



УДК 616-005.6-0.53

ДУБЕЙ Л.Я.¹, ДОРОШ О.І.², ДУБЕЙ Н.В.³, ЦИМБАЛЮК І.П.^{1,3}, КОЗЛОВА О.І.³, МАКУХ Г.В.⁴, САПУЖАК М.В.³

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²ДУ «Інститут патології крові і трансфузійної медицини НАМН України»

³Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр

⁴ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

РОЗВИТОК ТРОМБОЗІВ ПРИ ГОСТРІЙ ЛІМФОБЛАСТНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ В ДІТЕЙ

Резюме. Дві третини випадків захворювання на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) припадають на період дитинства. ГЛЛ є високочутливою до хіміотерапії. Серед пацієнтів, які отримують сучасну терапію, загальне п'ятирічне виживання становить від 80 до 86 %, а п'ятирічне безподійне виживання — 78–83 %. Хоча більшість із цих пацієнтів, імовірно, будуть вилікувані, проте в значній їх кількості виникає рецидив хвороби, або розвивається вторинна пухлина, або деякі інші ускладнення, пов'язані з лікуванням, що може призвести до фатального наслідку. Несприятливі події під час і після лікування ГЛЛ у дітей є однією зі злободенних тем сьогодення. Важливо підкреслити ймовірність загального ризику розвитку тромбозу при ГЛЛ у дітей, а також ідентифікувати осіб із високим ризиком його розвитку, обговорити клінічні настанови щодо терапії і зменшення цього ризику, а також навести власні клінічні випадки.

Ключові слова: гостра лімфобластна лейкемія, діти, тромбози.

Однією з найбільш поширених форм неоплазій у дитячому віці є гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ), що високочутлива до хіміотерапії [1–7]. Серед пацієнтів, які отримують сучасну терапію, загальне п'ятирічне виживання становить від 80 до 86 %, а п'ятирічне безподійне виживання — 78–83 %, навіть досягаючи 90 % у тій чи іншій підгрупі [8]. Хоча переважно ці пацієнти, імовірно, будуть вилікувані, проте в багатьох із них виникає рецидив хвороби, розвивається вторинна пухлина або деякі інші ускладнення, пов'язані з лікуванням, що призводить до летального кінця [9]. Несприятливі події під час і після лікування ГЛЛ у дітей є однією зі злободенних тем сьогодення [9, 10].

Зв'язок між неоплазією й розвитком тромбоемболічних станів було встановлено протягом багатьох років [11]. Trousseau вперше в 1865 році повідомив про збільшення частоти випадків венозного тромбозу в пацієнтів, хворих на рак. За сучасними уявленнями, ракові клітини беруть участь не тільки в активації згортання крові, а й у пошкодженні ендотеліального покриву кровоносних судин та активації тромбоцитів. Серед дорослих у 34 % пацієнтів з ідіопатичним тромбозом глибоких вен рак було діагностовано через 4–68 місяців після епізоду тромбозу [21]. В іншому дослідженні випадки злоякісної

пухлини серед дорослих пацієнтів з тромбоемболією (ТЕ) становили 11,9 %, а випадки ТЕ серед пацієнтів з окультною неоплазією — 4,6 % [3].

У дітей частота підвищеного ризику виникнення тромбозу коливається від 1,1 до 36,7 %. Це доволі велике розходження пов'язане з декількома факторами: різним трактуванням тромбозу (симптомний чи асимптомний), різними методами його діагностики, відмінністю у протоколах лікування ГЛЛ у дітей. Донедавна частота виникнення тромбозу під час лікування (від діагностики до кінця підтримувальної терапії) становила 5,2 % [14].

Дослідження показують, що ТЕ, асоційована з ГЛЛ у дітей, відображає багатофакторність її суті, що виникає внаслідок взаємодії захворювання, хіміотерапії, що застосовується, та її наслідків, а також, можливо, природженого (успадкованого) протромботичного статусу хворого. Кілька досліджень, проведених у дітей із ГЛЛ, демонструють велику варіабельність щодо поширення протромботичних дефектів та їх впливу на ризик виникнення ТЕ. Поширення протромботичних дефектів залежить від

© Дубей Л.Я., Дорош О.І., Дубей Н.В., Цимбалюк І.П., Козлова О.І., Макух Г.В., Сапужак М.В., 2014

© «Здоров'я дитини», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

приналежності до етнічної групи. Оскільки проводяться різні дослідження при ГЛЛ у дітей щодо розвитку тромбозу, використовуються різні режими лікування, різні хіміотерапевтичні середники, у різних комбінаціях важливо, щоб у кожній групі досліджуваних окремо оцінювався ризик виникнення ТЕ, в тому числі поширення протромботичних дефектів і необхідність проведення тромбoproфілактики за показаннями [15].

Під час встановлення діагнозу очевидним є підвищення тромбіноутворення в дітей із ГЛЛ, етіологія якого не є цілком зрозумілою. Проте ТЕ в дітей із ГЛЛ найбільш часто констатується після початку антилейкемічної терапії, що, ймовірно, є її наслідком. Антилейкемічна терапія впливає на систему гемостазу або прямо, внаслідок дії хіміотерапевтичних середників, або через терапію супроводу, наприклад встановлення центрального венозного катетера, або інфекційні ускладнення на тлі вторинної імунної супресії. L-аспарагіназа (LASP) і стероїди індукують гіперкоагуляцію шляхом зниження природних антикоагулянтів, особливо антитромбіну III і плазміногену, а також підвищення рівня комплексу FVIII/vWF відповідно. Крім того, стероїдна терапія спричиняє гіпофібринолітичний стан шляхом дозозалежного підвищення рівня інгібітора активації плазміногену (PAI-1). Комбінація чинників, пов'язаних із підвищеним тромбіноутворенням, може сприяти підвищеному розвитку ТЕ, що спостерігається при поєднанні застосування LASP і стероїдів [18].

Хоча тромбоз зазвичай зустрічається у хворих на ГЛЛ, він може також бути й ускладненням гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ). В одному з досліджень проаналізовано взаємозв'язок між виникненням тромбозу й типом лейкемії [19]. За отриманими даними, частота виникнення тромбозу становила 6,3 %, із них венозний тромбоз — 80 % випадків та артеріальний — 20 % випадків. На час встановлення діагнозу тромбоз у 3,4 % хворих мав усі клінічні ознаки його маніфестації: 1,4 % — при ГЛЛ; 9,6 % — при ГМ₃Л; 3,2 % — при не-ГМ₃Л. Надалі були відібрані 343 хворі без тромбозу на момент встановлення діагнозу гострої лейкемії, серед яких було зафіксовано 11 (3,2 %) випадків тромбоутворення. Через 6 місяців із моменту встановлення діагнозу кумулятивна частота виникнення тромбозу становила 10,6 % при ГЛЛ, 8,4 % — при ГМ₃Л і 1,7 % — у пацієнтів із не-ГМ₃Л. Пацієнти, які отримували LASP, мали у 4,9 раза більший ризик виникнення тромбозу порівняно з тими, хто її не отримував. При цьому летальність унаслідок виникнення тромбозу на момент встановлення діагнозу була 0,8 %. У пацієнтів із ГЛЛ частота виникнення симптомного тромбозу була відносно низькою (1,4 %), однак на етапі лікування вона значно збільшилась — до 10,6 % [19].

Зміни в системі згортання крові часто спостерігаються у дітей із ГЛЛ [20, 21]. Випадки виникнення тромбозу добре описуються в пацієнтів, які отримують LASP як монотерапію або в комбінації з іншими

хіміотерапевтичними середниками. Є дослідження, у яких оцінюються різні типи LASP і стероїдів. В одному з них зазначено, що при застосуванні *E.coli*-LASP спостерігається значне зниження рівня α_2 -антиплазміну і плазміногену та відсутність цього феномену при застосуванні *Erwinia chrysanthemi* LASP. Підвищення тромбіноутворення в поєднанні зі зниженим рівнем α_2 -антиплазміну і плазміногену може призвести до стану підвищеного ризику виникнення тромбозу через затримку елімінації фібрину в пацієнтів, які отримували *E.coli*-LASP. В іншому аналогічному дослідженні, що було проведено у 20 дітей із ГЛЛ, 10 дітей лікувались *E.coli*-LASP і 10 — *Erwinia chrysanthemi* LASP. Середній рівень активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) у всіх дітей був вірогідно ($p < 0,001$) зниженим від 28,25 с на момент встановлення діагнозу до 23,0 с на момент початку лікування LASP. У цьому ж часовому інтервалі середній рівень фібриногену помітно знизився від 3 до 1,2 г/л, що, ймовірно, пов'язано з терапією преднізолоном. АЧТЧ був коротшим при LASP-терапії, тоді як рівень фібриногену значно швидше нормалізувався у групі дітей, у лікуванні яких застосовувалась *Erwinia chrysanthemi* LASP. Фактори (F) II, FV, FII і FX залишалися в межах норми, тоді як FVIII і FIX були суттєво підвищеними. Упродовж усього індукційного курсу хіміотерапії активність антитромбіну (АТ) III залишалась у межах норми в обох досліджуваних групах дітей. Однак активність протеїну С була стійко зниженою: від 140 % до в середньому 81 і 93 % відповідно у групі дітей, яким застосовували *E.coli*-LASP і *Erwinia chrysanthemi* LASP. У 50 % дітей, лікуваних *E.coli*-LASP, спостерігались рівні протеїну С нижче від 70 % наприкінці LASP-терапії на відміну від тих, які лікувались *Erwinia chrysanthemi* LASP. За отриманими даними, застосування як *E.coli*-LASP, так і *Erwinia chrysanthemi* LASP спричиняє незначний дисбаланс у системі згортання крові в бік виникнення тромбозу, головним чином через суттєве зменшення рівня протеїну С, що менш виражено у групі дітей, які отримували *Erwinia chrysanthemi* LASP [23].

Слід зазначити, що не тільки тип LASP, але й її доза важливі у виникненні тромбозу при лікуванні ГЛЛ у дітей. Так, при низьких дозах LASP і тривалому її застосуванні (менше ніж 6000 Од/м² і понад 9 днів) у поєднанні з антрациклінами і преднізолоном (замість дексаметазону) спостерігається висока частота виникнення тромбозу [14].

Є багато досліджень, у яких показано різне співвідношення ризику виникнення тромбозу на тлі застосування стероїдів при ГЛЛ у дітей. В одному з таких досліджень загальне виживання пацієнтів без утворення тромбів, які лікувались за протоколом BFM 90/95, було значно нижчим у групі, у якій застосовувався преднізолон (частота виникнення тромбозу становила 10,4 %), порівняно з дітьми, які приймали дексаметазон (частота виникнення тромбозу становила 1,8 %), $p = 0,028$. Незважаючи на

те, що не було виявлено значної різниці в загальній поширеності протромботичних факторів ризику, 46,5 % пацієнтів, які отримували преднізолон і мали епізоди ТЕ, були носіями протромботичних факторів ризику, тоді як у групі дітей, у лікуванні яких застосовувався дексаметазон, не було носіїв протромботичних факторів ризику, і зафіксовано епізоди ТЕ. Застосування дексаметазону замість преднізолону в поєднанні з LASP значно зменшує ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ) [20].

У дослідженні PARKAA (Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase) було рандомізовано дітей на групи: ті, які отримували інфузію АТ ІІІ, і ті, які її не отримували під час LASP-терапії. За отриманими даними, не виявлено суттєвої відмінності щодо сурогатних маркерів виникнення тромбозу між досліджуваними групами [21].

В аналогічному дослідженні японських учених проведено оцінку профілактичного введення із замісною метою плазматичних продуктів коагуляції крові впродовж індукційного курсу цитостатичного лікування ГЛЛ у дітей. Профілактичне призначення АТ ІІІ або свіжозамороженої плазми під час лікування ГЛЛ не вплинуло на запобігання виникненню тромбозу.

Основним фактором ризику, на який припадає більше двох третин ВТЕ у дітей, є присутність центрального катетера, необхідного для проведення програмної терапії ГЛЛ. Патогенетичні механізми катетер-асоційованої ТЕ позначені внутрішньосудинною присутністю чужорідної поверхні, обструкцією венозного кровотоку, травмою венозної стінки під час встановлення центрального катетера та подразненням ендотелію катетером чи інфузійними розчинами.

Показово, що в одному з досліджень венозні тромбози (ВТ) у дітей з ГЛЛ, які лікувались за протоколом COALL-89, спостерігалися з частотою 2,1 % (6/286). У 4 випадках вони були катетер-асоційованими. Інше дослідження в цій же групі (6-річний період включає протокол COALL-92/97) показало, що тільки 10/684 (1,5 %) дітей мали клінічні ознаки ВТ, 7 із 10 тромбозів були катетер-асоційованими, а 2 — пов'язані з інфекцією. П'ять із 8 первинних ВТ сталися після застосування LASP/дексаметазону на етапі реіндукційного курсу поліхіміотерапії. Однак у пацієнтів із ГЛЛ, які лікувались за американськими протоколами, частота тяжких тромбозів становила 2–11 %. Велика частина ВТ була не пов'язана з катетером, хоча спостерігались і тромбози з нетиповою локалізацією, наприклад тромбоз венозного синуса. У цих хворих, імовірно, важливу роль у виникненні тромбозу відіграють спадкові чинники.

Тромбоемболічні ускладнення частіше виникають при лівобічному встановленні центрального катетера в підключичній вені відкритим (хірургічним) способом. Меншим є ризик виникнення тромбозу при застосуванні пункційного (транскутанного) способу встановлення катетера в яремну вену. Сьо-

годні залишається нез'ясованим оптимальний час присутності центрального венозного катетера в дітей із ГЛЛ, а також його тип (внутрішній чи зовнішній). Внутрішні порти повинні бути пріоритетними щодо вибору типу центрального венозного катетера завдяки нижчому ризику виникнення інфекційних і тромботичних ускладнень. Крім того, при використанні центрального венозного катетера до 15 днів на етапі індукційного курсу поліхіміотерапії вищою є ймовірність його інфікування з отриманням позитивних мікробіологічних досліджень культури крові, ніж після 15 днів на цьому ж етапі.

У дітей із ГЛЛ більшість ТЕ є венозними. Найбільш поширеною є внутрішньочерепна локалізація тромбу. У дослідженні, проведеному у великій групі дітей з ГЛЛ, тромб виникав передусім у центральній нервовій системі (53,8 %) та у верхніх кінцівках, часто асоціюючись із присутністю центрального венозного катетера [14]. Церебральний венозний тромбоз, особливо тромбоз синуса твердої мозкової оболонки, був найбільш поширеним видом внутрішньочерепної ТЕ (28,6 %).

Хоча причини виникнення тромбозу в дітей, як правило, є багатофакторними, однак гіперкоагуляція як причина синусотромбозу твердої мозкової оболонки була описана при злоякісних новоутвореннях. Синусотромбоз твердої мозкової оболонки в дітей із солідними пухлинами на фоні лікування LASP пов'язаний із дефіцитом АТ ІІІ. Він також спостерігається у хворих на лейкемію, хоча трапляється й у пацієнтів із ГЛЛ, які не отримували LASP. Найбільш поширеними клінічними ознаками синусотромбозу твердої мозкової оболонки є сильний головний біль або раптові судоми, часто в поєднанні з геміплегією, що зникає впродовж декількох днів. Діагноз, як правило, підтверджується КТ або МРТ головного мозку, хоча при первинному скенуванні можна й не виявити радіологічних ознак тромбозу, а клінічно утримуються характерні його симптоми. У такому випадку необхідно в динаміці повторити променеву діагностику. Лікування синусотромбозу твердої мозкової оболонки є спірним питанням. Деякі автори вважають, що терапію не слід застосовувати, оскільки вона є навіть потенційно небезпечною.

В одному з досліджень, проведеному за період 1990–2003 рр., 43 пацієнти лікували з приводу ГМЛ і 194 — із приводу ГЛЛ. У 6 пацієнтів (2,5 %) зафіксовано клінічні ознаки тромбозу: 5 дітей із ГЛЛ і 1 дитина з ГМЛ. У чотирьох пацієнтів із ГЛЛ тромб локалізувався інтракраніально, у решти — інтракардіально, тоді як тільки в одного пацієнта з ГМЛ спостерігався тромбоз верхньої кінцівки. Сімейні фактори ризику тромбофілії виявлено у трьох хворих (50 %), центральний венозний катетер було встановлено в одного пацієнта, в інших пацієнтів задокументовано бактеріємію. Усі пацієнти отримували гепарин або низькомолекулярний гепарин, без ускладнень.

В іншому дослідженні, проведеному в Туреччині, оцінювались спадкові і набуті протромботичні

фактори ризику серед дітей із злякисними новоутвореннями, які мали тромбоз. За отриманими даними, у 54 % пацієнтів були один або два додаткових протромботичних фактори ризику, крім LASP і встановлення центрального венозного катетера.

В іншому дослідженні, націленому на виявлення ролі спадкової тромбофілії в розвитку катетер-асоційованого тромбозу, у 23 % пацієнтів виявлено спадкові протромботичні фактори ризику. 14 % тромбозів були катетер-асоційованими. Це дослідження демонструє клінічну важливість центрального венозного катетера в поєднанні зі спадковою тромбофілією в розвитку тромбозу в дітей з онкологічною патологією. Передбачається, що до або незадовго після встановлення центрального венозного катетера пацієнти повинні бути перевірені на наявність FV G1691A мутації, протромбінової мутації G20210A й підвищеного рівня ліпопротеїну.

Важливим є збільшення активності FVIII, що недавно виокремило його як один із незалежних протромботичних факторів ризику, який заслуговує на увагу в дітей, лікованих із приводу ГЛЛ. Поширення збільшення активності FVIII становить приблизно 20 %. Як підвищений рівень FVIII призводить до виникнення венозних тромбозів, досі не з'ясовано.

У дослідженні, проведеному з метою проспективної оцінки ролі протромботичних факторів ризику в дітей із лейкемією, які лікувалися за протоколом ALL-BFM 90/95, у 5,9 % виявлено церебральний тромбоз венозного синуса. Загальне безтромботичне виживання в пацієнтів принаймні з одним протромботичним дефектом було значно знижене порівняно з пацієнтами без протромботичного дефекту ($p < 0,0001$). Крім того, вчені запропонували включити протромботичні фактори ризику у скринінгову програму при ГЛЛ у дітей, які лікуються за BFM-протоколами.

При спостереженні 301 дитини, хворих на ГЛЛ, лікованих за BFM-протоколом, у 55 дітей виявлено один протромботичний фактор ризику, а в 10 — декілька таких факторів. В 11 % цих пацієнтів сталася ВТЕ. Загальне безтромботичне виживання у хворих із принаймні одним протромботичним дефектом було значно нижчим порівняно з пацієнтами без протромботичного дефекту в системі гемостазу ($p < 0,0001$). Крім того, чітка позитивна кореляція ($p < 0,0001$) була виявлена між наявністю тромбозу і присутністю центрального венозного катетера.

На відміну від цих даних у PARKAA дослідженні дітей із ГЛЛ поширення тромбозу становило 36,7 % і не спостерігалось взаємозв'язку між тромбоутворенням і наявністю вроджених протромботичних розладів. Натомість спостерігалась асоціація між антифосфоліпідними антитілами і тромбоутворенням.

У дослідженні дорослих із гіпофібриногенемією як побічний ефект спостерігався взаємозв'язок між виникненням тромбозу і зниженим синтезом білка. Таким чином, фібриноген менше ніж 50 мг/дл може слугувати маркером гіперкоагуляційного статусу в пацієнтів із ГЛЛ, які отримують LASP.

Ризик тромбозу збільшується, коли він супроводжується додатковими протромботичними факторами ризику. Тому насамперед дітей зі злякисними пухлинами і з високим ризиком розвитку тромбозу, а також тих, які отримують LASP або яким встановлюється центральний венозний катетер під час лікування, слід обстежувати на додаткові протромботичні фактори ризику. Відповідно, слід вжити заходів щодо попередження розвитку тромбозу (наприклад, достатня інфузійна терапія під час гарячки, діареї, блювоти тощо).

Після першого епізоду спонтанної ВТЕ ризик її рецидиву зберігається впродовж багатьох років. В одному з досліджень показано, що у 58,5 % пацієнтів виявлено один протромботичний фактор ризику, а у 20,6 % хворих — декілька, тоді як рецидив ВТЕ стався у 21,3 % у середньому впродовж 3,5 року (діапазон від 7 тижнів до 15 років) після застосування антикоагулянтної терапії зі значно нижчим кумулятивним безтромботичним виживанням у дітей із комбінованими дефектами ($p < 0,0001$). Мутація FV G1691A була наявна в більшості пацієнтів із рецидивуючою ВТЕ. Зважаючи на генетичні дефекти, стать та набуті фактори ризику, за результатами проведеного аналізу можна сказати, що присутність протромботичного дефекту збільшує ризик рецидиву ВТЕ (один дефект: співвідношення шансів [OR] 4,6; 95% довірчий інтервал [CI]: 2,3–9,0; $p < 0,0001$; поєднані дефекти: OR 24,0; 95% CI: 5,3–108,7; $p < 0,0001$).

Немає чіткого рішення щодо лікування тромбозу. За останніми даними, низькомолекулярний гепарин забезпечує ефективну й безпечну альтернативу нефракціонованому гепарину в лікуванні тромбозу як у новонароджених, так і в дітей старшого віку та підлітків. У дитячому віці для лікування ВТЕ перевага надається низькомолекулярному гепарину, зазвичай еноксапарину в дозі 1,5 мг/кг маси тіла, що вводиться болюсно підшкірно новонародженим і дітям грудного віку і 1 мг/кг маси тіла старшим дітям.

Якщо антикоагулянтна терапія виявилась успішною, то з профілактичною метою слід зменшити дозу низькомолекулярного гепарину. Моніторинг антикоагулянтної терапії повинен здійснюватись за аналізом анти-Ха активності (терапевтичний рівень становить 0,5–1 Од/мл, профілактичний — 0,1–0,3 Од/мл). Середня тривалість повної терапевтичної дози повинна становити 7–14 днів, пізніше слід перейти у профілактичний режим із середньою тривалістю не менше ніж 3 місяці, через постійну персистенцію факторів ризику. Ретромбоз або несприятливі події, включаючи гепариніндуковану тромбоцитопенію, дуже поширені в дитинстві. Для лікування синусотромбозу твердої мозкової оболонки деякі автори рекомендують застосовувати гепаринотерапію, тоді як інші пропагують консервативне лікування, надаючи перевагу симптоматичній терапії (наприклад, призначення антиконвульсантів).

Далі наводимо опис власних клінічних випадків.

Клінічний випадок 1

Дитина П.Р., 4 років; діагноз: гостра лімфобластна лейкемія (14.10.13 р.), common-варіант із коекспресією мієлоїдного антигена CD33, L₁ (FAB), без ініціального ураження ЦНС. Програма лікування ALL IC-BFM 2009.

На етапі індукційного курсу поліхіміотерапії (протокол IA) після встановлення катетера у праву підключичну вену УЗД виявило ознаки тромботичних нашарувань у просвіті судини. З огляду на це катетер було усунуто. Перша інфузія LASP (медак) 29.10.13 р. відбулася без ускладнень. У подальшому для забезпечення адекватного венозного доступу під час проведення інтенсивної поліхіміотерапії 01.11.13 р. було катетеризовано праву внутрішню яремну вену. 02.11.13 р. дитина в ургентному порядку переведена у відділення анестезіології та інтенсивної терапії без свідомості, з генералізованими тоніко-клонічними судомоми та зупинкою дихання. На МРТ головного мозку виявлено ознаки оборотної задньої енцефалопатії (PRES) D/D з ішемічними змінами. Дані ускладнення розцінені як побічні наслідки введення LASP (медак). LASP замінено на онкаспар, який вводився відтерміновано при нормалізації неврологічного статусу (на 33-й день протоколу IA). Однак після інфузії даунорубіцину та вінкрістину № 3 виникли періодичні болі в ділянці шиї. За даними УЗД та КТ судин шиї 22.11.13 р. діагностовано тромбоз правої внутрішньої яремної вени (відсутність кровотоку на всьому протязі та тромботичні нашарування). Коагулометричні показники на час констатації факту тромбозу і в динаміці — без відхилень від норми. За даними проведеного молекулярно-біологічного дослідження щодо виявлення генетичних факторів ризику тромбофілії (FGB 455G/A, FII 20210G/A, FV 1691G/A, ITGB3 1565T/C, ITGA2 807C/T, PAI-1 675 5G/4G, MTHFR677C/T, MTHFR 1298A/C) виявило мутацію MTHFR 1298CC. З огляду на наявний тромбоз і з його клінічними ознаками, який виник на фоні хіміотерапії після встановлення центрального катетера, а також генетичну мутацію дитини тривало (щонайменше 3–6 місяців) призначено низькомолекулярний гепарин (епохарінін натрієвий) у дозі 1000 МО/день підшкірно як із терапевтичною метою, так і для тромбопрофілактики.

Клінічний випадок 2

Дитина Ц.Н., 2 років, діагноз: гостра лімфобластна лейкемія, common-B варіант, L₁ (FAB), без ініціального ураження ЦНС. Програма лікування ALL IC-BFM 2009.

На 22-й день протокольного лікування на фоні застосування преднізолону, після введення вінкрістину № 2, доксорубіцину № 2, LASP (медак) № 4 у дитини почалася гарячка, наростає загальна інтоксикація, порушення периферійної гемодинаміки. 03.10.13 р. на УЗД в місці знаходження центрального катетера виявлено правобічний тромбофлебіт підключичної та яремної вен. Посів центрального ка-

тетера виявив *St. haemolyticus*. При повторному УЗД (25.11.13 р.) та КТ із контрастуванням (28.11.13 р.) виявлено правобічний тромбофлебіт внутрішньої яремної вени, за даними УЗД від 05.02.14 р. зафіксовано самовільну часткову реканалізацію тромбу. Коагулометричні показники на час констатації факту тромбозу і в динаміці без відхилень від норми. За даними проведеного молекулярно-біологічного дослідження щодо виявлення генетичних факторів ризику тромбофілії (FGB 455G/A, FII 20210G/A, FV 1691G/A, ITGB3 1565T/C, ITGA2 807C/T, PAI-1 675 5G/4G, MTHFR677C/T, MTHFR 1298A/C) виявлено мутацію PAI-1 675 4G/4G.

Висновок

Симптомні тромботичні події є важливим аспектом лікування ГЛЛ у дітей. Важливими факторами ризику розвитку ТЕ є присутність центрального венозного катетера, застосування LASP та інфекційні/септичні ускладнення. Проте слід визначити роль генетичних факторів ризику виникнення тромбозу в цих хворих, пам'ятаючи про них при рішенні щодо застосування тромбопрофілактики.

Список літератури

1. *Acute myeloid leukemia in elderly patients aged over 75 years: experience of a single centre / Di Febo A., Mele L., Fianchi L. [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 2003. — № 44. — P. 1441-3.*
2. *Appela I.M. Changes in hypercoagulability by asparaginase: a randomized study between two asparaginases / I.M. Appela, W.C.J. Hopb, R. Pieters // Blood Coagulation and Fibrinolysis. — 2006. — № 17. — P. 139-46.*
3. *Beinart G. Thrombosis associated with L-asparaginase therapy and low fibrinogen levels in adult acute lymphoblastic leukemia / G. Beinart, L. Damon // Am. J. Hematol. — 2004. — № 77. — P. 331-5.*
4. *Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL 97 randomized trial / Mitchell C.D., Richards S.M., Kinsey S.E. [et al.] // Br. J. Haematol. — 2005. — № 129. — P. 734-45.*
5. *Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors / Nowak-Gottl U., Junker R., Kreuz W. [et al.] // Blood. — 2001. — № 97. — P. 858-62.*
6. *Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukaemia / Tallman M.S., Lefebvre P., Baine R.M. [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2004. — № 2. — P. 1341-50.*
7. *Evaluation of thrombotic children with malignancy / Unal S., Varan A., Yalcin B. [et al.] // Ann. Hematol. — 2005. — № 84. — P. 395-9.*
8. *Homocysteine, pharmacogenetics, and neurotoxicity in children with leukaemia / Kishi S., Griener J., Cheng C. [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2003. — № 21. — P. 3084-91.*
9. *Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIIB at St. Jude Children's Research Hospital / Pui C.-H., Sandlund J.T., Pei D. [et al.] // Blood. — 2004. — № 104. — P. 2690-6.*
10. *Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881 / Hutchinson R.J., Gaynon P.S., Sather H. [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2003. — № 21. — P. 1790-7.*
11. *Italian GIMEMA Cooperative Group. Treatment of elderly patients (60 years) with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of the Italian multicenter group GIMEMA with ATRA and*

idarubicin (AIDA) protocols / Mandelli F., Latagliata R., Avisati G. [et al.] // *Leukemia*. — 2003. — № 17. — P. 1085-90.

12. Long-term safety and efficacy data on childhood venous thrombosis treated with a low molecular weight heparin: an open-label pilot study of once-daily versus twice-daily enoxaparin administration / Schobess R., Düring C., Bidlingmaier C. [et al.] // *Haematologica*. — 2006. — № 91. — P. 1701-4.

13. McLean T.W. Central venous lines in children with lesser risk acute lymphoblastic leukemia: optimal type and timing of placement / T.W. McLean, C.J. Fisher, B.M. Snively, A.R. Chauvenet // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — № 23. — P. 3024-9.

14. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase Group (PARKAA). A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study / Mitchell L.G., Andrew M., Hanna K. [et al.] // *Cancer*. — 2003. — № 97. — P. 508-16.

15. Pui C-H. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia / C-H. Pui, W.E. Evans // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — № 354. — P. 166-78.

16. Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis / Ziegler S.,

Sperr W.R., Lehr S. [et al.] // *Thromb. Res.* — 2005. — № 115. — P. 59-64.

17. The risk of thrombosis inpatients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment / De Stefano V., Sora F., Rossi E. [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — № 3. — P. 1985-92.

18. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration / Nowak-Gottl U., Ahlke E., Fleischhack G. [et al.] // *Blood*. — № 101. — P. 2529-33.

19. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 paediatric patients / Caruso V., Lacoviella L., Castelnova A.D. [et al.] // *Blood*. — 2006. — № 108. — P. 2216-22.

20. Use of glycosylated recombinant human G-CSF during and/or after induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase III study of the EORTC and GIMEMA Leukemia Groups / Amadori S., Suciu S., Jehn U. [et al.] // *Blood*. — 2003. — № 102. — P. 177a.

21. Winter P.C. The pathogenesis of venous thromboembolism in cancer / P.C. Winter // *Hematol. Oncol.* — 2006. — № 24. — P. 126-33.

Отримано 07.04.14 ■

Дубей Л.Я.¹, Дорош О.І.², Дубей Н.В.³, Цымбалюк І.П.^{1,3}, Козлова О.І.³, Макух Г.В.⁴, Сапужак М.В.³

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

²ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины»

³Западноукраинский специализированный детский медицинский центр

⁴ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов

Dubey L.Ya.¹, Dorosh O.I.², Dubey N.V.³, Tsybalyuk I.P.^{1,3}, Kozlova O.I.³, Makukh G.V.⁴, Sapuzhak M.V.³

¹Lviv National Medical University named after Danylo Galytsky

²State Institution «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

³Western-Ukrainian Specialized Children's Medical Center

⁴State Institution «Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Lviv, Ukraine

РАЗВИТИЕ ТРОМБОЗОВ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

Резюме. Две трети случаев заболевания острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) приходится на период детства. ОЛЛ является высокочувствительным к химиотерапии. Среди пациентов, получающих современную терапию, общая пятилетняя выживаемость составляет от 80 до 86 %, а пятилетняя бессобытийная выживаемость — 78–83 %. Хотя большинство из этих пациентов, вероятно, будут вылечены, однако у значительного их числа возникает рецидив болезни, или развивается вторичная опухоль, или некоторые другие осложнения, связанные с лечением, что в конечном итоге может привести к фатальному исходу. Неблагоприятные события во время и после лечения ОЛЛ у детей являются одной из злободневных тем. Важно подчеркнуть вероятность общего риска развития тромбоза при ОЛЛ у детей, а также идентифицировать лиц с высоким риском его развития, обсудить клинические руководства относительно терапии и уменьшения этого риска, а также представить собственные клинические случаи.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, тромбозы.

DEVELOPMENT OF THROMBOSIS IN ACUTE LYMPHOBLAST LEUKEMIA IN CHILDREN

Summary. Two-thirds of cases of acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for the period of childhood. ALL is highly sensitive to chemotherapy. Among patients receiving modern therapy, the overall five-year survival is 80 to 86 %, and five-year event-free survival — 78–83 %. Although most of these patients are likely to be cured, but in a large number of them disease relapse occurs, or secondary tumor develops, or some other complications associated with the treatment, which eventually can lead to fatal consequences. Adverse events during and after treatment of ALL in children are one of the burning topics for today. So it is important to emphasize the overall risk for thrombosis in children with ALL, as well as to identify individuals at high risk for its development, to discuss the clinical guidelines for the treatment and reduction of this risk, as well as bring our own clinical cases.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, thrombosis.