

Тромбоз воротной вены у пациента со злокачественной рабдоидной опухолью печени (описание клинического случая)

А.С. Наумова

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Александра Сергеевна Наумова alex.naumova@gmail.com

В работе представлен клинический случай тромбоза портальной вены у ребенка со злокачественной рабдоидной опухолью печени с описанием тактики применения антитромботической терапии на фоне тромбоцитопении. Представлены литературные данные об эпидемиологии венозных тромбозов (ВТ) среди пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями, патогенезе ВТ, диагностических методах и принципах выбора антитромботической терапии у детей с тромбоэмболическими осложнениями. Подчеркивается роль междисциплинарного взаимодействия в определении тактики ведения пациентов с онкологическими заболеваниями и сопутствующей тромбогеморрагической патологией.

Ключевые слова: венозный тромбоз, злокачественное новообразование, злокачественная рабдоидная опухоль печени, тромбоз воротной вены, антитромботическая терапия, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, дети.

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-96-100

Portal vein thrombosis in a patient with a malignant rhabdoid tumor of the liver (Case report)

A.S. Naumova

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

This paper presents a clinical case of portal vein thrombosis in a child with a malignant rhabdoid tumor of the liver with the description of tactics of antithrombotic therapy application in thrombocytopenia. Literature data on the epidemiology of venous thrombosis among pediatric patients with cancer, the pathogenesis of venous thrombosis, diagnostic methods and principles of antithrombotic therapy choice in children with thromboembolic sequela are presented. The role of interdisciplinary interaction in determining the treatment tactics of patients with cancer and concomitant thrombohemorrhagic pathology is emphasized.

Key words: venous thrombosis, malignancy, malignant rhabdoid tumor of the liver, portal vein thrombosis, antithrombotic therapy, unfractionated heparin, low-molecular heparin, children

Введение

Тема своевременной диагностики, лечения и профилактики венозных тромбозов (ВТ) у детей с солидными новообразованиями приобретает все большую актуальность в связи с повышением показателей выживаемости данной группы пациентов за прошедшие десятилетия. Однако на сегодняшний день распространенность ВТ у детей с различными злокачественными заболеваниями (ЗНО), особенно солидными опухолями, освещена недостаточно, а роль различных факторов в формировании риска развития тромбоэмболических осложнений в детской онкологии неоднозначна. Такую ситуацию, вероятно, можно объяснить как относительной редкостью ЗНО у детей, так и мультифакторальной природой тромбоза. Известно, что ВТ у детей, как правило, ассоциированы с тяжелым клиническим состоянием пациента, обусловленным, к примеру, перенесенным обширным хирургическим вмешательством,

посттравматическим периодом, интенсивным полихимиотерапевтическим лечением.

Необходимость внесения ясности в вопросы эпидемиологии и этиологии тромбоэмболических осложнений продиктована изменением структуры основных заболеваний, что связано с расширением применяемых для верификации тромбозов методов, повышением качества лабораторной диагностики. И если в отношении инструментальных методов исследования представляется возможным говорить о наличии «золотого стандарта» (ультразвуковое исследование (УЗИ) венозного русла с цветным доплеровским картированием), то поиск оптимальных лабораторных маркеров еще продолжается.

Описание клинического случая

Ребенок М., от первой беременности, протекавшей без осложнений, первых родов на 40-й неделе гестации.

Проведенные УЗИ на 12-й и 24-й неделях гестации не выявляли патологии плода. Состояние ребенка при рождении тяжелое за счет асфиксии, обвития пуповины вокруг шеи, меконияльной аспирации в родах. Вес при рождении 2900 г, рост 50 см. Показатель массо-ростового индекса составил 58, что соответствует гипотрофии I степени. Оценка по шкале Апгар 2/5 баллов. Проводились реанимационные мероприятия: искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в течение 6 ч. В возрасте 2 дней жизни ребенку выполнено УЗИ брюшной полости, выявлены множественные объемные образования обеих долей печени. В возрасте 23 дней жизни по месту жительства выполнена операция в объеме лапароскопии, биопсии печени. При гистологическом исследовании получено заключение, согласно которому морфологическая картина соответствует смешанному эпителиально-мезенхимальному варианту гепатобластомы.

В возрасте 1 месяца и 21 день ребенок поступил в отделение клинической онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России для продолжения обследования и лечения.

По данным УЗИ органов брюшной полости, проведенного на 2-й день госпитализации, признаков тромбоза воротной вены не отмечалось, уровень тромбоцитов составлял 308 тыс./мкл (норма — 216–364 тыс./мкл). Биопсия образования была проведена через 3 дня после госпитализации пациента.

После проведенного обследования, включающего УЗИ органов брюшной полости, рентгеновскую компьютерную томографию органов брюшной полости, костномозговую пункцию из 4 точек, биопсию образования печени с морфологическим и цитогенетическим исследованием полученного материала, гистологическое исследование асцитической жидкости, ребенку установлен диагноз «злокачественная рабдоидная опухоль печени. Канцероматоз брюшины. Опухолевый асцит. Стадия IV».

В возрасте 1 месяца и 26 дней начата терапия по протоколу EU-RHAB (с включением доксорубина, ифосфамида, карбоплатина, этопозиды, винкристина, циклофосфамида, актиномицина D).

Впервые нарушение проходимости воротной вены обнаружилось на 19-й день от начала 2-го блока с доксорубином, когда при повторном УЗИ выявлено, что нижняя полая вена в печеночном сегменте подавлена множественными образованиями в паренхиме печени, просвет ее сужен, достоверно прослеживается правая печеночная вена, средняя печеночная и левая печеночная вены прослеживаются фрагментарно (вероятно, сдавлены образованиями). Показатели коагулограммы в указанный период: протромбиновый индекс по Квику — 118 % (норма — 70–120 %), МНО — 0,9 (норма — 0,8–1,15), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 34,8 с (норма — 25,1–36,5 с), фибриноген по Клауссу — 2,35 г/л (норма — 2–3,93 г/л), антитромбин III — 80 % (норма — 83–128 %). Согласно результатам клинического анализа крови уровень

тромбоцитов составлял 19 тыс./мкл (норма — 216–364 тыс./мкл), однако выраженного геморрагического синдрома не наблюдалось. Тромбоцитопения является одним из осложнений полученной пациентом полихимиотерапии.

Плановое проведение УЗИ венозного русла с цветным доплеровским картированием выявило эхо-признаки тромбоза долевых ветвей воротной вены. Согласно консультации гемостазиолога, проведенной в тот же день, учитывая тромбоцитопению, было начато проведение вторичной антитромботической профилактики нефракционированным гепарином (НФГ) в редуцированной до 10 Ед/кг/ч дозе. НФГ вводился внутривенно в виде постоянной инфузии под контролем показателей коагулограммы и количества тромбоцитов.

При обследовании на маркеры гематогенной тромбофилии (антитромбин III — 87 % (норма — 83–128 %), протеин С — 60 % (норма — 70–140 %), протеин S — 78,2 % (норма — 70–130 %) данных за дефицит естественных антикоагулянтов не получено. Небольшой дефицит протеина С коррелирует с возрастными нормами.

Отрицательные результаты при определении антител классов IgG и IgM к кардиолипину и бета-2-гликопротеину-1, а также волчаночного антикоагулянта позволили исключить антифосфолипидный синдром.

Пациент также был обследован на носительство протромботических полиморфизмов (FV Лейден, FII G20210A, MTHFR C677T), минорных аллелей не выявлено.

На 3-й день терапии НФГ отмечалось повышение концентрации D-димеров до 770 нг/мл (норма — 0–243 нг/мл), а также удлинение АЧТВ до 64,4 с (норма — 25,1–36,5 с), сохранялась тромбоцитопения до 44 тыс./мкл.

Терапия НФГ из расчета 10 Ед/кг/ч внутривенно в виде постоянной инфузии проводилась в течение всего периода тромбоцитопении (9 дней). В дальнейшем, по достижении количества тромбоцитов более 50 тыс./мкл, пациент был переведен на вторичную антитромботическую профилактику низкомолекулярным гепарином (НМГ, эноксапарин) в дозе 100 МЕ/кг через каждые 12 ч подкожно под контролем анти-Xa-активности (целевое значение 0,5–1,0 Ед/мл).

При проведении УЗИ венозного русла с цветным доплеровским картированием в динамике на 14-й день вторичной антитромботической профилактики НМГ отмечался хороший гепатопетальный кровоток по реканализованной воротной вене, проходимость левой печеночной вены сохранена. В коагулограмме от той же даты отмечается удлинение АЧТВ до 60,9 с (норма — 25,1–36,5 с), уровень тромбоцитов составил 76 тыс./мкл.

Через 6 нед применения НМГ по результатам контрольного УЗИ органов брюшной полости выявлены посттромботические изменения на уровне правой и левой воротной вены.

С целью профилактики развития повторного ВТ было рекомендовано продолжить терапию НМГ под контролем анти-Xa-активности в течение последующих 6 нед.

Ребенку было проведено лечение в объеме 6 блоков полихимиотерапии по протоколу EU-RHAB, после чего, по результатам проведенного контрольного обследования, было отмечено прогрессирование основного заболевания в виде внепеченочного распространения опухоли. Последующее лечение носит паллиативный характер.

Обзор литературы

Распространенность ВТ в общей популяции невелика и составляет от 1 до 16 %. Согласно обширному исследованию, включающему 4500 пациентов, ЗНО — 2-я по частоте нозологическая группа, ассоциированная с возникновением ВТ (15,7 %), после болезней сердечно-сосудистой системы (18,4 %). Третье место занимают нервно-мышечные заболевания (9,9 %), далее следует патология желудочно-кишечного тракта (6,1 %). Идиопатический ВТ составляет 11,6 % всех выявленных тромбозов [1]. В детском возрасте наименее часто ВТ диагностируется у детей 1–4 лет, а наиболее часто — у подростков 15–18 лет и детей 10–14 лет. У детей грудного возраста риск возникновения ВТ достоверно выше по сравнению с детьми 1–4 лет [1, 2].

В структуре этиологии тромбоэмболических осложнений отдельного внимания заслуживает факт доказанной связи между некоторыми онкологическими заболеваниями и увеличением риска возникновения ВТ.

В таблице представлены данные о распространенности ВТ среди групп детей с различными онкологическими заболеваниями. Результаты различных исследований показывают, что наиболее часто ВТ встречаются у детей с лимфомами (21,05 %), саркомами (15,62 %) и опухолью Вильмса (42,50 %). При остром лимфобластном лейкозе ВТ выявляются в 10,89 % случаев [3–6].

Наличие ЗНО, а также его терапия повышают риск развития ВТ у детей. Это обусловлено такими механизмами, как повреждение эндотелия и активация тканевого фактора, дисрегуляция системы гемостаза (активация естественных прокоагулянтов и ингибирование фибринолитической системы), прокоагулянтный эффект провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1b) и ростовых факторов (VEGF), механическая компрессия сосудов [7, 8]. Кроме того, к потенциальным факторам, увеличивающим риск тромбоэмболических осложнений у детей со ЗНО, могут относиться следующие [3, 7, 8].

1. Собственная биологическая активность опухолевой ткани.
2. Механическое сдавление опухолью сосудистого русла.
3. Наличие центрального венозного катетера.
4. Прямое тромбогенное действие некоторых химиопрепаратов (например L-аспарагиназы, глюкокортикостероидов).
5. Течение инфекционных эпизодов.

6. Наличие отдаленных или регионарных метастазов.
7. Наличие маркеров тромбофилии.

Распространенность ВТ среди групп детей с различными онкологическими заболеваниями (по [3–6])

Тип опухоли	Число пациентов с ВТ/ абсолютное число пациентов в исследовании	Частота ВТ, %
ОЛЛ	11/101	10,89
ОМЛ	1/16	6,25
Лимфома	8/38	21,05
Саркома	5/32	15,62
Нейробластома	1/16	6,25
Опухоль Вильмса	3/7	42,85
Опухоли ЦНС	1/11	9,09
Другие опухоли	3/13	23,07

Примечание. ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, ЦНС — центральная нервная система.

Согласно исследованию по определению особенностей течения ВТ у детей с саркомами, к указанным факторам риска добавляется иммобилизация, что характерно для пациентов со ЗНО. У 4 пациентов с тромбоэмболией легочной артерии были обнаружены антифосфолипидные антитела. Остается открытым вопрос, связано ли это с дисрегуляцией иммунной системы при ЗНО костной ткани [9].

В нашем случае у пациента имелось сдавление воротной вены и ее ветвей множественными опухолевыми образованиями, и, как следствие, изменение локальных реологических свойств крови, снижение скорости кровотока и повреждение сосудистой стенки. В отличие от взрослых, у которых тромбоз воротной вены выявляется у 8,4 % пациентов с гепатоцеллюлярным раком [10–13], данные по распространенности тромбозов воротной вены у детей со ЗНО печени представлены единичными работами [14–16]. Это может быть обусловлено низкой распространенностью ЗНО печени в педиатрической практике — 1 % среди всех солидных ЗНО [16].

Прогностическое значение имеет и своевременная диагностика ВТ. Выделяют клинические, инструментальные и лабораторные диагностические методы, при этом наиболее объективным из них является визуализация. Выбор метода исследования определяется предполагаемой локализацией тромба в зависимости от клинической картины.

«Золотым стандартом» в диагностике тромбозов сосудов бассейнов верхней и нижней полых вен является УЗИ венозного русла с цветным доплеровским картированием [17]. Также доказана высокая специ-

фичность (99 %) контрастной магнитно-резонансной ангиографии с 3D-моделированием системы воротной вены [11].

В качестве лабораторного метода подтверждения ВТ и риска возникновения повторных тромботических эпизодов у взрослых достаточно широкое применение нашел метод определения концентрации D-димеров [18]. Тем не менее несмотря на доступность, в отсутствии достаточной доказательной базы у детей, данная методика может являться лишь дополняющей, и не должна использоваться как облигатный маркер ВТ без визуализации, особенно у пациентов со ЗНО.

Лабораторная диагностика тромбофилии включает в себя обширный перечень таких тестов, как определение активности естественных про- и антикоагулянтов, концентрации гомоцистеина и липопротеина, коагулогических и иммунологических маркеров антифосфолипидного синдрома, а также выявление носительства протромботических полиморфизмов (*FV Лейден*, *FII G20210A*, *MTHFR C677T*) [19]. Тем не менее их роль в формировании первичного эпизода ВТ у детей со ЗНО остается неоднозначной. Так, в приведенном нами клиническом случае у пациента не было выявлено ни одного доказанного фактора риска ВТ. По-видимому, здесь на первый план вышли 2 из 3 патофизиологических аспектов, описанные триадой Вирхова: травма сосудистой стенки и снижение скорости кровотока.

Выбор тактики терапии ВТ должен определяться после подтверждения наличия тромба визуализационными методами с оценкой соотношения риска и пользы. В настоящее время при формировании ВТ, непосредственно не угрожающего жизни, стандартом терапии является применение НФГ или НМГ. В случае возникновения ВТ, непосредственно угрожающего жизни пациента или потерей ткани, органа, возможно проведение системного и локального тромболизиса (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, реже — урокиназа), а также хирургических методов лечения (тромбэктомия, катетер-опосредованная тромбоэкстракция) [20, 21].

В данном клиническом случае тромбоз не приводил к развитию острой печеночной недостаточности и не угрожал жизни, но, учитывая вероятность увеличения размеров тромба, несмотря на тромбоцитопению, возникала необходимость раннего применения антикоагулянтной терапии. Исходя из короткого периода полувыведения и относительно большого опыта использования у детей, в том числе при угрозе развития геморрагических осложнений, в данном случае нами был использован НФГ в виде длительной инфузии в редуцированной дозе.

В описанном нами случае раннее начало антикоагулянтной терапии позволило быстро достичь реканализации долевых ветвей воротной вены, что в том числе способствовало соблюдению тайминга лечения.

Приведенный пример тактики антикоагулянтной терапии в отношении ребенка с тромбоцитопенией наглядно показывает необходимость индивидуализированного подхода при наличии сочетанной тромбогеморрагической патологии у детей со ЗНО.

Заключение

ВТ — нередкое осложнение у детей со ЗНО, способное проявиться на разных этапах проведения специфической терапии. Целесообразны разработка скрининговых исследований и проведение их среди пациентов онкологических стационаров для выявления predisposing факторов. Вероятный риск развития ВТ требует не только отдельного внимания врачей-онкологов, но и тесного междисциплинарного взаимодействия, что иллюстрирует представленный клинический случай. Участие таких специалистов, как врачи функциональной диагностики, гематологи, ангиохимики, позволяет установить точную локализацию тромба и выбрать наиболее оптимальный вариант анти-тромботической терапии.

Информация, содержащая подробные рекомендации по ведению пациентов детского возраста с ВТ, доступна на сайте Национального общества детских гематологов и онкологов (www.nodgo.org).

ЛИТЕРАТУРА

1. Setty B.A., O'Brien S.H., Kerlin B.A. Pediatric venous thromboembolism in the United States: a tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(2):258–64.
2. Faustino E.V., Hanson S., Spinella P.C. et al. PROphylaxis against ThRombosis prACTice (PROTRACT) Study Investigators of the PALISI BloodNet. A multinational study of thromboprophylaxis practice in critically ill children. *Crit Care Med* 2014;42(5):1232–40.
3. Wiernikowski J.T., Athale U.H. Thromboembolic complications in children with cancer. *Thromb Res* 2006;118(1):137–52.
4. Athale U.H., Chan A.K. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(4):416–26.
5. Knöfler R., Siegert E., Lauterbach I. et al. Clinical importance of prothrombotic risk factors in pediatric patients with malignancy — impact of central venous lines. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 3:S147–50.
6. Glaser D.W., Medeiros D., Rollins N. et al. Catheter-related thrombosis in children with cancer. *J Pediatr* 2001;138(2):255–9.
7. Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. *Expert Rev Hematol* 2013;6(5):599–609.
8. Raffini L., Huang Y.S., Witmer C. et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009;124(4):1001–8.

9. Paz-Priel I., Long L., Helman L.J. et al. Thromboembolic events in children and young adults with pediatric sarcoma. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1519–24.
10. Bosch F.X., Ribes J., Díaz M. et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):5–16.
11. Lin J., Zhou K.-R., Chen Z.-W. et al. Three-dimensional contrast-enhanced MR angiography in diagnosis of portal vein involvement by hepatic tumors. *World J Gastroenterol* 2003;9(5): 1114–8.
12. Zhou L., Rui J.A., Wang S.B. et al. Risk factors of microvascular invasion, portal vein tumor thrombosis and poor post-resectional survival in HBV-related hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2014;61(134): 1696–703.
13. Giorgio A., Calisti G., Montesarchio L. et al. Hepatocellular carcinoma invading portal venous system in cirrhosis: long-term results of percutaneous radiofrequency ablation of both the nodule and portal vein tumor thrombus. A case control study. *Anticancer Res* 2014;34(11):6785–90.
14. Wang J.N., Chen J.S., Chuang H.Y. et al. Invasion of the cardiovascular system in childhood malignant hepatic tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(6): 436–9.
15. Isaacs H. Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 2007;42(11):1797–803.
16. Litten J.B., Tomlinson G.E. Liver tumors in children. *Oncologist* 2008;13(7):812–20.
17. Chalmers E., Ganesen V., Liesner R. et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2011;154(2):196–207.
18. Cohen A.T., Spiro T.E., Spyropoulos A.C. et al. D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. *J Thromb Haemost* 2014;12(4):479–87.
19. Kenet G., Nowak-Göttl U. Venous thromboembolism in neonates and children. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25(3):333–44.
20. Lee A.Y., Peterson E.A. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood* 2013;122(14):2310–7.
21. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):737–801.