

УДК: 616.155.192 – 005.2 – 053.2

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

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

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

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.

Исследование проведено на базе отделения гематологии Алтайской краевой клинической детской больницы, г. Барнаул.

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 века в России стандартом в лечении ОЛЛ стал протокол ALL-BFM-90, что позволило кардинально изменить исходы острых лейкозов, еще совсем недавно считавшимися 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 не-

достаточной диагностике 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.

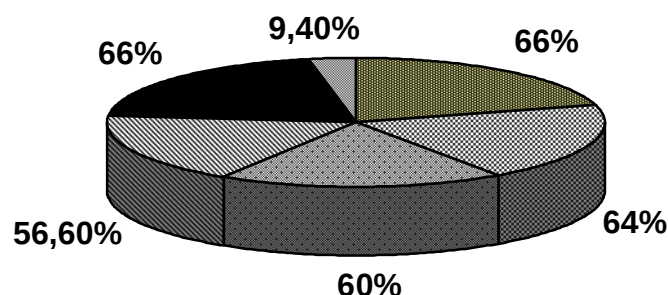
Материалы и методы: под наблюдением находилось 53 ребенка в возрасте от 1 до 14 лет; распределение детей по возрасту и полу представлено в таблице 1.

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%), мальчиков – 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 рис. 1.

Таблица 1. Распределение детей с ОЛЛ по возрасту и полу

Пол	Группа детей					Всего
	До 1 года	1-3 года	3-7 лет	7-12 лет	Старше 12 лет	
Мальчики	3	13	8	4	4	32
Девочки	1	3	12	5	-	21
Всего	4	16	20	9	4	53



- интоксикационный синдром ▣ лимфаденопатия
- ▤ гепатомегалия ▥ спленомегалия
- геморрагический синдром ▣ оссалгии

Рис. 1. Клинические проявления ОЛЛ в дебюте заболевания

Состояние системы гемостаза оценивалось по показателям активированного парциального тромбопластинового 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 Елькомову 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 зависимого 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) составил 26 пациент, у которых уровень РФМК не превышал 150 мкг/мл, вторую группу (2) – 27 пациента с уровнем РФМК выше 150 мкг/мл.

Результаты

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 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 пламиногена. Исходные показатели у пациентов группы 2 характеризовались также тромбоцитопениями, но у больных данной группы установлена выраженная активация

внутрисосудистого свертывания крови по показателям АПТВ и уровню РФМК, снижение физиологических антикоагулянтов, сопровождающиеся, как и у больных группы 1 угнетением фибринолиза, снижением резерва и уровня пламиногена.

Таблица 2. Исходные показатели гемостаза у больных с ОЛЛ ($X \pm m$)

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, сек.	30,6 $\pm$ 1,2*	34,4 $\pm$ 1,4*	37,6 $\pm$ 0,4
ПТВ, сек.	13,9 $\pm$ 0,5*	18,0 $\pm$ 2,0*	12,7 $\pm$ 0,26
ТВ, сек.	18,2 $\pm$ 0,9*	15,2 $\pm$ 0,7*	13,6 $\pm$ 0,29
ЭВ, сек.	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
ХП-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
Пламиноген, %	56,9 $\pm$ 5,8*	62,0 $\pm$ 8,7*	103,0 $\pm$ 0,3

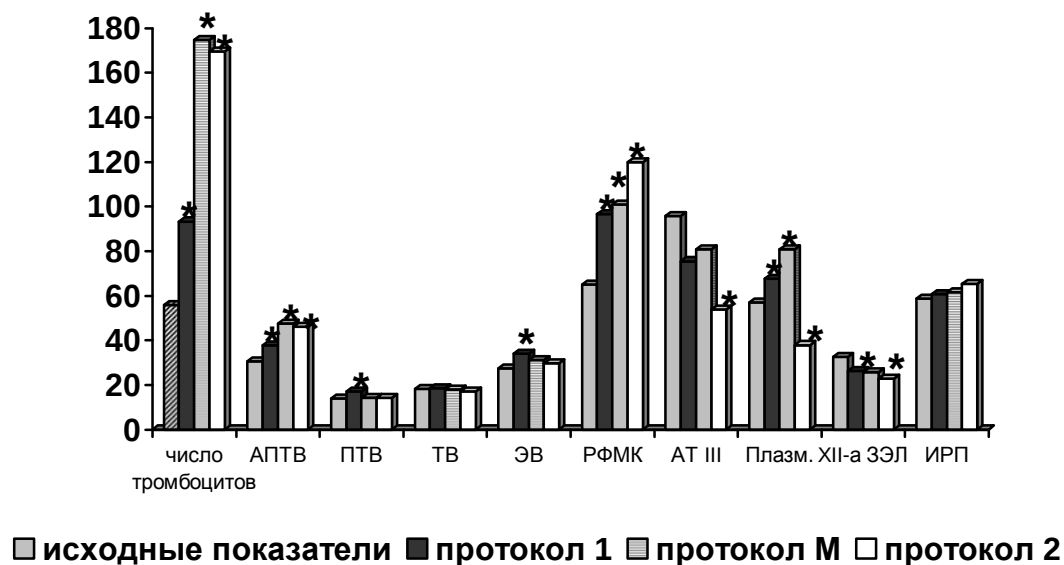
Примечание: * - достоверность отличий от показателей в группе сравнения.

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 фибринолиза сохранялась на всех этапах химиотерапии в этой группе больных. Динамика показателей гемостаза больных первой группы представлена на рис. 2.

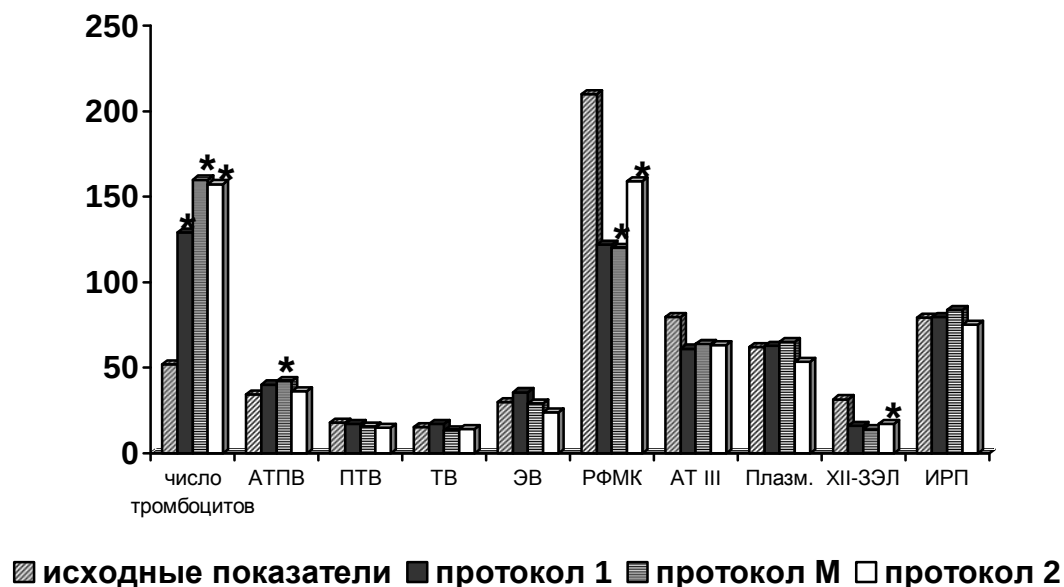
Результаты исследования системы гемостаза у пациентов второй группы представлены на рис. 3.

На фоне лечения у больных группы 2 показатели АПТВ на протоколе I меняют-

ся 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.

Рис. 2. Показатели гемостаза на фоне химиотерапии у больных группы 1

Примечание: * - достоверность отличий от исходных показателей.

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

Примечание: * - достоверность отличий от исходных показателей.

Выводы

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алексеев Н.А., Воронцов И.М. // Лекозы у детей – Л: Медицина - 1988. – С. 248.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. // Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М: Ньюдиамед. - 2001.
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. // Acutae lymphoblastic leukemia. Blood Disease of infancy and Childhood/ed D.R.Miller. – Baltimore- 1990. – p.175.
7. Lukens J.N. // Acute lymphoblastic leukemia. Wintrobe's Clinical Hematology/Eds G.R.Lee et al. – London - 1993. – p.1892.

HEMORRHAGIC SYNDROME AND HAEMOSTASIS IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA OF CHILDREN

Roshchik A.S., Kolesnikova O.I., Fedorov A.V.
Altai State Medical University, Barnaul

The hemorrhagic syndrome is a one of frequently syndrome in ALL of children. This paper presents date studies hemostasis on the basis of the program therapy BFM-90 in ALL of 53 children. The determines of hemostasis in children with ALL was discovered before a treatment and increased during the program therapy. The investigates of the hemostasis is necessary for prevention hemorrhagic syndrome and its complications.