в крові фібриногену, РФМК, D-димеру й тривалості АЧТВ як додаткових прогностичних критеріїв перебігу лімфоїдних неоплазій зі зрілих В-клітин.

### Список використаної літератури

1. Auwerda J. J., Sonneveld P., de Maat M. P., Leebeek F.W. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma // *Haematologica*. — 2007. — **92**, № 2. — P. 279-280.
2. Bi X. W., Wang L., Zhang W. W. et al. High pretreatment D-Dimer levels correlate with adverse clinical features and predict poor survival in patients with natural killer/T-cell lymphoma // *PLoS One*. — 2016. — **11**, № 3. — doi: 10.1371/journal.pone.0152842.
3. Voccaccio C., Comoglio P. M. Genetic link between cancer and thrombosis // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — **27**, № 29. — P. 4827-4833.
4. Hong-Xia W., Xiu-Mei L., Xiu-Hua H. et al. Clinical significance of tissue factor and vascular endothelial growth factor expressions on CD14<sup>+</sup> monocytes in patients with non Hodgkin lymphoma // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. — 2011. — **33**, № 4. — P. 427-431.
5. Kolodziejczyk J., Ponczek M. B. The role of fibrinogen, fibrin and fibrin(ogen) degradation products (FDPs) in tumor progression // *Contemp. Oncol. (Pozn)*. — 2013. — **17**, № 2. — P. 113-119.
6. Korte W., Clarke S., Lefkowitz J. B. Short activated thromboplastin times are related to increased thrombin generation and an increased risk for thromboembolism // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2000. — **113**, № 1. — P. 123-127.
7. Nieuwenhuizen W. A reference material for harmonization of D-Dimer assays; SSC Communication // *Thromb. Haemostas.* — 1997. — **77**. — P. 1031-1033.
8. Rubio-Jurado B, Tello-González A., Bustamante-Chávez L. et al. Circulating levels of urokinase-type plasminogen activator receptor and D-dimer in patients with hematological malignancies // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* — 2015. — **15**, № 10. — P. 621-626.
9. Sapkota B., Shrestha S.K., Poudel S. Association of activated partial thromboplastin time and fibrinogen level in patients with type II diabetes mellitus // *BMC Res. Notes*. — 2013. — **6**. — doi: 10.1186/1756-0500-6-485.
10. Van Marion A. M., Auwerda J. J., Lisman T. et al. Prospective evaluation of coagulopathy in multiple myeloma patients before, during and after various chemotherapeutic regimens // *Leuk. Res.* — 2008. — **32**, № 7. — P. 1078-1084.
11. Yokoyama K., Murata M., Ikeda Y., Okamoto S. Incidence and risk factors for developing venous thromboembolism in Japanese with diffuse large B-cell lymphoma // *Thromb Res.* — 2012. — **130**. — P. 7-11.

Одержано 23.03.2017

### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРФИБРИНОГЕМИИ И ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ ДЛЯ ТЕЧЕНИЯ В-ЗРЕЛОКЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

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

Государственное учреждение “Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины”, 79044 Львов

\*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого МЗ Украины, 79010 Львов

Для выяснения связей между активацией коагуляционного гемостаза и общим и бессобытийным выживанием у пациентов с В-зрелоклеточными лимфоидными новообразованиями было обследовано две группы пациентов: 1 группа — 45 больных неходжкинскими лимфомами (36 человек) и хронической лимфоцитарной лейкемией (9 человек), 2 группа — 22 пациента с множественной миеломой. Установлено, что у пациентов 1 группы за время наблюдения 35 месяцев негативными прогностическими маркерами для оценки общего выживания являются укороченное активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровни в плазме фибриногена более 6 г/л и растворимых фибрин-мономерных комплексов более 40 мг/л, а бессобытийного выживания — последние два показателя. У больных 2 группы за время наблюдения 29 месяцев негативными прогностическими маркерами для оценки общего выживания является уровень D-димера более 250 мкг/л, а бессобытийного выживания — укороченное АЧТВ.

**PROGNOSTIC VALUE OF HYPERFIBRINOGENEMIA AND HYPERCOAGULABILITY  
IN THE COURSE OF MATURE B-CELL LYMPHOID NEOPLASMS**

**I. Ye. Dzis, O. Ya. Tomashevskaiia\*, Ya. I. Vyhovskaia, Ye. I. Dzis\***

State institution "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine NAMS Ukraine",  
79044 Lviv

\* Danylo Halytsky Lviv National Medical University Ministry of Health Ukraine, 79010 Lviv

To reveal association between activation of blood coagulation and overall and event-free survival in patients with mature B-cell lymphoid neoplasms, it was examined two groups of patients: the group 1 — 45 patients with non-Hodgkin lymphoma (36 persons) and chronic lymphocytic leukemia (9 persons), group 2 — 22 patients with multiple myeloma. It was found that in group 1 patients during 35 months of follow-up, shortened activated partial thromboplastin time (APTT), plasma levels of fibrinogen above 6 g/l and soluble fibrin monomer complexes above 40 mg/l are negative prognostic markers of overall survival, and the last two parameters are negative prognostic markers of event-free survival. In group 2 patients during the 29 months of follow-up, D-dimer level above 250 mcg/l is the negative prognostic marker of overall survival and shortened APTT is the negative prognostic marker of event-free survival.