

## КОРРЕКЦИЯ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

А.С. Рошик<sup>1</sup>, О.И. Колесникова<sup>1</sup>, А.В. Федоров<sup>1</sup>, Н.И. Волоскова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Алтайская краевая клиническая детская больница, Барнаул

Контакты: Анастасия Сергеевна Рошик roanse@bk.ru

*В последние годы недостаточное внимание уделяется одному из частых и тяжелых синдромов, сопутствующих острому лимфобластному лейкозу (ОЛЛ) у детей — геморрагическому. Коррекция гемостаза при ОЛЛ в детском возрасте мало дифференцирована вследствие отсутствия своевременной диагностики патологии системы гемостаза. В наших исследованиях установлена гетерогенность нарушений в системе гемостаза у детей с ОЛЛ на фоне программной полихимиотерапии ALL-BFM-90, что позволяет корректировать эти нарушения с целью профилактики и лечения геморрагических и тромботических осложнений.*

**Ключевые слова:** дети, гемостаз, острый лимфобластный лейкоз

### Hemostasis defects correction in children with acute lymphoblastic leukemia

A.S. Roshik<sup>1</sup>, O.I. Kolesnikova<sup>1</sup>, A.V. Fedorov<sup>1</sup>, N.I. Voloskova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University; <sup>2</sup>Altai Regional Clinical Children's Hospital, Barnaul

*Last years an insufficient attention is given to one of the frequent and serious syndromes accompanying children acute lymphoblastic leukemia (ALL) — hemorrhagic syndrome. Hemostasis correction in children with ALL is poorly differentiated owing to absence of timely hemostasis defects diagnostics. In our study heterogeneity of hemostasis defects in children with ALL received polychemotherapy according to ALL-BFM-90 protocol has been established which allows pathogenetic correction of these defects for the prophylactics and treatment of hemorrhagic and thrombotic complications.*

**Key words:** children, hemostasis, acute lymphoblastic leukemia

#### Введение

Патогенез геморрагического синдрома (ГС) при гемобластозах у детей сложен, поскольку обусловлен основным опухолевым процессом, влиянием полихимиотерапии (ПХТ) и осложнениями [1, 2]. Этот синдром нередко препятствует проведению ПХТ в полном объеме и негативно влияет на результаты лечения больных. Профилактика и лечение ГС при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей предполагает дифференцированную коррекцию нарушений системы гемостаза, диагностика которых необходима до начала лечения и в процессе химиотерапии. В большинстве случаев лечение ГС при ОЛЛ у детей заключается в предупреждении фатальных осложнений путем трансфузий компонентов крови без предшествующей диагностики системы гемостаза. Вместе с тем нами установлено, что у больных ОЛЛ на программной ПХТ ALL-BFM-90, а именно при использовании таких препаратов, как L-аспарагиназа, антрациклиновые антибиотики, высоких доз метотрексата развиваются нарушения в системе гемостаза в виде ятрогенной (лекарственной) тромбофилии, обусловленной преимущественным дефицитом физиологических антикоагулянтов (антитромбина III — АТ III, протеинов С и S) и при наличии ин-

фекционных осложнений — синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Использование длительной антибактериальной терапии, нарушение всасывания в кишечнике, неполноценное питание приводят к дефициту витамина К и развитию нарушений в системе факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) и протеинов С и S, которые сопровождаются ГС смешанного характера [3—7].

С учетом выявленных особенностей системы гемостаза выработаны патогенетически обоснованные эффективные способы коррекции данных нарушений при ОЛЛ у детей. В связи с этим нами изучено влияние терапии свежезамороженной плазмой (СЗП) и препаратом витамина К (викасол) на состояние системы гемостаза у больных ОЛЛ на фоне проведения ПХТ.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находился 71 пациент с ОЛЛ в возрасте от 7 мес до 14 лет, медиана возраста 4 года (табл. 1); из них 46 детей — на фоне ПХТ по программе ALL-BFM-90 и 25 — в стадии ремиссии после завершения лечения (группа контроля).

Исследования системы гемостаза проводились на фоне ПХТ — программа ALL-BFM-90 (протоко-

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	10	6	4	4	27
Девочки	1	3	11	4	–	19
Всего...	4	13	17	8	4	46

лы I, M и II). У 20 из 46 больных с инфекционно-токсическими осложнениями при исследовании системы гемостаза был диагностирован ДВС-синдром с явлениями дыхательной, печеночной, почечной недостаточности и ятрогенная тромбофилия (основная группа). Группу сравнения составили 26 детей с активацией свертывающей активности крови без ДВС-синдрома. Коррекция нарушений системы гемостаза в 1-й группе больных проводилась СЗП. У 10 пациентов из группы сравнения были выявлены нарушения в протромбиновом комплексе и системе протеинов С и S, которые корригировали с помощью препарата витамина К (викасол).

Состояние системы гемостаза оценивали по результатам определения следующих показателей: активированного парциального тромбoplastинного времени (АПТВ), протромбинового времени (ПТВ) по Quick (1935) и тромбинового времени (ТВ), времени в эхитоксовом тесте (ЭХВ); уровень растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК) в плазме оценивали с помощью ортофенантролинового теста по В.А. Елькомову и А.П. Момоту, концентрацию фибриногена в плазме — по Клауссу, активность АТ III — амидолитическим методом. Скрининг нарушений в системе протеина С проводили по оценке нормализованного отношения (НО), определения XII-а-зависимого эуглобулинового лизиса (XII-а ЗЭЛ) — по Г.Ф. Еремину и А.Г. Архипову, лизиса эуглобулиновой фракции плазмы при стимуляции стрептокиназой по Gidron и соавт. (1978) в модификации В.Г. Лычева, А.Е. Дорохова с подсчетом индекса резерва плазминогена (ИРП), уровня плазминогена — амидолитическим способом, также учитывали уровень D-димеров. Подсчет количества тромбоцитов проводился на гематологическом анализаторе Coulter MicroDiff 18 [8].

Для установления причинно-следственных связей между выраженностью ГС и показателями системы гемостаза, а также оценки динамики проявлений ГС была разработана система кодирования ГС в баллах — от 1 до 4:

- 0 баллов — отсутствие геморрагического синдрома;
- 1 балл — единичные петехии, экхимозы;
- 2 балла — единичные спонтанные петехии, экхимозы, мелкие гематомы;
- 3 балла — множественные спонтанные петехии, экхимозы, гематомы, необильное носовое кровотечение;
- 4 балла — генерализованный ГС (множественные

спонтанные петехии, экхимозы, гематомы), кровотечения из слизистых оболочек (носовые, из желудочно-кишечного тракта, гематурия).

### Результаты

У больных 1-й группы на фоне проведения ПХТ были зарегистрированы наиболее тяжелые нарушения в системе гемостаза, характерные для ДВС-синдрома: гипокоагуляция по ПТВ, ТВ и ЭХВ, гипофибриногенемия, наличие маркеров тромбинемии (растворимого фибрина в плазме) и фибринолиза (D-димера), потребление тромбоцитов, АТ III, плазминогена, снижение НО, свидетельствующие об отклонениях в системе протеинов S и C, а также ятрогенной (лекарственной) тромбофилии — дефицит АТ III, протеинов S и C (табл. 2).

Клинически у больных основной группы ГС проявлялся спонтанными петехиями и экхимозами, гематомами и кровотечениями из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, что составило 3,2 балла, а в группе сравнения отмечались кровоизлияния только на коже в виде небольшого количества экхимозов (2,1 балла,  $p < 0,05$ ).

С учетом тяжести ГС, степени нарушений в системе гемостаза в сочетании с инфекционно-септическими и органотоксическими осложнениями у больных 1-й группы основной протокол ПХТ был отсрочен.

Пациенты 2-й группы продолжили лечение по протоколу. Больным 1-й группы была проведена коррекционно-заместительная терапия СЗП. Трансфузии СЗП проводились из расчета 10–15 мл/кг/сут, среднее число трансфузий на 1 больного составило от 1 до 3 [9]. Контроль за динамикой параметров в системе гемостаза осуществлялся до и после трансфузий СЗП через 24 ч и спустя 6–9 дней от начала заместительной терапии (рис. 1).

ГС был купирован через сутки, достоверно повысились показатели активности АТ III, НО, концентрации фибриногена и плазминогена по сравнению с исходными показателями, оставаясь сниженными по отношению к группе сравнения. Учитывая купирование ГС, улучшение состояния больных и улучшение параметров в системе гемостаза, пациентам была продолжена химиотерапия. При исследовании гемостаза через 6–9 дней отмечалось незначительное снижение активности АТ III и концентрации плазминогена в сопоставлении с предыдущими показателями.

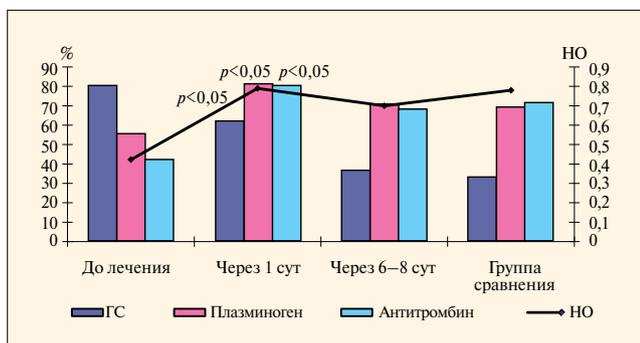


Рис. 1. Динамика показателей системы гемостаза до и после трансфузии свежезамороженной плазмы

Поскольку у больных с клиничко-лабораторными проявлениями ДВС-синдрома отмечалась тромбоцитопения менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  как вследствие потребления тромбоцитов, так и вследствие цитостатического влияния на костный мозг, в терапию этих пациентов наряду со СЗП включали тромбомассу или тромбонцентрат.

У 10 больных из группы сравнения на фоне проведения химиотерапии был отмечен умеренный ГС (1,8 балла) и зарегистрированы нарушения в системе факторов протромбинового комплекса без изменения других функций печени, количество тромбоцитов

у этих больных составляло  $133,8 \pm 15,8 \times 10^9/\text{л}$ . Лабораторным подтверждением данной патологии считали удлинение ПТВ и ЭХВ, а также снижение показателя НО, свидетельствующее о нарушениях в системе К-зависимых плазменных протеинов С и S. Нарушения гемостаза способствовали кровоточивости в виде спонтанных кожных кровоизлияний и кровотечений из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, что косвенно подтверждают результаты клинического наблюдения и корреляционного анализа между выраженностью ГС и показателями системы гемостаза (ПТВ  $r=0,7$ ,  $p<0,05$ ; ЭХВ  $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ; протеинов С и S  $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ).

С целью профилактики и купирования кровоточивости больным ОЛЛ назначали препарат витамина К (викасол) 1 раз в день в возрастных дозах. Показатели системы гемостаза оценивали до лечения и в динамике на 3-й и 6-й дни от начала терапии (рис. 2).

На 3-й день терапии, несмотря на то, что выраженность ГС не изменилась, показатели гемостаза улучшились: нормализовалось ПТВ и достоверно сократилось ЭХВ, показатель НО сохранялся на исходном уровне. Через 6 дней от начала терапии достоверно реже отмечалась кровоточивость, нормализовались ЭХВ и показатель НО, в связи с чем введение препарата было отменено.

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у детей с ОЛЛ на фоне ПХТ ( $X \pm t$ )

Показатели исследования гемостаза	Группа контроля $n = 25$	Основная группа $n = 20$	Группа сравнения $n = 26$	$P_{1-11}$
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	$262,8 \pm 10,1$	$36,1 \pm 5,5^*$	$141,3 \pm 16,6^*$	$<0,05$
АПТВ, с	$36,5 \pm 0,2$	$36,2 \pm 1,7$	$39,3 \pm 0,7$	$>0,5$
ПТВ, с	$11,5 \pm 0,19$	$20,8 \pm 1,3^*$	$16,3 \pm 0,8^*$	$<0,05$
ТВ, с	$12,4 \pm 0,2$	$19,3 \pm 1,0^*$	$15,0 \pm 0,8^*$	$>0,5$
ЭХВ, с	$24,0 \pm 0,8$	$53,5 \pm 3,6^*$	$35,1 \pm 1,7^*$	$<0,05$
Фибриноген, г/л	$2,9 \pm 0,09$	$1,13 \pm 0,1^*$	$3,2 \pm 0,2$	$<0,05$
РФМК, мкг/мл	$39,3 \pm 0,9$	$134,5 \pm 24^*$	$116,1 \pm 16,0^*$	$>0,5$
Активность АТ III, %	$117,0 \pm 3,5$	$42,5 \pm 5,7^*$	$71,3 \pm 5,1^*$	$<0,05$
НО	$1,05 \pm 0,03$	$0,423 \pm 0,03^*$	$0,78 \pm 0,04^*$	$<0,05$
ХП-а ЗЭЛ, мин	$7,9 \pm 0,3$	$16,5 \pm 1,5^*$	$18,8 \pm 3,2^*$	$<0,05$
ИРП, %	$96,6 \pm 1,7$	$75,0 \pm 9,3^*$	$75,0 \pm 9,3^*$	$>0,5$
Плазминоген, %	$108,5 \pm 2,6$	$55,3 \pm 5,1^*$	$69,4 \pm 4,5^*$	$<0,05$
D-димер, % положительных результатов	—	5	—	$<0,05$

\* $p<0,05$  в сопоставлении с группой сравнения, достоверные межгрупповые отличия подчеркнуты

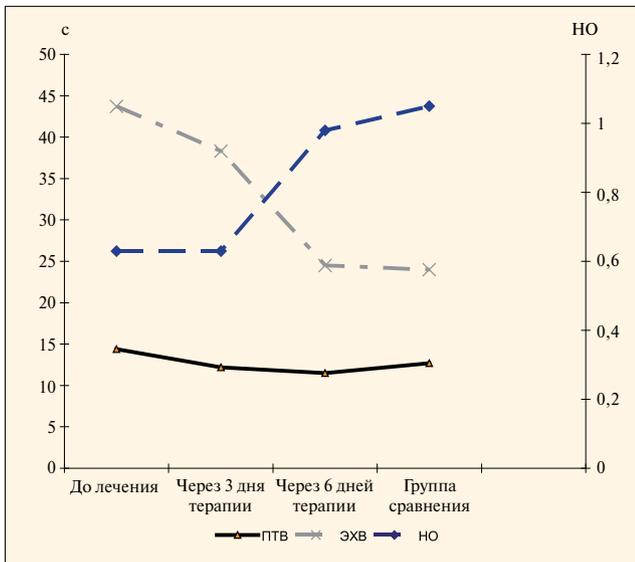


Рис. 2. Динамика показателей ПТВ, ЭХВ и НО у больных ОЛЛ на фоне лечения витамином К (викасол)

### Заключение

У 43,5% больных с ОЛЛ в процессе программной химиотерапии развиваются тяжелые разнонаправленные нарушения в системе гемостаза наряду с инфекционными и органотоксическими осложнениями, свидетельствующие о приобретенной ятрогенной (лекарственной) тромбофилии и остром ДВС-синдроме, препятствующими проведению

ПХТ в строго определенные сроки. В связи с этим больным ОЛЛ необходима комплексная диагностика нарушений системы гемостаза как до лечения, так и на фоне программной ПХТ с помощью высокоинформативных методик (концентрация фибриногена, определение уровня РФМК, активность АТ III, скрининг нарушений в системе протеинов С и S, концентрация плазминогена). Коррекцию этих нарушений необходимо проводить СЗП, что дает отчетливый положительный клинический и лабораторный эффект у всех больных.

Диагностику нарушений К-зависимых факторов свертывания крови необходимо проводить с помощью ПТВ, ЭХВ и определения нарушений в системе протеинов С и S («Парус-тест», производитель — ООО фирма «Технология-Стандарт», г. Барнаул). Применение препарата витамина К (викасол) у больных ОЛЛ на фоне ПХТ способствует нормализации показателей факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) и К-зависимых плазменных протеинов С и S, уменьшая ГС.

У больных ОЛЛ при проведении ПХТ патогенетически обоснованными и эффективными способами коррекции нарушений в системе гемостаза, лечения и профилактики ГС являются использование СЗП, сочетание СЗП и тромбоконтрата или тромбомассы, препарата витамина К (викасол), которые дают возможность проводить ПХТ в установленные сроки.

## Л и т е р а т у р а

1. Розанова Л.С. Комплексная оценка нарушений гемостаза у больных острым лейкозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1988. 21 с.
2. Попова Т.И. Гемостаз и методы коррекции геморрагических осложнений у больных с различными вариантами острого лейкоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1983. 23 с.
3. Рошик А.С., Колесникова О.И., Федоров А.В. Геморрагический синдром и состояние системы гемостаза при остром лимфобластном лейкозе у детей. *Соврем наукоемк технол* 2008;7:22—7.
4. Barbui T., Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemia. *Seminars Thromb Hemost* 2001;27:593—604.
5. Liu L., Rodgers G.M. Characterization of an inducible endothelial cell prothrombin activator. *Blood* 1996;88:2989—94.
6. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2001.
7. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе. *Консилиум* 2000;6:61—5.
8. Баркаган З.С., Момот А.П. Классификация и основы диагностики гематогенных тромбофилий. *Клин лаб диагност* 2000;6(3-4):47—53.
9. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. М.: Медицина, 2002.