

## Układ antykoagulacyjny białka C w ostrych białaczkach

Protein C anticoagulant system in acute leukaemias

Marzenna Galar, Jarosław Piszcz, Anna Szumowska, Łukasz Bołkun, Janusz Kłoczko

### STRESZCZENIE

Rozwojowi ostrych białaczek już w momencie diagnozy towarzyszy subkliniczna aktywacja krzepnięcia. Zaburzenia hemostazy, wynikające m.in. z uszkodzenia śródbłonna i osłabionej funkcji syntetycznej wątroby, nie zawsze manifestują się jawną skazą krwotoczną lub chorobą zakrzepową. Wydolność mechanizmów kompensacyjnych – na poziomie układu antykoagulacyjnego białka C – zapewnia równowagę hemostaticzną między czynnikami prozakrzepowymi i prokrwotocznymi. Badaniami objęto 20 chorych z nowo rozpoznanymi ostrymi białaczkami. W początkowym okresie rozwoju choroby obserwowano obniżenie stężeń antykoagulacyjnych białek syntezowanych w wątrobie (PC, PS) oraz wzrost sTM i znaczne obniżenie sEPCR – białkowych markerów uszkodzenia śródbłonna naczyń.

**Słowa kluczowe:** ostre białaczki, białko C, białko S, trombomodulina, śródbłonkowy receptor białka C

### SUMMARY

Acute leukaemias development is connected with subclinical activation of coagulation. Haemostatic disturbances – as a result of endothelium damage and/or impaired synthetic function of the liver – not always manifest as an overt haemorrhage or thrombotic disease. Compensatory mechanisms competence, in so far as it affect protein C anticoagulant system, assures haemostatic balance between prothrombotic and pro-haemorrhage factors.

Investigation was performed in 20 newly diagnosed patients with acute leukaemias. At the moment of diagnosis, plasma concentrations decrease of anticoagulation proteins, synthesised by the liver was observed. There was also noted an increase of sTM and significant decrease of sEPCR concentrations – markers of endothelial damage.

**Keywords:** Acute leukaemias, Protein C, Protein S, Thrombomodulin, Endothelial cell protein C receptor

© by Polskie Towarzystwo Hematologów  
i Transfuzjologów  
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 8.12.2011  
Zaakceptowano do druku: 2.04.2012

Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego  
w Białymstoku  
Kierownik: Prof. dr hab. med. Janusz Kłoczko

Adres do korespondencji:  
Marzenna Galar  
Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego  
w Białymstoku  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a  
15-276 Białystok  
tel. (85)7468603  
e-mail: galarm@poczta.onet.pl

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu

Acta  
Haematologica  
Polonica;  
43 (1): 83–86

## Wstęp

Układ antykoagulacyjny białka C zapewnia właściwą i skuteczną wewnątrznaczyniową kontrolę krzepnięcia krwi. System ten obejmuje czynniki krążące w osoczu – białko C (PC), białko S (PS), jak i występujące w formach endotelialnej i rozpuszczalnej – trombomodulina (TM) oraz śródbłonkowy receptor białka C (EPCR). Działanie układu inicjowane jest poprzez wiązanie trombiny ze śródbłonkowym białkiem trombomoduliną. W obecności śródbłonkowych i osoczowych kofaktorów powstaje aktywne białko C (APC) o właściwościach antykoagulacyjnych [1]. Składowe układu białka C tworzą złożone, wielkocząsteczkowe kompleksy, których funkcje niejednokrotnie wykraczają poza hemostazę osoczną [2].

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego związane są z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych oraz krwawień [3]. Etiologia tych zaburzeń w przebiegu ostrych białaczek jest złożona i zróżnicowana w zależności od rodzaju białaczki oraz fazy leczenia. Rozwojowi ostrych białaczek już w momencie diagnozy towarzyszy subkliniczna aktywacja krzepnięcia, która może ujawnić się zespołem objawów związanych z rozsianym wykrzepianiem śródnaczyniowym (DIC). Obraz kliniczny jest zróżnicowany – od zlokalizowanych żylnie i/lub tętniczo zakrzepów, po rozsiane zagrażające życiu krwawienia [4]. Stałe czynniki odpowiedzialne za rozwój krwawień u chorych na ostre białaczki to małopłytkowość, uszkodzenie ściany naczyń krwionośnych, osłabienie funkcji wątroby, aktywacja

fibrynolizy, DIC, stosowane leczenie cytostatyczne oraz towarzyszące stany chorobowe. Do czynników biorących udział w patogenezie powikłań zakrzepowych należą prokoagulacyjne właściwości komórek blastycznych, zaburzenia przepływu naczyniowego, obecność cewników naczyniowych, stosowane leczenie przeciwnowotworowe, infekcje, wrodzona trombofilia oraz długotrwała hospitalizacja [5]. Defekty układu białka C stanowią jedną z głównych przyczyn zakrzepicy w populacji ogólnej, co podkreśla istotną rolę układu w regulowaniu krzepnięcia krwi [6]. W patogenezie obserwowanych powikłań w przebiegu ostrych białaczek udział mają zmiany stężeń białek antykoagulacyjnych (PC, PS, TM, EPCR). W momencie rozpoznania choroby w głównej mierze są skutkiem uszkodzenia wątroby przez nacieki białaczkowe oraz zaburzeń w funkcjonowaniu śródbłonna [4].

Celem pracy jest ocena parametrów układu białka C w rozpoznanych *de novo* ostrych białaczkach szpikowych i limfoblastycznych.

## Materiał i metody

Badaniami objęto 20 pacjentów z nowo rozpoznanymi ostrymi białaczkami, w tym: 13 z ostrą białaczką szpikową (*acute myeloblastic leukaemia*; AML), z wyłączeniem AML-M3, oraz 7 z ostrą białaczką limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukaemia*; ALL), hospitalizowanych w Klinice Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Grupę badaną stanowiło 9 kobiet oraz 11 mężczyzn w wieku 22–88 lat (mediana 55 lat). Rozpoznanie choroby ustalono na

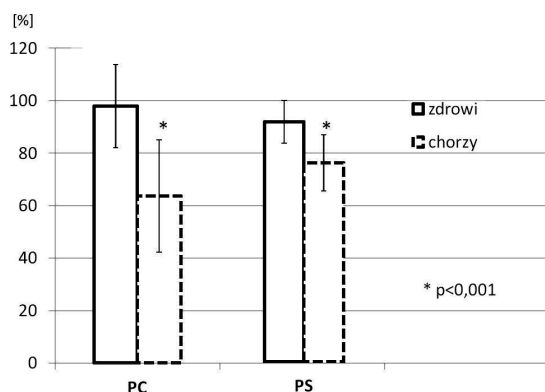
podstawie wyników badania podmiotowego, przedmiotowego oraz rutynowych badań laboratoryjnych obejmujących morfologię krwi obwodowej, ocenę mielogramu, badanie cytochemiczne, immunofenotypowanie, badania cytogenetyczne, jak również badania oceniające funkcje wątroby (ASPAT, ALAT) oraz rutynowe badania z zakresu hemostazy (PT, APTT). Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników (10 kobiet, 10 mężczyzn) w zbliżonym przedziale wieku – od 28 do 79 lat, mediana 53,5 roku.

Od wszystkich osób chorych i zdrowych krew do badań pobierano rano, na czczo, z żyły łokciowej bez ucisku żylnego, do 3,8% roztworu cytrynianu sodu w stosunku objętościowym 9:1. Bezpośrednio po pobraniu krew wirowano przez 15 minut przy 1500 g w temperaturze pokojowej w celu otrzymania osocza ubogopłytkowego, które przechowywano w temperaturze  $-75^{\circ}\text{C}$  do chwili wykonania badań.

W badanych osoczach oznaczano stężenia białka C, całkowitego białka S oraz rozpuszczalnych form trombomoduliny (sTM) i śródbłonkowego receptora białka C (sEPCR) metodą immunoenzymatyczną (ELISA) przy użyciu komercyjnych zestawów ASSERACHROM firmy Diagnostica Stago.

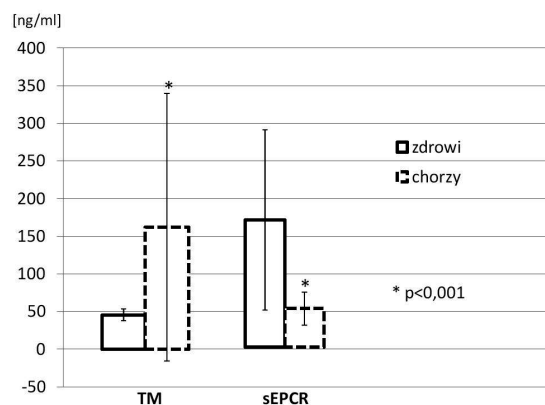
Wyniki badań poddano analizie statystycznej przy użyciu pakietu STATISTICA 8.0, za istotne statystycznie uznając wartości  $p < 0,05$ .

Praca była realizowana w ramach projektu statutowego nr 3-52588. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej UMB. Wszyscy – pacjenci i osoby zdrowe – wyrazili świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniach.



**Ryc. 1.** Osocze stężenia białka C (PC) i całkowitego białka S (PS) u chorych na ostre białaczki mielo- i limfoblastyczne (AML, ALL;  $n=20$ ) w porównaniu z grupą osób zdrowych ( $n=20$ ;  $p < 0,001$ )

Fig. 1. Plasma concentrations of protein C (PC) and total protein S (PS) in patients with acute myelo- and lymphoblastic leukaemias (AML, ALL;  $n=20$ ) in relation to healthy control ( $n=20$ ;  $p < 0,001$ )



**Ryc. 2.** Osocze stężenia rozpuszczalnych form trombomoduliny (TM) i śródbłonkowego receptora białka C (sEPCR) u chorych na ostre białaczki mielo- i limfoblastyczne (AML, ALL;  $n=20$ ) w porównaniu z grupą osób zdrowych ( $n=20$ ;  $p < 0,001$ )

Fig. 2. Plasma concentrations of thrombomodulin (TM) and endothelial cell protein C receptor (EPCR) in patients with acute myelo- and lymphoblastic leukaemias (AML, ALL;  $n=20$ ) in relation to healthy control ( $n=20$ ;  $p < 0,001$ )

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328509>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328509>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)