

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ПРОГРАММНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (BFM-90)

А.С. Рощик, О.И. Колесникова, А.В. Федоров

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

E-mail: roanse@bk.ru

HEMORRHAGIC SYNDROME AND HEMOSTASIS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA DURING THE LONG-TERM CHEMOTHERAPY

A.S. Roshchik, O.I. Kolesnikova, A.V. Fedorov

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

В связи с высокой частотой геморрагического синдрома и его вкладом в летальность изучено состояние системы гемостаза у 53 детей с острым лимфобластным лейкозом на программной химиотерапии БФМ-90. Установлена различная степень нарушений свертывающей активности крови от умеренного до выраженного ее повышения, а у отдельных больных – развитие ДВС-синдрома. С целью предупреждения и лечения геморрагического синдрома у детей с острым лейкозом необходима своевременная диагностика нарушений системы гемостаза.

Ключевые слова: гемостаз, лейкоз, дети.

The hemorrhagic syndrome is one of frequent syndromes in acute lymphoblastic leukemia (ALL) children. This article presents the data of hemostasis studies on the basis of the program therapy with BFM-90 in 53 ALL children. The failure of hemostasis in children with ALL was discovered before the treatment and increased during the program therapy. The study of the hemostasis is necessary for the prevention of hemorrhagic syndrome and its complications.

Key words: hemostasis, leukemia, children.

Введение

Острые лейкозы – самая частая форма опухолевых заболеваний у детей [1]. В структуре злокачественных опухолей острые лейкозы составляют около 32% [4]. Среди острых лейкозов преобладают острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) – до 80% [3]. С начала 90-х годов XX в. в России стандартом в лечении ОЛЛ стал протокол ALL-BFM-90, что позволило кардинально изменить исходы острых лейкозов, еще совсем недавно считавшихся абсолютно фатальными заболеваниями [6, 7]. Так, в настоящее время ремиссия при острых лимфобластных лейкозах достигает 95%. Вместе с тем предусмотренная протоколом ALL-BFM-90 интенсивная химиотерапия, в частности высокие дозы метотрексата, циклофосфана и антрациклинов, приводят к развитию тяжелых осложнений – инфекционно-септических, органотоксических, требующих высококачественной сопроводительной терапии [5]. В последнее время недостаточное внимание уделяется не менее тяжелому осложнению, сопутствующему ОЛЛ, – геморрагическому синдрому, который наряду с прочими осложнениями препятствует проведению терапии в полном объеме, негативно влияя на результаты лечения больных. Данные литературы свидетельствуют о несвоевременной и недостаточной ди-

агностике нарушений системы гемостаза и их коррекции у детей с ОЛЛ на программной химиотерапии [1]. Генез геморрагического синдрома при гемобластозах у детей сложен, поскольку имеет прямую взаимосвязь с основным злокачественным процессом, противоопухолевым лечением и осложнениями. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение роли нарушений системы гемостаза в развитии геморрагического синдрома у детей с ОЛЛ.

Материал и методы

Под наблюдением находились 53 ребенка в возрасте от 1 до 14 лет; распределение детей по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Анализ возраста пациентов показал, что ОЛЛ встречается во всех возрастных группах, но чаще у детей дошкольного возраста (37,6%), различия между группами достоверны $\chi^2=19,544$ ($p<0,01$). По полу пациенты распределялись следующим образом: девочек – 21 (39,6%), маль-

Таблица 1

Распределение детей с ОЛЛ по возрасту и полу

Пол	Возраст					Всего
	До 1 года	1–2 года	3–6 лет	7–11 лет	Старше 12 лет	
Мальчики	3	13	8	4	4	32
Девочки	1	3	12	5	–	21
Всего	4	16	20	9	4	53

чиков – 32 (60,4%), различия между группами недостоверны $\chi^2=2,28$ ($p>0,05$).

Исследование системы гемостаза пациентам проводилось на высоте клинических проявлений (до начала лечения) и в динамике заболевания. Анализ клинических проявлений в дебюте заболевания представлен на рисунке 1.

Состояние системы гемостаза оценивалось по показателям активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ), протромбинового (ПТВ) по Quick (1935) и тромбинового времени (ТВ), эхитоксового времени (ЭВ); уровень растворимого фибрина в плазме оценивали с помощью орто-фенантролинового теста по Елыкову В.А. и Момоту А.П., концентрацию фибриногена в плазме – по Clauss, активность антитромбина III – амидолитическим методом, скрининг нарушений в системе протеина С – по оценке нормализованного отношения (НО), XII-а зависимо го лизиса эуглобулинов – по Еремину Г.Ф. и Архипову А.Г., лизис эуглобулиновой фракции плазмы при стимуляции стрептокиназой по Gidron et al. (1978) в модификации Лычева В.Г., Дорохова А.Е. с подсчетом индекса резерва плазминогена, уровень плазминогена амидолитическим способом [2].

Результаты проведенных нами ранее исследований системы гемостаза у детей с ОЛЛ на высоте клинических

проявлений с помощью стандартизованных высокоинформативных методов показали наличие разнонаправленных сдвигов по уровню растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). В связи с чем пациенты были разделены на две группы. Первую группу (1) составили 26 пациентов, у которых уровень РФМК не превышал 150 мкг/мл, вторую группу (2) – 27 пациентов с уровнем РФМК выше 150 мкг/мл.

Результаты и обсуждение

В дебюте заболевания, до химиотерапии, у больных обеих групп отмечался геморрагический синдром в виде петехий и экхимозов на коже, кровоизлияний на слизистых оболочках и имел одинаковую степень выраженности ($2,3\pm 0,1$ и $2,3\pm 0,3$ балла соответственно, $p>0,05$).

Анализ показателей гемостаза (табл. 2) до лечения показал, что у больных 1-й группы отмечалась тромбоцитопения, умеренная активация внутрисосудистого свертывания крови по показателям АПТВ и уровню тромбинемии, параллельно регистрировалась гипокоагуляция по ПТВ, ТВ, ЭВ и депрессия фибринолиза со снижением резерва и уровня плазминогена. Исходные показатели у пациентов группы 2 характеризовались также тромбоцитопенией, но у больных данной группы установлена выраженная активация внутрисосудистого свертывания кро-

ви по показателям АПТВ и уровню РФМК, снижение физиологических антикоагулянтов, сопровождающиеся, как и у больных группы 1, угнетением фибринолиза, снижением резерва и уровня плазминогена.

В динамике, на фоне терапии, у больных группы 1 отмечается повышение числа тромбоцитов на протоколе I с последующей положительной тенденцией. Показатели АПТВ сменились на гипокоагуляцию, на фоне прироста РФМК в 1,5 раза по сравнению с исходными показателями. По ПТВ, ЭВ гипокоагуляция усиливалась с максимальной выраженностью на протоколе I. Концентрация фибриногена достоверно снижалась по сравнению с исходным уровнем, а затем нормализовалась. Эти изменения сопровождались снижением активности АТ III к окончанию протокола II. Исходная депрессия фибрино-

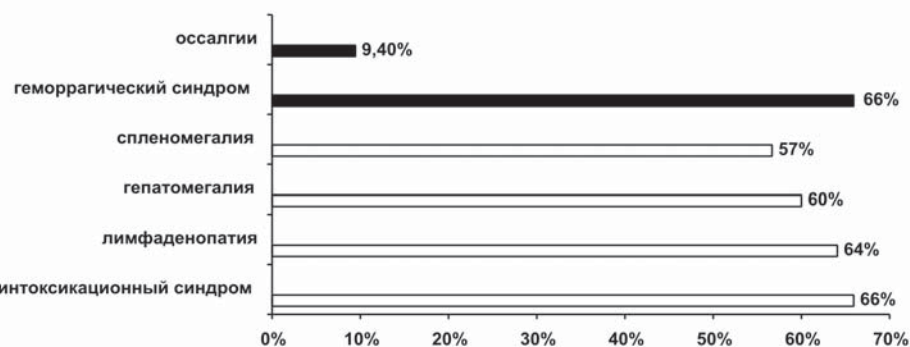


Рис. 1. Клинические проявления острого лимфобластного лейкоза

Таблица 2

Исходные показатели гемостаза у больных с ОЛЛ ($\bar{X}\pm m$)

Методы исследования	Результаты исследования		
	Группа 1	Группа 2	Группа сравнения
Количество тромбоцитов в крови, $\times 10^9/\text{л}$	$55,9\pm 10,3^*$	$52,0\pm 19,3^*$	$258,2\pm 6,4$
АПТВ, с	$30,6\pm 1,2^*$	$34,4\pm 1,4^*$	$37,6\pm 0,4$
ПТВ, с	$13,9\pm 0,5^*$	$18,0\pm 2,0^*$	$12,7\pm 0,26$
ТВ, с	$18,2\pm 0,9^*$	$15,2\pm 0,7^*$	$13,6\pm 0,29$
ЭВ, с	$27,3\pm 1,2^*$	$30,0\pm 3,4^*$	$24,0\pm 0,66$
РФМК, мкг/мл	$65,0\pm 8,0^*$	$210\pm 13,9^*$	$38,7\pm 0,5$
Фибриноген, г/л	$3,4\pm 0,3$	$3,5\pm 0,4$	$3,0\pm 0,1$
Антитромбин III, %	$95,8\pm 18,7$	$79,7\pm 14,1^*$	$116,3\pm 4,1$
НО	$0,96\pm 0,1$	$0,61\pm 0,1^*$	$0,9\pm 0,01$
XII-ЗЛЭ, мин	$32,6\pm 4,4^*$	$31,6\pm 4,2^*$	$6,2\pm 0,2$
ИРП, %	$58,7\pm 4,8^*$	$79,4\pm 14,1^*$	$100,0\pm 0,1$
Плазминоген, %	$56,9\pm 5,8^*$	$62,0\pm 8,7^*$	$103,0\pm 0,3$

Примечание: * – достоверность отличий от показателей в группе сравнения.

лиза сохранялась на всех этапах химиотерапии в этой группе больных. Динамика показателей гемостаза больных первой группы представлена на рисунке 2. Результаты исследования системы гемостаза у пациентов второй группы представлены на рисунке 3.

На фоне лечения у больных группы 2 показатели АПТВ на протоколе I меняются на гипокоагуляцию, уровень РФМК снижается в 2 раза по сравнению с исходными показателями. В динамике на протоколе II отмечается незначительное повышение свертывающей активности крови. Замедление свертывания крови по ПТВ, ТВ и ЭВ было зарегистрировано до лечения и в динамике достоверно не изменялось. Гипокоагуляция по ПТВ и ЭВ свидетельствуют о снижении синтеза факторов протромбинового комплекса, что обусловлено инфильтрацией печени бластными клетками. Также на протоколе I происходит достоверное снижение концентрации фибриногена с последующей нормализацией. Исходно низкая активность АТ III сочеталась с угнетением фибринолиза не только по внутреннему, но и по внешнему механизмам. Клинически в данной группе больных чаще регистрировались: тромбгеморрагический синдром, инфекционно-токсические и полиорганные поражения – печеночная, легочно-сердечная и почечная недостаточность.

Таким образом, у детей с ОЛЛ развиваются сложные нетипичные нарушения в системе гемостаза в дебюте заболевания и усугубляются на фоне проведения химиотерапии. Установлена различная степень нарушений свертывающей активности крови от умеренного до выраженного ее повышения, а у отдельных больных – развитие ДВС-синдрома. В связи с этим диагностика нарушений системы гемостаза у детей с ОЛЛ необходима до программной химиотерапии и в динамике для своевременной коррекции выявленных нарушений с целью предупреждения тромбгеморрагических осложнений.

Литература

1. Алексеев Н.А., Воронцов И.М. Лейкозы у детей. – Л.: Медицина, 1988. – С. 248.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая

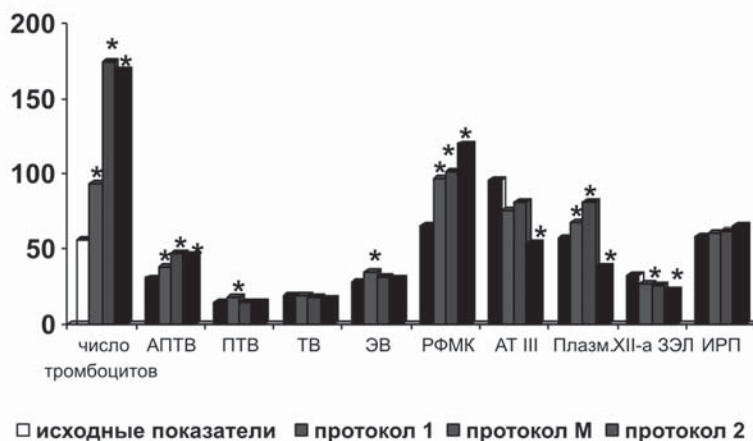


Рис. 2. Показатели гемостаза на фоне химиотерапии у больных группы 1. Примечание: * – статистическая значимость отличий от исходных показателей, здесь и далее

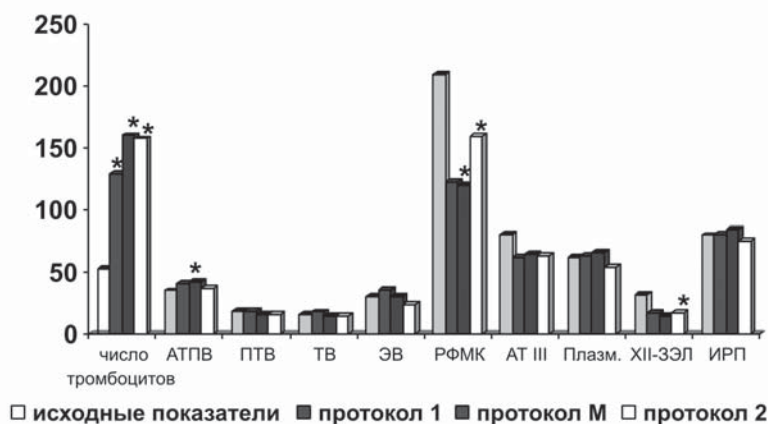


Рис. 3. Показатели гемостаза на фоне химиотерапии у больных группы 2

терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.

3. Борисович Н.В., Белевцев М.В., Алейникова О.В. Иммунологическая характеристика первых рецидивов острых лимфобластных лейкозов у детей и оценка эволюции иммунофенотипа бластных клеток в рецидиве // Гематология и трансфузиология. – 2004. – № 2. – С. 14.
4. Заридзе Д.Г. Эпидемиология детских лейкозов // Арх. пат. – 1997. – № 5. – С. 65.
5. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России и Белоруссии: стратегия Москва-Берлин // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 13.
6. Breiteeld P.P. Acute lymphoblastic leukemia. Blood Disease of infancy and Childhood / ed. D.R. Miller. – Baltimore, 1990. – 175 p.
7. Lukens J.N. Acute lymphoblastic leukemia. Wintrobe's Clinical Hematology / eds. G.R. Lee et al. – London, 1993. – 1892 p.

Поступила 28.01.2010