

Anna DMOSZYŃSKA

**Zaburzenia w osoczym układzie krzepnięcia i fibrynolizy
u chorych na różne postaci ostrej białaczki**

Расстройства плазматической системы свертывания крови и фибринолиза
у больных с разными видами лейкоза

Disturbances in Blood Coagulation and Fibrinolysis in Patients with Different
Forms of Acute Leukemias

Skaza krwotoczna jest bardzo częstym powikłaniem ostrej białaczki i według Boggasa i wsp. (6) stanowi bezpośrednią przyczynę śmierci w około 44% przypadków. U większości chorych jest ona następstwem małopłytkowości, jednak jej przyczynami mogą być również inne zaburzenia hemostazy. Jako możliwe mechanizmy patogenetyczne wymienia się: uszkodzenie ściany naczyniowej w następstwie niedokrwienia i nacieków białaczkowych (20, 22), krążące antykoagulanty (22), wzmożoną fibrynolizę (4, 5, 19), zaburzenia funkcji płytek polegające na defekcie uwalniania 3 czynnika płytkowego (11). W ostatnim dziesięcioleciu, dzięki dużemu postępowi w diagnostyce zaburzeń układu hemostazy, mechanizmy skazy krwotocznej w ostrej białaczce zostały w znacznej mierze wyjaśnione. Uzyskano między innymi wiele danych potwierdzających wcześniejsze sugestie Didisheima i wsp. (10), iż istotną przyczyną niedoboru fibrynogenu i innych osoczymych czynników u chorych na ostrą białaczkę jest ich zużycie w procesie śródnaczyniowego rozsianego wykrzepiania z wtórną fibryno- i fibrynogenolizą (1, 17).

Celem naszej pracy było ustalenie rodzajów i częstości występowania zaburzeń w osoczym układzie krzepnięcia i fibrynolizy u chorych na ostre białaczki w zależności od typu morfologicznego białaczki.

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano u 43 chorych na ostre białaczki, w tym 26 kobiet i 17 mężczyzn, leczonych w Klinice Hematologicznej AM w Lublinie w latach 1972—1974. Wiek badanych wynosił od 14 do 72 lat — średnio 33,7. Rozpoznanie białaczki i jej typu ustalono na podstawie, obrazu morfologicznego krwi obwodowej i szpiku, posługując się również metodami cytochemicznymi: reakcją PAS, odczynem z Sudanem czarnym B na lipidy oraz odczynem na peroksydazę. Zgodnie z typem morfologicznym białaczki chorych podzielono na trzy grupy. Grupę pierwszą, obejmującą 9 osób, w tym 4 kobiety i 5 mężczyzn w wieku od 15 do 26 lat — średnio 18,6 lat, stanowili chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (o.b.l.). Grupa druga, licząca 30 osób, 10 mężczyzn i 20 kobiet, obejmowała chorych na ostrą białaczkę mieloblastyczną (o.b.m.). Wiek chorych w tej grupie wynosił 14—72 lat — średnio 43,6 lat. Trzecią grupę stanowiło 4 chorych na ostrą białaczkę promielocytową (o.b.p.). W grupie tej było 2 mężczyzn i 2 kobiety w wieku od 20 do 45 lat — średnio 33,5 lat. W każdej z trzech grup wyróżniono dwie podgrupy: podgrupę A, obejmującą chorych z jawną skazą krwotoczną oraz podgrupę B, do której włączono chorych bez klinicznych objawów skazy krwotocznej. Grupę kontrolną, obejmującą 30 osób, stanowili dawcy krwi w wieku od 18 do 36 lat — średnio 24,5 lat.

Badania układu hemostazy wykonywano u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w 3, 6, 9, 15 i 30 dniu leczenia. U chorych, u których uzyskano remisję, wykonywano w 3 i 6 miesiącu od rozpoczęcia leczenia. W przypadkach podejrzenia zespołu rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego (DIC) badania powtarzano codziennie, a czasem dwa razy dziennie. Wykonywano następujące oznaczenia układu hemostazy: czas krzepnięcia osocza rekalcynowanego (CR) met. Howella (3), czas protrombinowy (CP) jednostopniową met. Quicka (3), czas trombinowy (CT) met. Biggsa i McFarlanea (5), czas kaolinowo-kefalinowy (CKK) met. Larrieu i Weillanda (3), poziom fibrynogenu met. Ratnoffa i Menzie (3), poziom czynnika V met. jednostopniową Quicka i Stefanińskiego w modyfikacji Wolfa (12), poziom czynnika VIII met. jednostopniową Souliera i Larrieu (23), poziom czynnika II met. jednostopniową Souliera i Larrieu (12), czas fibrylizy w euglobulinach met. Kowalskiego i wsp. (12), zawartość produktów degradacji fibrynogenu i fibryny w surowicy krwi: (PDF) met. Merskeya i wsp. (21), test etanolowy wg Godala i wsp. (14) oraz liczbę płytek met. Reesa i Eckera (12). Krew do badań pobierano na czczo do probówek silikonowanych zawierających 3,8% roztwór cytrynianu sodu w stosunku 9 obj. krwi na 1 obj. cytrynianu. Krew do oznaczeń produktów degradacji fibrynogenu i fibryny (PDF) pobierano do probówek zawierających 18 mg kwasu epsilon aminokapronowego oraz 0,1 ml trombiny (400 j/ml) produkcji Wytwórni Surowic i Szczepionek w Lublinie. Wyniki badań opracowano statystycznie, posługując się testem t-Studenta.

WYNIKI

Wyniki badań przed leczeniem zestawiono w tab. 1. U chorych badanych przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono przedłużenie CR w 4 przypadkach oraz CP i CT w 10 przypadkach. U chorych na o.b.m. wydłużenie CT było statystycznie istotne ($p < 0,05$), CKK był wydłużony u 2 chorych. U 14 chorych podwyższony był poziom fibrynogenu. W grupie chorych na

o.b.m. wzrost ten był statystycznie zmniejszony ($p < 0,01$). Czynniki II u 8 chorych był obniżony. Czynniki V u 3 chorych był podwyższony, a u 10 chorych, wszystkich zaliczonych do podgrupy A, był obniżony. Niedobór tego czynnika u chorych na o.b.m. był istotny statystycznie ($p < 0,05$). Czynniki VIII był powyżej normy u 13 chorych, a u 1 chorego uległ obniżeniu. Jego wzrost był statystycznie znamienne ($p < 0,05$). U 16 chorych stwierdzono wydłużenie czasu fibrynolizy skrzepu euglobulin. Ponieważ w stosowanej metodzie pomiaru istnieje zależność między zawartością fibrynogenu a czasem lizy skrzepu, u części chorych wydłużenie czasu związane było raczej z wysokim poziomem fibrynogenu aniżeli z upośledzeniem fibrynolizy. Wydłużenie czasu lizy skrzepu euglobulin było znamienne statystycznie ($p < 0,02$). U 7 chorych podwyższony był poziom PDF. Liczba płytek u 36 chorych była obniżona. Obniżenie to było znamienne statystycznie ($p < 0,001$). Badając korelację między PDF a CP, CT i fibrynogenu, stwierdzono ją jedynie pomiędzy zawartością PDF a wydłużeniem CP ($r = 0,459$, $p < 0,01$). Tab. 2, 3, 4 przedstawiają oznaczenia wykonane w czasie leczenia i w okresie remisji. W grupie chorych na o.b.l. obserwowano statystycznie znamienne obniżenie liczby płytek w trzecim dniu leczenia oraz istotnie statystycznie w stosunku do okresu przed leczeniem obniżenie poziomu fibrynogenu i czynnika VIII w okresie remisji.

U chorych na o.b.m. stwierdzono w trzecim dniu leczenia statystycznie znamienne obniżenie poziomu fibrynogenu, protrombiny i płytek, podwyższenie PDF oraz skrócenie czasu fibrynolizy w euglobulinach. Obniżenie poziomu fibrynogenu oraz skracanie czasu lizy w euglobulinach spostrzegano również w 6, 9, 15 i 30 dniu obserwacji. Od 9 dnia leczenia istotnie statystycznie obniżenie ($p < 0,05$) w stosunku do okresu przed leczeniem wykazywał poziom czynnika VIII. Zmiany w układzie hemostazy stwierdzono również u 2 chorych na o.b.p. U jednego z nich rozpoznano zespół DIC, u drugiego nie obserwowano jawnych objawów skazy krwotocznej. Stwierdzony przed rozpoczęciem leczenia podwyższony poziom fibrynogenu i czynnika VIII obniżył się do normy w czasie kuracji cytostatykami. U obu chorych uzyskano remisję hematologiczną.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Jak wynika z przedstawionych badań najczęstszym zaburzeniem hemostazy występującym w przebiegu ostrych białaczek jest małopłytkowość, którą stwierdzono u 83,7% chorych. Jest ona głównie następstwem konkurencyjnego wychwytywania przez proliferujące komórki białaczkowe czynników takich jak wit. B₁₂, kwas foliowy i aminokwasy, których nie wystarcza na potrzeby prawidłowych populacji komórek hemopoetycznych (20). Małopłytkowość wywołuje lub pogłębia większość środków cyto-

Tab. 1. Wyniki badań układu krzepnięcia i fibrynolizy u chorych na ostre białaczki mieloblastyczna, OBL — białaczka promielocytowa, CR — czas krzepnięcia osocza PDF — produkty degradacji
 Coagulation studies in patients with acute leukemias before treatment; OBL — promyelocytic leukemia, CR — recalcification time,

Grupy badane	Liczebność	CR w sek.	CP w sek.	CT w sek.	CKK w sek.	Fibrynogen mg/100 ml
Grupa kontrolna	30	92—169 139 ±14,9	14—18 16,0 ±1,0	12—15 13,0 ±0,9	43—58 49,0 ±3,6	241—403 305 ±35,3
OBL	A	2 120—167 143	17—26 21,5	12—22 17,0	40—69 54,5	270—760 515
	B	7 82—191 123 ±14,9	14—20 16,0 ±2,0	12—17 13,0 ±1,7	35—65 47,0 ±8,5	218—631 321 ±54,4
OBM	A	24 75—205 136 ±18,8	14—20 17,1 ±0,9	11—24 15,6 ±0,6	34—60 49,5 ±4,7	67—1010 433 ±51,7
	B	6 93—135 115 ±8,8	15—19 16,8 ±0,5	11—14 12,8 ±0,3	32—60 49,2 ±8,8	286—679 454 ±50,8
OBP	A	3 100—140 120	19—30 24,6	14—18 15,6	47—60 54,0	100—375 221
	B	1 155	17,0	13,0	47,0	533
Zakres norm dla stosowanych metod		60—180	16—18	12—15	42—60	200—500

W tabeli podano: zakres wartości, średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe

a— $p < 0,05$
 b— $p < 0,02$
 c— $p < 0,01$
 d— $p < 0,001$
 e— $p < 0,05$
 f— $p < 0,001$

} obliczone w stosunku do grupy kontrolnej
 } obliczone między podgrupami A i B

statycznych, stosowanych w leczeniu białaczek. Uszkadzają one układ płytkotwórczy szpiku, a ponadto mogą przyczyniać się do zużycia płytek na obwodzie. Leki te przyczyniają się również do masowego rozpadu komórek białczkowych i uwolnienia z nich substancji tromboplastycznych, zdolnych zapoczątkować wewnątrznaczyniowe rozsiane krzepnięcia. W przebiegu tego procesu dochodzi do małopłytkowości na skutek zużycia podczas wykrzepiania.

Następnym pod względem częstości zaburzeniem w układzie hemostazy było podwyższenie poziomów fibrynogenu i czynnika VIII. Zwiększone ilości tych prokoagulantów stwierdzono u 13 chorych, co stanowi 30,5% ogółu badanych. W badaniach wykonanych po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u 17 chorych, u których uzyskano remisję, obserwowano spadek poziomu fibrynogenu i czynnika VIII do wartości prawidłowych. Wzrost ilości fibrynogenu i czynnika VIII u chorych na ostrą białaczkę stwierdzili również Brakman i wsp. (7), jednak nie obserwowali oni normalizacji czynnika VIII w czasie remisji. Wzrost ilości tych czynników

przed leczeniem; OBL — ostra białaczka limfoblastyczna, OBM — ostra białaczka rekalcynowanego, CP — czas protrombinowy, CKK — czas kaolinowo-kefalinowy, fibrynogenu i fibryny

acute lymphoblastic leukemia, OBM — acute myeloblastic leukemia, OBP — acute CP — prothrombin time, CKK — caolin-cephalin time

II w %	V w %	VIII w %	Płytki × ×10 ³ /μl	Fibri- noliza w euglob. min.	PDF w μg/ml	Test etano- dowy	
						+	-
80—110 101 ±7,9	80—120 106 ±11,0	90—140 118 ±10,0	159—375 264 ±32,8	125—215 160 ±305	2,2—8,8 6,4 ±1,3	2	28
61,5—80,0 70,0	20—75 47,0	60—104 82,0	60—98 79,0	165—300 232	4,4—17,6 11,0	0	2
88—110 91,0 ±8,4	75—110 95 ±10,5	80—180 150 ±9,1	24,6—198,0 129 ±22,7	110—300 193 ±37,6	4,4—17,6 7,5 ±1,8	1	6
68—100 92,2 ±6,3	27—175 79,8 ±15,5	65—250 154 ±11,7	24—160 78,9 ±13,2	105—645 254 ±25,4	4,4—35,2 14,3 ±2,9	9	15
74—100 95,3 ±16,3	76—102 77,3 ±7,0	65—135 117 ±5,9	40—172 113 ±22,5	120—300 203 18,6	2,2—8,8 6,9 ±1,3	2	4
30—62 55,7	18—78 43,6	30—145 85,0	26—136 86,0	240—520 333	70,4—140,8 127	2	1
94,1	82,0	260	264	360	17,6	0	1
70—120	75—120	50—150	150—350	120—240	2,2—17,6		

we (o.s.). W grupach poniżej 4 osób nie obliczano o.s.

w ostrej białaczce można tłumaczyć pobudzeniem ich biosyntezy przez nieznanne stymulatory, być może pochodzące z komórek białaczkowych lub powstające w ogniskach zapalno-martwiczych w przypadkach istnienia powikłań zapalnych. Za tą drugą możliwością przemawia fakt, że wzrost obu tych związków występuje częściej u chorych gorączkujących niż z prawidłową ciepłotą ciała.

U 4 chorych, tj. w 9,3% przypadków, poziom fibrynogenu był obniżony. Wszyscy mieli skazę krwotoczną. Hipofibrynogenemia występuje najczęściej u chorych na ostrą białaczkę promielocytową, lecz może również wystąpić w innych postaciach białaczki. Początkowo niedobór fibrynogenu uważany był za następstwo pierwotnie wzmożonej aktywności fibrynolitycznej (4, 8, 19), ale obecnie przyjmuje się, że fibrynogen i ewentualnie inne czynniki krzepnięcia ulegają zwiększonemu zużyciu w procesie wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (1, 7, 9, 15, 16, 18).

U 10 chorych, tzn. w 23% przypadków, stwierdzono obniżenie czynnika V. Może ono być nie tylko następstwem zużycia go w procesie wew-

Tab. 2. Wyniki badań układu krzepnięcia i fibrynolizy u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w czasie leczenia; objaśnienia jak w tab. 1

	Czas leczenia																							
	Przed lecze- niem			3 dzień			6 dzień			9 dzień			15 dzień			30 dzień			8 mies.			6 mies.		
Liczba chorych	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
CR w sek.	128	±11,6	134	±12,5	129	±12,3	143	±16,5	142	±7,9	141	±9,2	141	±9,2	135	±13,2	124	±11,0	135	±13,2	124	±11,0	124	±11,0
CP w sek.	17,6	±1,3	18,0	±1,5	16,1	±0,9	16,3	±0,2	16,0	±0	16,3	±0,6	16,3	±0,6	15,9	±0,4 ^b	16,4	±0,7	15,9	±0,4 ^b	16,4	±0,7	16,4	±0,7
CT w sek.	14,2	±1,3	14,2	±1,4	14,0	±1,4	14,1	±0,6	13,8	±1,4	13,8	±1,0	13,8	±1,0	13,6	±0,7	13,7	±0,8	13,6	±0,7	13,7	±0,8	13,7	±0,8
CKK w sek.	49,2	±4,2	52,3	±2,8	50,2	±3,7	48,3	±4,4	46,7	±3,6	47,0	±1,8	47,0	±1,8	48,4	±3,5	46,5	±3,4	48,4	±3,5	46,5	±3,4	46,5	±3,4
Fibrynogen w mg/100 ml	313	±33,0	314	±69,5	403	±86,7	285	±25,5	247	±23,4	297	±21,4	297	±21,4	298	±24,2 ^b	295	±18,0 ^{bc}	298	±24,2 ^b	295	±18,0 ^{bc}	295	±18,0 ^{bc}
Czynnik II w %	86,6	±9,0	87,2	±3,9	92,4	±4,6	94,1	±4,5	95,3	±2,3	98,0	±2,3	98,0	±2,3	97,6	±4,4	98,4	±10,8	97,6	±4,4	98,4	±10,8	98,4	±10,8
Czynnik V w %	85,5	±9,1	85,2	±8,9	78,6	±7,1	78,4	±4,6	85,1	±6,4	83,2	±4,0	83,2	±4,0	93,5	±8,1	91,7	±4,2	93,5	±8,1	91,7	±4,2	91,7	±4,2
Czynnik VIII w %	118	±14,1	103	±5,1	103	±11,8	119	±7,8	119	±13,0	101	±1,1	101	±1,1	100	±4,0	101	±3,7	100	±4,0	101	±3,7	101	±3,7
Płytki × 10 ³ /μl	117	±18,4	86,4	±23,0 ^a	107	±24,9	123	±19,2	116	±13,6	124	±11,2	124	±11,2	131	±4,2	118	±7,8	131	±4,2	118	±7,8	118	±7,8
Fibrynoliza w euglob. w min.	202	±40,6	154	±19,0	209	±29,9	158	±24,2	159	±18,5	171	±14,1	171	±14,1	167	±13,2	187	±15,2	167	±13,2	187	±15,2	187	±15,2
PDF w μg/ml	8,3	±1,9	8,8	±1,3	9,8	±1,6	9,2	±1,7	11,3	±2,3	9,7	±2,4	9,7	±2,4	8,8	±1,7	11,9	±2,1	8,8	±1,7	11,9	±2,1	11,9	±2,1
Dodatni test etanolowy	1		2		2		0		0		0		0		0		0		0		0		0	

Wyniki podano w średniej arytmetycznej ± o.s.

a — $p < 0,05$ w stosunku do grupy przed leczeniem,

b — $p < 0,05$ w stosunku do 3 dnia leczenia,

c — $p < 0,02$ w stosunku do 6 dnia leczenia.

Tab. 3. Wyniki badań układu krzepnięcia i fibrynolizy u chorych na ostrą białaczkę mieloblastyczną w czasie leczenia; objaśnienia jak w tab. 1

Liczba chorych	Coagulation data in patients with acute myeloblastic leukemia during treatment; explanation as in tab. 1									
	Przed lecze- niem 30	3 dzień	6 dzień	9 dzień	15 dzień	30 dzień	3 mies.	6 mies.		
	28	21	13	9	9	9	8	8		
OR w sek.	134 ±7,7	131 ±13,8	152 ±8,1	142 ±10,6	140 ±12,2	154 ±4,9	150 ±11,0	154 ±8,7		
CP w sek.	16,9 ±1,0	18,6 ±1,6	18,6 ±0,5	18,5 ±0,6	18,5 ±0,6	19,0 ±1,9	17,5 ±1,3	17,3 ±0,2		
CT w sek.	14,7 ±0,5	15,6 ±0,9	14,6 ±1,2	15,8 ±1,5	16,0 ±1,4	15,5 ±1,4	13,9 ±1,6	14,1 ±0,5		
CKK w sek.	46,6 ±1,6	49,8 ±1,9	51,9 ±1,8	53,7 ±2,0	52,2 ±2,7	51,8 ±3,1	49,4 ±2,3	49,6 ±2,8		
Fibrynogen										
w mg/100 ml	465 ±22,3	362 ±47,5 ^b	388 ±32,3 ^b	349 ±15,9 ^b	327 ±66,7 ^b	322 ±31,1 ^b	285 ±11,9 ^c	294 ±24,4 ^{cd}		
Czynnik II w %	92,5 ±1,7	76,8 ±5,9	83,6 ±3,3	80,2 ±8,2	85,6 ±11,8	80,7 ±9,8	92,8 ±5,5	94,7 ±3,6		
Czynnik V w %	81,9 ±6,6	77,5 ±5,0	83,9 ±4,4	76,5 ±6,1	69,8 ±13,7	75,3 ±7,1	84,0 ±4,9	88,7 ±9,5		
Czynnik VIII w %	140 ±8,7	130 ±7,6	123 ±11,4	118 ±10,9 ^a	117 ±13,6 ^a	91,1 ±11,8 ^b	95,0 ±7,8	91,6 ±8,9 ^{bc}		
Płytki ×10 ⁹ /μl	87,7 ±14,0	62,1 ±7,1 ^a	81,2 ±7,1	66,2 ±13,1	79,8 ±12,6	79,5 ±11,1	84,0 ±11,0	93,3 ±2,4		
Fibrynoliza w euglob. w min.	265 ±17,8	203 ±20,3 ^a	235 ±29,8 ^a	184 ±36,6 ^a	189 ±36,5 ^a	133 ±10,4 ^b	147 ±17,2 ^b	159 ±12,1 ^{bf}		
PDF w μg/ml	12,8 ±1,9	18,2 ±3,1 ^a	17,2 ±3,6	17,6 ±4,9	11,7 ±1,9	16,1 ±4,0	10,4 ±1,7 ^d	10,4 ±1,7 ^d		
Dodatni test etanolowy	11	12	10	7			2	2		

Wyniki podano w średniej arytmetycznej ± o.s.

a-p<0,05

b-p<0,01

c-p<0,001

d-p<0,02

e-p<0,05

f-p<0,01

w stosunku do grupy przed leczeniem

w stosunku do 6 dnia leczenia

nątrznaczyniowego wykrzepiania, ale również skutkiem uszkodzenia wątroby lub stosowania leków cytostatycznych (17). Według B r a k m a n a i wsp. chorzy na ostrą białaczkę z poziomem czynnika V poniżej 60% mieli objawy skazy i żyli krócej (7). Ich zdaniem i zgodnie ze spostrzeżeniami własnymi niski poziom tego czynnika rokuje niepomyślnie. Poziom protrombiny obniżony był u 8 chorych (18,6%) i zawsze kojarzył się z niedoborami innych czynników osoczowych. U 4 z nich obserwowano zespół rozlanego krzepnięcia śródnaczyniowego. Ocenę aktywności układu fibrynolitycznego oparto na oznaczeniach we krwi ilości produktów degradacji fibrynogenu i fibryny (PDF) oraz na pomiarze czasu fibrylizy w euglobulinach. Podwyższony poziom PDF stwierdzono u 7 chorych przed leczeniem. U 5 z nich rozpoznano zespół DIC, a u 2 pozostałych nieznaczne podwyższenie ilości PDF utrzymywało się krótko i nie było połączone z innymi odchyleniami w układzie hemostazy. U 4 chorych podwyższenie PDF wystąpiło w czasie leczenia — rozpoznano u nich zespół DIC.

Czas fibrylizy w euglobulinach był wydłużony u 16 chorych (37,2%). U 12 z nich obserwowano objawy skazy krwotocznej, z tego u 4 miała ona charakter koagulopatii ze zużycia w przebiegu DIC. Skrócenie czasu fibrylizy stwierdzono u dwóch chorych (4,6%). G i r o l a m i i wsp. (13) obserwowali skrócenie fibrylizy w euglobulinach aż w 36% przypadków ostrych białacek. Pozornie sprzeczne wyniki badań układu fibrylizy, a mianowicie zwiększone ilości PDF przy prawidłowym lub wydłużonym czasie fibrylizy w euglobulinach, mogą zależeć od małej czułości metody badania czasu fibrylizy, różnej dynamiki procesu fibrylizy lub mogą być spowodowane głównie miejscową proteolizą odłożonych złogów fibryny. Zespół DIC rozpoznano na podstawie obniżenia poziomu fibrynogenu poniżej 125 mg/100 ml, wydłużenia czasu protrombinowego powyżej 24 sek. oraz zwiększonej zawartości PDF w surowicy krwi. Zespół stwierdzono u 9 chorych (20%). W 8 przypadkach był on bezpośrednią przyczyną śmierci, a u 1 chorego w wyniku leczenia heparyną, a następnie trasylolem, głębokie zaburzenia hemostazy udało się opanować. Zgodnie z obserwacjami innych autorów (1, 10, 15) zespół DIC występuje szczególnie często w ostrej białaczkę promielocytowej, co sugeruje rolę promielocytów w aktywowaniu krzepnięcia. Na 4 przypadki o.b.p. zespół ten wystąpił u 3 chorych.

Ziarnistości promielocytów posiadają właściwości aktywatorów fibrylizy oraz zawierają substancje o dużej aktywności tromboplastycznej. Z teoretycznego punktu widzenia uwalnianie tych ziarnistości mogłoby być przyczyną pierwotnej fibrylizy i śródnaczyniowego rozlanego krzepnięcia. W świetle badań licznych autorów (1, 10, 15, 18) ten ostatni mechanizm jest najczęściej przyczyną skazy osoczowej u chorych na o.p.b. Zespół DIC nie stanowi jedynej przyczyny skazy osoczowej u chorych na ostre

Tab. 4. Wyniki badań układu krzepnięcia i fibrynolizy u chorych na ostrą białaczkę promielocytową w czasie leczenia; objaśnienia jak w tab. 1

Coagulation data in patients with acute promyelocytic leukemia during treatment; explanation as in tab. 1	Czas leczenia											
	Przed leczeniem						Czas leczenia					
	4	3 dzień	6 dzień	9 dzień	15 dzień	30 dzień	3 mies.	6 mies.				
Liczba chorych	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
CR w sek.	128	178	153	151	163	166	145	146				
	100—155	132—195	147—259	147—156	147—180	158—175	123—168	118—175				
CP w sek.	25,2	21,0	21,0	18,5	18,5	18,5	18,0	17,0				
	17—30	15—27	16—26	17—20	18—19	18—19	17—19	16—18				
CT w sek.	15,0	15,5	21,5	14,5	12,5	13,5	14,0	13,5				
	13—18	14—17	15—28	12—17	12—13	12—15	13—15	12—15				
CKK w sek.	52,2	54,5	61,5	57,0	50,5	53,5	49,0	58,5				
	47—60	54—55	58—65	56—58	45—56	47—60	43—55	58—59				
Fibrynogen	299	196	185	195	267	224	232	212				
	100—533	104—289	100—270	191—200	247—287	218—230	218—247	205—220				
Ozynniki II w %	65,2	66,6	74,5	80,0	82,5	82,5	86	90				
	30—94	53—80	59—90	70—90	80—85	80—85	82—90	89—91				
Ozynniki V w %	53,0	79,0	82,5	88,5	81,5	81,5	80	95				
	18—82	78—80	70—95	80—97	76—85	75—88	78—82	85—95				
Ozynniki VIII w %	116	180	140	140	125	112	120	120				
	30—215	120—200	100—180	100—180	100—150	105—120	100—140	110—130				
Płytki $\times 10^9/\mu l$	230	134	131	175	187	266	230	190				
	264—264	57—211	46—217	175—176	180—195	200—333	210—250	175—205				
Fibrynoliza w euglob. w min.	340	130	180	220	195	152,5	140	165				
	240—520	50—210	180—180	200—240	190—200	105—200	120—160	150—180				
PDF w $\mu g/ml$	87,4	39,6	22,0	17,6	13,2	11,0	8,8	17,6				
	17,6—140,8	8,8—70,4	8,8—35,2	17,6—17,6	8,8—17,6	4,4—17,6	8,8—8,8	17,6—17,6				
Dodatni test etanolowy	3	2	2	1	1	1	0	0				

Podano zakres wartości oraz średnią arytmetyczną.

białaczki. Niedobory prokoagulantów mogą powstawać w następstwie nacieków białaczkowych wątroby lub hepatotoksycznego działania leków. Jest również możliwe, że w pewnych liniach komórek białaczkowych są obecne proteazy, które po uwolnieniu z komórki degradują poszczególne czynniki osoczowe bez poprzedzającego krzepnięcia czy fibrylizy (2, 17).

Reasumując, w stwierdzonych zaburzeniach układu hemostazy u chorych na ostre białaczki można wyróżnić: 1) skazy małopłytkowe, 2) skazę osoczną o charakterze DIC, 3) zmiany ilości czynników osoczowych bez lub z licznymi objawami skazy w następstwie uszkodzenia wątroby, pobudzenia układu limfo-retykularnego lub współistniejących powikłań. Spośród trzech obserwowanych rodzajów białaczek stosunkowo najmniej zaburzeń w układzie hemostazy stwierdzono u chorych na o.b.l. Tylko 2 chorych miało skazę krwotoczną: jeden małopłytkową a drugi osoczną z powodu ciężkiego uszkodzenia wątroby w następstwie jej wirusowego zapalenia. Ostra białaczka promielocytowa szczególnie predysponuje do wystąpienia zespołu DIC. Zespół ten stwierdzono u 3 z 4 obserwowanych. Skaza krwotoczna u chorych na ostrą białaczkę jest rezultatem różnych defektów hemostazy. Dokładne ich zidentyfikowanie jest ważne nie tylko z teoretycznego, ale i praktycznego punktu widzenia, gdyż jest niezbędne dla ustalenia najwłaściwszego postępowania leczniczego i przeciwdziałania przedwczesnym zgonom tych chorych.

WNIOSKI

1. Najczęstszym zaburzeniem w układzie hemostazy u chorych na ostrą białaczkę jest małopłytkowość.
2. Zaburzenia w osoczym układzie krzepnięcia u chorych na ostre białaczki obejmują zarówno niedobory prokoagulantów (II, V), jak i ich nadmiar (I, VIII).
3. Najczęstszą skazą osoczną u tych chorych jest zespół DIC, szczególnie często występujący w o.b.p.

PIŚMIENICTWO

1. Albarracin M. S., Daria-Haust M.: *Amer. J. Clin. Path.*, **55**, 677—681, 1971.
2. Astrup T., Hendrichsen J., Kwaan H. C.: *Blood*, **29**, 134—137, 1967.
3. Bang N. U., Beller F. K., Deutsch E., Mammen E. F.: *Thrombosis and Bleeding Disorders. Theory and Methods*. Georg Thieme Verl., Stuttgart 1971.
4. Bernard J., Mathé G., Bouley J., Céora B., Chome J.: *Schweiz. Med. Wschr.*, **89**, 604—608, 1959.
5. Biggs R. P., McFarlane R. G.: *Human Blood Coagulation and Its Disorders*. Third Edition. Blackwell Oxford, 1962.

6. Boggs D. R., Wintrobe M. M., Cartwright G. E.: *Medecine* (Baltimore), **41**, 163—169, 1962.
 7. Brakman P., Snyder J. J., Hendersson E. S., Astrup T.: *Brit. J. Haemat.*, **18**, 135—141, 1970.
 8. Cooperberg A. A., Neiman G. M. A.: *Fibrynogenopenia and Fibrynolysis Ann. int. Med.*, **42**, 706—711, 1956.
 9. Czermiński J., Iwasiewicz A., Paszek Z., Sikorski A.: *Metody statystyczne w doświadczałnictwie chemicznym*. PWN, Warszawa 1970.
 10. Didisheim P., Trombolt J. S., Vandervoort R. L. E., Mibashan R. S.: *Blood*, **23**, 717—721, 1964.
 11. Friedman I. A., Schwartz S. O., Leithold S. L.: *Arch. intern. Med.*, **113**, 117—120, 1964.
 12. Gaertner H.: *Krzepnięcie krwi i diagnostyka laboratoryjna jego zaburzeń*. PZW, Warszawa 1971.
 13. Girolami A., Clifton E. E.: *Amer. J. Med. Sci.*, **251**, 638—642, 1966.
 14. Godal H. C., Abildgaard U., Kierulf P.: *Scand. J. Haemat.*, Supp. **13**, 189—192, 1971.
 15. Gralnick H. R., Abrell E.: *Brit. J. Haemat.*, **24**, 89—93, 1973.
 16. Gralnick H. R., Bagley J., Abrell E.: *Amer. J. Med.*, **52**, 167—172, 1972.
 17. Gralnick H. R., Henderson F.: *Cancer*, **26**, 1097—1102, 1970.
 18. Heilmann-Goault M., Varet B., Romano C., Josso F.: *Path. et Biol.* 20 supp. 56—59, 1972.
 19. Hillestad L. K.: *Acta med. scand.*, **159**, 189—192, 1957.
 20. Lewis J. H., Burchenal J. H., Ellison R. R., Ferguson J. H., Murphy M. L., Zucker M. B.: *Amer. J. clin. Path.*, **28**, 433—446, 1957.
 21. Merskey C., Lalezari P., Johnson A. J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **131**, 871—875, 1969.
 22. Perry S., Baker M.: *J. Lab. clin. Med.*, **50**, 229—241, 1957.
 23. Soulier J. R., Larrieu M. J.: *Sang*, **24**, 3—9, 1953.
- Otrzymano 12 VII 1975.

РЕЗЮМЕ

Исследования проводились на 43 больных, страдающих острым лейкозом. Учитывая морфологический тип лейкоза, больные были разделены на 3 группы: к I группе относились больные с лимфатическим лейкозом, ко II — с миелобластическим, а к III — с промиелоцитарным лейкозом.

Самое малое расстройство свертывания крови наблюдалось у больных с острым лимфатическим лейкозом. Чаще всего выступающим расстройством гемостаза является тромбоцитопения (83,7%). Вторым по частоте случаев расстройством (наблюдаемым у 1/3 исследованных больных) было повышенное количество VIII фактора и фибриногена. Наиболее частым расстройством был геморрагический диатез, выступающий в виде внутрисосудистого свертывания крови, который наблюдался у 20% больных. Особенно предрасположен к этому виду диатеза острый промиелоцитарный лейкоз. У тех больных, у которых наступила ремиссия болезни, расстройства гемостаза прекращались. Геморрагический диатез у больных острым лейкозом является результатом разных дефектов гемостаза.

SUMMARY

The blood coagulation and fibrynolysis was examined in forty three patients with acute leukemias before and during treatment. The patients were divided into 3 groups: group I — included 9 patients with acute lymphoblastic leukemia, group II — 30 patients with acute myeloblastic leukemia and group III — 4 patients with acute promyelocytic leukemia. The most frequent disturbance in blood coagulation was thrombocytopenia (83,7%). In 30% patients the elevation of fibrinogen and factor VIII was observed. The coagulation data suggests that disseminated intravascular coagulation plays a predominant role in the hemorrhagic diathesis of acute promyelocytic leukemia and is the most the frequent cause of the plasma hemorrhagic diathesis in patients with acute leukemias. In patients who obtain hematologic remission the coagulation abnormalities disappeared. The hemorrhagic diathesis in patients with acute leukemias is a result of the different abnormalities of coagulation.