

Тромбозы у детей с онкогематологическими заболеваниями

Е.А.Шершакова¹, Г.О.Бронин^{1,2}, Т.А.Высоцкая¹, К.Л.Кондратчик², Т.В.Казюкова¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра факультетской педиатрии №1 педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. Л.С.Намазова-Баранова);

²Морозовская детская городская клиническая больница, Москва (главный врач – проф. И.Е.Колтунов)

Проведено ретроспективное исследование тромбозов у детей с онкогематологическими заболеваниями. Тромбозы выявлены у 8 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет с острым лимфобластным лейкозом (5 детей), острым нелимфобластным лейкозом (2 ребенка), неходжкинской лимфомой (1 ребенок). Обнаружено, что клинически значимые тромбозы чаще возникают при поражении вен портальной системы, печеночных вен, церебральных и коронарных артерий. Исход тромбозов в большей степени определен не объемом поражения, а локализацией тромба, наиболее неблагоприятная из которых – церебральные и коронарные артерии. В целях выявления наследственных факторов, которые могли играть роль в развитии тромбозов, 6 детям провели молекулярно-генетическое исследование. Спектр исследуемых мутаций: G1691A в гене V фактора, G20210A в гене протромбина, C677T в гене MTHFR, 4G/5G в гене PAI-1, G29926C в гене THBS, G10976A в гене фактора VII. У 4 детей выявлены моногенные формы тромбофилии, у 2 детей – мультигенные. Были обнаружены полиморфизмы в генах MTHFR, PAI-1 и в гене фактора VII.

Ключевые слова: тромбоз, тромбофилия, острый лейкоз, дети

Thrombosis in children with hematological malignancies

E.A.Shershakova¹, G.O.Bronin^{1,2}, T.A.Vysotskaya¹, K.L.Kondratchik², T.V.Kazyukova¹

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Facultative Pediatrics №1 of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department – Prof. L.S.Namazova-Baranova);

²Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow (Chief Doctor – Prof. I.E.Koltunov)

Retrospective analysis of thromboses in children with hematological malignancies was performed. Thromboses were revealed in 8 children aged 3–16 years treated for acute lymphoblastic leukemia (5), acute myeloid leukemia (1) and non-Hodgkin lymphoma (1). The research showed that symptomatic thrombosis occurred more often in cases of portal venous system, hepatic veins, cerebral and coronary arteries involvement. The outcome of thrombosis depends mostly on thrombus location than damage extent. The especially worst location is cerebral and coronary arteries. Molecular-genetic examination was performed in 6 children in order to identify hereditary prothrombotic risk factors. The spectrum of mutations under study was: G1691A in genes of factor V, G20210A in prothrombin gene, C677T in MTHFR gene, 4G/5G in PAI-1 gene, G29926C in THBS gene, G10976A in factor VII gene. Single gene thrombophilia was revealed in 4 children and polygenic thrombophilia – in 2 children. Polymorphisms of MTHFR, PAI-1 and factor VII genes were detected.

Key words: thrombosis, thrombophilia, acute leukemia, children

Тромбозы у детей – достаточно редкая патология. Ежегодно их частота в детской популяции составляет 0,07–0,14 на 10 000 населения [1]. В последнее время наблюдается рост числа тромбозов у детей и, как следствие, рост инвалидизации и смертности среди них [2]. По данным многочисленных исследований, пациенты с онкогематологическими заболеваниями имеют высокий риск развития тромбозов [3, 4]. Наиболее высок риск развития тромботических

осложнений при лейкозах и лимфомах в первые 3 мес от момента постановки диагноза и начала лечения. Поскольку в этот период проводят наиболее агрессивную химиотерапию, которая является одним из факторов тромбообразования, и происходит массивный распад опухолевых клеток под действием лечения с выделением различных прокоагулянтных субстанций [5, 6].

Рассматривая патогенез тромбообразования при онкогематологических заболеваниях у детей, можно выделить наследственные и приобретенные факторы. В основе наследственных факторов лежат мутации генов, кодирующих синтез различных белков гемостаза и веществ, обладающих протромботической активностью [7]. К наиболее значимым приобретенным факторам, участвующим в формировании тромбов при гемобластозах у детей, можно отнести саму

Для корреспонденции:

Шершакова Екатерина Андреевна, аспирант кафедры факультетской педиатрии №1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., 1, 14-е отд.

Телефон: (499) 237-4414

E-mail: shershakova_kate@mail.ru

Статья поступила 16.11.2011 г., принята к печати 21.02.2012 г.

опухоль и ассоциированные с ней аутоиммунные процессы, инфекционные осложнения химиотерапии, токсичность лекарственных препаратов, применяемых в рамках протокола лечения, и длительное использование центрального венозного катетера. Следует отметить, что приобретенные факторы могут стать «пусковым механизмом» для реализации наследственных [7].

Среди наследственных факторов, вносящих наибольший вклад в развитие тромбозов при онкологических заболеваниях, выделяют полиморфизм гена V фактора (лейденская мутация) и гена протромбина [5]. Выявлено, что наличие нескольких протромботических мутаций повышает риск развития тромботических осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом по сравнению с пациентами с какой-либо одной мутацией [8].

В идеале, профилактику тромботических осложнений (как первичную, так и вторичную) необходимо проводить только пациентам с достоверно высоким риском развития тромбоза. Однако при онкогематологических заболеваниях высока и вероятность кровотечений, которая обусловлена основным заболеванием и различными эффектами используемых для его лечения препаратов. Поэтому в настоящее время важной задачей стало создание групп риска по развитию тромбозов и составление схем по профилактике и лечению тромботических осложнений.

Цель настоящего исследования – изучение особенностей клинической картины, течения, осложнений и лечения тромбозов, а также роли наследственных факторов тромбофилии в их этиологии у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы

Были проанализированы истории болезни 486 детей с гемобластозами, госпитализированных в гематологическое отделение Морозовской ДГКБ г. Москвы с 2005 по 2010 г. Группу исследования составили 8 детей с выявленными тромбозами – 5 мальчиков и 3 девочки в возрасте от 3 лет 2 мес до 15 лет 10 мес.

Тромботические осложнения развились у одного ребенка с анапластической крупноклеточной лимфомой в III стадии, у двух детей с острым нелимфобластным лейкозом (ОНЛЛ) в 1-м остром периоде и у пяти детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Тромботические осложнения у детей с ОЛЛ развились – у трех больных в 1-м остром периоде, у одного – во время 1-го очень раннего изолированного экстрамедуллярного рецидива (нейролейкоз) и у одного – во время 1-го позднего изолированного костно-мозгового рецидива. По данным иммунологического исследования, у детей с ОЛЛ бластные клетки относились к предшественникам В-лимфоцитов. У пациентов с ОНЛЛ бластные клетки по морфологическим характеристикам были отнесены к вариантам M2 и M4 по FAB-классификации.

На момент возникновения тромбоза все пациенты проходили программную полихимиотерапию по поводу основного заболевания. Двум пациентам с ОЛЛ проводили индукционную терапию по программе ALL-MB-2002 для группы стандартного риска (ветвь рандомизации с использованием дексаметазона), одному ребенку – индукционную терапию

по программе ALL-MB-2008 для группы промежуточного риска (ветвь рандомизации без использования пэгилированной аспарагиназы), двум детям с рецидивом ОЛЛ проводили блокаду высокодозной химиотерапии согласно протоколу ALL-REZ-BFM-2002. Больные с ОНЛЛ получали терапию индукции АИЕ по протоколу AML-BFM-2004. Ребенок с НХЛ проходил лечение по протоколу ALCL-99.

У всех пациентов с тромботическими осложнениями оценивали данные лабораторной диагностики: параметры общего анализа крови – уровень тромбоцитов, коагулограмма – фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый комплекс (ПТК). А также данные инструментальной диагностики: дуплексное сканирование сосудов брюшной полости, вен шеи, транскраниальное дуплексное сканирование, компьютерная томография грудной клетки, эхокардиография. Проводили изучение особенностей клинической картины, течения и осложнений тромбозов. Оценивали эффективность анти тромботической терапии.

В целях выявления дополнительных факторов, которые могли бы играть роль в развитии тромботических осложнений у детей с онкогематологическими заболеваниями, было решено провести обследование на наследственные факторы тромбофилии. В процессе лечения и наблюдения за пациентами двое из них умерли, поэтому молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наследственные тромбофилии провели только 6 детям. Осуществляли поиск полиморфизмов генов: G1691A – в гене V фактора (лейденская мутация), G20210A – в гене протромбина, C677T – в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), 4G/5G – в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), G29926C – в гене тромбоспондина-4 (THBS), G10976A – в гене фактора VII.

Результаты исследования и их обсуждение

За весь период наблюдения у каждого ребенка из исследуемой группы зарегистрировали только по одному эпизоду тромбоза. В четырех случаях выявлены множественные тромбозы. У шести детей были клинические проявления тромбоза, у двух – тромбозы не имели какой-либо симптоматики. В таблице представлены клиничко-лабораторные характеристики тромботических осложнений у исследуемой группы детей.

Клинические проявления тромбозов наблюдали при вовлечении в патологический процесс вен портальной системы, печеночных вен, церебральных и коронарных артерий. У четырех детей отмечены признаки портальной гипертензии (гепатоспленомегалия, расширение вен передней брюшной стенки, асцит). При тромбозах церебральных артерий у двух детей возник судорожный синдром, который в одном случае сочетался с развитием гемипареза. При поражении коронарных артерий (2 детей) у одного ребенка развилась стенокардия, а у другого, с сопутствующей патологией проводящей системы сердца (синдром слабости синусового узла), – отмечены аритмии и острый инфаркт миокарда. Катетер-ассоциированные тромбозы (2 ребенка) локализовались во внутренней яремной вене на стороне установки центрального венозного катетера и клинически проявляли себя лишь местными реакциями.

У всех детей во время тромботических осложнений отмечали также инфекционные осложнения, клиническими проявлениями которых были стоматит, пневмония, дерматит, панариций, вульвовагинит, бронхит, флебит. У одного ребенка развился инвазивный кандидоз. Однако не было выявлено влияния инфекционных осложнений на течение и исход тромбозов.

У всех детей тромбозы сочетались с геморрагическими осложнениями. У трех детей геморрагический синдром возник до начала клинических проявлений или диагностики тромбоза, и у двух из них продолжался на фоне тромбоза. У пяти детей геморрагические осложнения развились после выявления тромбоза, однако у двух детей кожный геморрагический синдром возник, вероятно, как осложнение антикоагулянтной терапии (гепарин натрий, далтепарин натрия). У шести детей проявлениями геморрагических осложнений были кожный геморрагический синдром, носовые и субконъюнктивальные кровоизлияния. У двух детей возникли внутричерепные кровоизлияния, которые потребовали применения массивной гемостатической терапии (свежезамороженная плазма, тромбоконцентрат, фактор свертывания крови, ингибитор фибринолиза).

Из 8 детей исследуемой группы на момент написания статьи живы 5 детей и 3 ребенка умерли. Среди выживших детей у одного ребенка тромбоз церебральных артерий привел к развитию симптоматической эпилепсии; у четырех детей осложнений тромбозов не наблюдали. Причинами гибели пациентов стали множественные тромбозы церебральных, коронарных артерий, легочных сосудов, сосудов брыжейки (1 ребенок), геморрагический инсульт (1 ребенок) и сепсис (1 ребенок). Таким образом, неблагоприятный исход тромбозов (наличие осложнений или гибель) у детей с онкогематологическими заболеваниями обусловлен поражением магистральных артерий (церебральных, коронарных).

По данным инструментальной диагностики, у всех детей в исследуемой группе выявлены тромбозы в венозном русле, а у двух из них отмечено сочетание венозных и артериальных тромбозов.

Асимптоматические тромбы были выявлены при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ). Следующие процедуры послужили поводами для выполнения данного исследования. У одного ребенка в связи с развитием левосторонней нижней долевой пневмонии была выполнена компьютерная томография грудной клетки и обнаружены пристеночные плотные структуры в устье нижней полой вены, после чего проведена ЭхоКГ. У другого ребенка для проведения противорецидивного лечения был установлен катетер типа Бровиак. Однако в связи с удалением катетера произведен комплекс диагностических процедур, в том числе ЭхоКГ, по данным которой выявлен тромб в правом предсердии.

При анализе лабораторных данных в период тромботических осложнений были выявлены гипертромбоцитоз (более 1 млн/мкл) у 2 детей и изменения в коагулограмме – гиперфибриногенемия и укорочение АЧТВ (6 детей), укорочение ТВ (3 ребенка). Уровень ПТК у всех детей находился в пределах нормы.

У всех детей, которым провели ПЦР-диагностику, обнаружены факторы наследственной тромбофилии. У четырех детей выявлены моногенные формы тромбофилии, у двух – мультигенные (два и более дефекта) формы. По данным исследования, выявлены полиморфизмы в генах MTHFR, PAI-1 и VII фактора. У двух пациентов в гене MTHFR обнаружена гетерозиготная мутация. В гене PAI-1 выявлена гомозиготная мутация 4G/4G (2 случая) и гетерозиготная мутация 4G/5G (3 случая). У одного ребенка выявлена гомозиготная мутация G10976A в гене фактора VII. В результате исследования полиморфизмов прокоагулянтных генов лейденская мутация и G20210A в гене протромбина не обнаружены ни у одного ребенка в исследуемой группе, хотя, по данным

Таблица. Клинико-лабораторные характеристики тромботических осложнений у детей с онкогематологическими заболеваниями

Инициалы больного	Пол	Возраст	Основное заболевание	Локализация тромбов	Клинические проявления	Генотип пациента
Г.В.	Мужской	3 года 6 мес	ОЛЛ	Воротная, селезеночная вены	Расширение венозной сети передней брюшной стенки, гепатоспленомегалия, асцит	4G/4G в гене PAI-1, гомозиготная мутация
С.Н.	Мужской	6 лет	ОЛЛ	Печеночные вены	Расширение венозной сети передней брюшной стенки, гепатомегалия	C677T в гене MTHFR, гетерозиготная мутация; 4G/5G в гене PAI-1, гетерозиготная мутация
П.А.	Женский	6 лет	ОНЛЛ	Печеночные вены, сонная артерия справа, коронарные артерии, легочные артерии, сосуды брыжейки	Расширение венозной сети передней брюшной стенки, гепатоспленомегалия, судорожный синдром, острый инфаркт миокарда, аритмии	Исследование не проводили
М.С.	Мужской	15 лет 10 мес	ОНЛЛ	Верхняя полая вена	Отсутствуют	G10976A в гене фактора VII, гомозиготная мутация
С.О.	Женский	13 лет 11 мес	НХЛ	Внутренняя яремная вена (левая)	Воспалительная реакция в месте стояния катетера	4G/5G в гене PAI-1, гетерозиготная мутация
А.Д.	Мужской	6 лет 7 мес	ОЛЛ	Левая средняя мозговая артерия, коронарные артерии, печеночные вены	Судороги правой кисти и правой руки, правосторонний гемипарез, стенокардия, гепатомегалия, асцит	C677T в гене MTHFR, гетерозиготная мутация; 4G/5G в гене PAI-1, гетерозиготная мутация
С.М.	Мужской	3 года 2 мес	ОЛЛ, рецидив (нейролейкоз)	Правое предсердие	Отсутствуют	4G/4G в гене PAI-1, гомозиготная мутация
К.А.	Женский	9 лет 1 мес	ОЛЛ, рецидив (костно-мозговой)	Внутренняя яремная вена (левая)	Болевой синдром в левом плече, в левой руке, в месте постановки подключичного катетера	Исследование не проводили

литературных источников, они встречаются у наибольшего числа больных с клинически значимыми тромбозами. Учитывая малый объем выборки, не установлена взаимосвязь между клиническими проявлениями тромбозов у детей с онкогематологическими заболеваниями и факторами наследственной тромбофилии.

Профилактику тромбозов во время лечения основного заболевания не проводили ни одному ребенку. Специфическое лечение тромбозов проводили 7 детям. У 4 детей оно включало сочетанное использование антикоагулянтов и антиагрегантов, 2 детей получали только антикоагулянты, 1 ребенок – только антиагреганты. Ребенок с множественными тромбозами церебральных, коронарных артерий, легочных сосудов, сосудов брыжейки, несмотря на проводимую сочетанную терапию, умер. У детей с асимптоматическими тромбозами тактика ведения была различной – ребенок с тромбом в верхней полой вене специфического лечения не получал, но ему проводили ЭхоКГ в динамике, а ребенку с тромбом в правом предсердии проводили антикоагулянтную и антиагрегантную терапию.

Выводы

1. Факторами риска возникновения тромбозов у детей с онкогематологическими заболеваниями являются наследственные факторы тромбофилии.

2. Тромботические осложнения были отмечены у детей, имеющих полиморфизмы генов MTHFR, PAI-1, фактора VII.

3. Прогноз при возникновении тромбозов в большей степени определен локализацией тромба, чем объемом поражения.

4. Наиболее неблагоприятные локализации тромба – церебральные и коронарные артерии.

Литература

- Parasuraman S., Goldhaber S.Z. Venous thromboembolism in children // *Circulation*. 2006. V.113. №2. P.e12-e16.
- Подчерняева Н.С., Меграбян М.Ф., Вашакмадзе Н.Д., Нестерова С.Г. Принципы антитромботической терапии у детей // *Леч. врач*. 2006. №7. С.52–56.
- Karimi M., Cohan N. Cancer-associated thrombosis // *The Open Cardiovasc Med J*. 2010. №4. P.78–82.
- Ku G.H., White R.H., Chew H.K. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival // *Blood*. 2009. V.113. №17. P.3911–3917.
- Blom J.W., Doggen C.J.M., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis // *JAMA*. 2005. V.293. №6. P.715–722.
- Athale U.H., Siciliano S.A., Crowther M. et al. Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute protocols: effect of age and risk stratification of disease // *Br. J. Haematol*. 2005. V.129. №6. P.803–810.
- Гематология/онкология детского возраста / Под ред. А.Г.Румянцев, Е.В.Самочатовой // *Практическое руководство по детским болезням*. Т.4. М.: Медпрактика-М, 2004. С.361–363.
- Nowak-Göttl U., Wermes C., Junker R. et al. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT genotype, the prothrombin G20210A variant and further risk factors // *Blood*. 1999. V.93. №5. P.1595–1599.

Информация об авторах:

Бронин Глеб Олегович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии №1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации для гематологических больных Морозовской детской городской клинической больницы
Адрес: Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., 1, 14-е отд.
Телефон: (499) 237-4414
E-mail: gleb-bronin@ya.ru

Высоцкая Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии №1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., 1, 14-е отд.
Телефон: (499) 764-5679
E-mail: morozov-14@mail.ru

Кондратчик Константин Леонидович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии и гематологии Морозовской детской городской клинической больницы
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, 14-е отд.
Телефон: (499) 237-4414
E-mail: morozov-14@mail.ru

Казюкова Тамара Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии №1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, 8-е отд.
Телефон: (499) 236-1596
E-mail: legacy_millennium@hotmail.com

Издательство «Династия»

выпускает научно-практический журнал Федерации педиатров стран СНГ
«Вопросы практической педиатрии»

Главный редактор

академик РАМН, профессор **Н.Н.Володин**
Президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины

Заместитель главного редактора

член-корреспондент РАМН, профессор **Б.С.Каганов**
заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ питания РАМН

Научно-практический журнал «Вопросы практической педиатрии» адресован педиатрам, неонатологам, детским хирургам, врачам общей практики, научным работникам, организаторам здравоохранения. Журнал публикует оригинальные исследования, обзоры литературы, лекции, методические рекомендации, клинические наблюдения, официальные документы органов управления здравоохранением.

Тематика публикаций:

этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение и профилактика болезней детского возраста; терапия неонатальной патологии, современные возможности выхаживания и лечения недоношенных и маловесных детей; актуальные проблемы питания здоровых и больных детей: естественное и искусственное вскармливание, лечебное питание, использование биологически активных добавок в педиатрии; новые лекарственные средства и технологии в практике педиатра; инвазивные и неинвазивные методы диагностики в педиатрии; возможности применения хирургических методов лечения в педиатрии; вопросы охраны репродуктивного здоровья подростков; организационные вопросы.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@mm-agency.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@mm-agency.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@mm-agency.ru



www.phdynasty.ru

ДИНАСТИЯ