

d-risk acute
allogeneic
ess effective
results of the
L 111, no 4,

phoblastic

type during
short clinical

ic leukemia
and LALA-
doi:10.1200/

ISSN: 616.155.392,2 – 036.11 – 037-053.2

Дмитриев В.В., Липай Н.В., Мигаль Н.В., Бегун И.В., Дунаев И.А., Петина О.В., Дмитриев Е.В.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии Минздрава Здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Dmitriev V., Lipay N., Migal N., Begun I., Dunaev I., Petina O., Dmitriev E.
Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом

Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia

Резюме

Венозные тромбозы различной локализации выявлены в $5,8 \pm 0,8\%$ среди 928 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) с 2000 по 2016 год. Тромбоз был доказан у 36 детей ($4,2 \pm 0,7\%$) в возрасте от 1 до 18 лет, а в возрасте 18–29 лет у 18 ($29,0 \pm 5,6\%$) молодых взрослых пациентов. Известные факторы риска в различном сочетании (венозный катетер, гиподинамия, носительство мутации G20210A гена протромбина и мутации G1691A гена FV Leiden, лабораторные маркеры антифосфолипидного синдрома) способствовали возникновению тромбоза на фоне химиотерапии с использованием препаратов аспарагиназы и глюкокортикостероидов у пациентов с лимфобластной лейкемией. Тромбоз на фоне гипо-, нормо- и гиперкоагуляционных изменений зарегистрирован на любом этапе протокольного лечения. Рутинные показатели свертывания крови, включая содержание Д-димеров, не позволяют выявить пациентов, с прогнозом по развитию тромбозов. Диагностика венозных тромбозов должна базироваться в первую очередь на регистрации клинических признаков затруднения венозного оттока, а для верификации тромбоза обязательны инструментальные методы исследования. У пациентов с тромбозами мы не выявили лабораторных признаков, позволяющих обосновать целесообразность антикоагулянтной профилактики, особенно на фоне гипокоагуляционных изменений, связанных с повышенным риском геморрагических осложнений.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, L-аспарагиназа, свертывание крови, тромбоз, кровотечение.

Abstract

Venous thrombosis of different localization were detected in $5.8 \pm 0.8\%$ among 928 patients with ALL (aged from 1 to 18 years old – $4.3 \pm 0.7\%$, at the age of 18–29 at $29.4 \pm 5.6\%$ of cases). Thrombosis on the background of hypo-, normo- and hypercoagulable changes is registered at any stage of protocol treatment. Blood clotting indicators, including d-dimer content, do not allow patients to be identified, with a prognosis for thrombosis development. The identification of patients with thrombosis should be based primarily on identifying clinical signs of difficulty in venous outflow. For verification of thrombosis, instrumental methods of investigation are mandatory, in particular – ultrasound diagnostic study, as a method of choice in the diagnosis of this pathology. Known risk factors in various combinations (venous catheter, hypodynamia, carriage of the prothrombin gene G20210A mutation and the FV Leiden gene mutation G1691A, laboratory markers of the

Пролечено с 2000 по 2016 год 928 пациентов с ОЛЛ (de novo), получивших интенсивную полихимиотерапию (ПХТ) на базе ГУ «Республиканский научно-практический детский центр онкологии, гематологии

[illegible]

Гематология. Трансфузиология. Восток

и иммунологии» Республики Беларусь (далее – Центр). Распределение 928 пациентов по возрасту составило: от 1 года до 17 лет 11 месяцев и 29 дней – 866 детей, с 18 лет до 29 лет – 62 молодых взрослых. Из 928 пациентов с ОЛЛ лечение 54 ($5,8 \pm 0,8\%$) осложнено венозным тромбозом различной локализации. Тромбоз был доказан у 36 детей ($4,2 \pm 0,7\%$) в возрасте от 1 до 18 лет, а в возрасте 18–29 лет у 18 ($29,0 \pm 5,6\%$) молодых взрослых пациентов. При первом появлении клинических признаков тромбоз верифицировали путем проведения ультразвукового диагностического исследования. Для визуализации магистральных вен применяли широкополосные линейные датчики высокого разрешения в комплекте со сканерами Logiq500, Logiq9 (GE MS). Объем ультразвукового исследования включал дуплексное сканирование нижней полой вены и ее ветвей, магистрального поверхностного и глубокого венозного русла конечностей, югулярных вен.

Среди пациентов с тромбозом методом ПЦР гетерозиготное носительство мутации гена G20210A выявлено у 1 ребенка, гетерозиготная мутация гена G1691A FV (Leiden) выявлена у 2 детей и 1 взрослого. Скрининг на наличие антикардиолипидных антител и/или антител к β_2 гликопротеину I (IgG, IgM) проводили с помощью оборудования Cobas e411 и диагностических наборов производства Roche Diagnostics. Антитела в количестве, превышающем диагностический порог антифосфолипидного синдрома (АФС), выявлены у 3, а волчаночный антикоагулянт зарегистрирован у 10 из 54 пациентов. Гиподинамия продолжительностью более 1 недели (продленная ИВЛ, пара- или тетрапарез) в течение 1–2 недель, предшествовавших тромбозу, отмечена у 6 пациентов. Тромбоз, ассоциированный с венозным катетером, имели 34 пациента (в возрасте 1–12 лет – 18 детей, 13–17 лет – 8 подростков, 18–29 лет – 8 молодых взрослых). Тромбоз не связанный с пункцией и катетеризацией вен имели 20 пациентов (в возрасте 1–12 лет – 8 детей, 13–17 лет – 2 ребенка, 18–29 лет – 10 молодых взрослых). Тромбоз, ассоциированный с катетером, был выявлен в первые 5 недель лечения ОЛЛ у 15 пациентов, на 6–12 недель лечения у 8, через 13 и более недель после начала лечения у 11 пациентов. Вне связи с катетеризацией и пункцией вены тромбоз в первые 5 недель зарегистрирован у 7 молодых взрослых, на 6–12 недель у 5 пациентов, через 13 и более недель у 8 пациентов. Длительность стояния, ассоциированного с тромбозом, венозного катетера менее 1 недели была у 16 пациентов, 1–2 недели – у 4 детей, 3–4 недели у 6 обследованных. Тромбоз в зоне венозного катетера, простоявшего более 5 недель возник у 8 пациентов. Катетер-ассоциированный тромбоз подключичной вены имели 12 пациентов (левая – 4, правая – 8), внутренней яремной вены – 9 (левая – 2, правая – 7), глубоких вен правой руки – 1 ребенок, поверхностных вен правой руки – 3 детей. Тромбоз правой бедренной вены и/или вен илеофemorальной локализации справа имели 9 пациентов. Вне связи с попыткой катетеризации вен илеофemorальный тромбоз имели 2 пациента, тромбоз глубоких вен ног выявлен у 10, поверхностных вен ног – у 1 ребенка. Тромбоз сагиттального, сигмовидного и/или поперечного синусов выявлен методом магнитно-резонансной ангиографии у 6 пациентов: в первые 5 недель индукционной терапии у 4 пациентов (2 детей и 2 молодых взрослых), с 6 по 12 недели у 2 обследованных (1 ребенок и 1 молодой взрослый).

пациент), тромбоз селезеночной вены выявлен у 1 ребенка в 12 лет. Из 34 случаев тромбоза, связанного с катетером, заместительную терапию препаратами и компонентами крови (донорская криоплазма более 10 мл/кг в сутки, концентрат донорских тромбоцитов 5–10 мл/кг в сутки, эритроцитарная масса более 10,0 мл/кг в сутки) в течение недели, предшествовавшей тромбозу, получали 20 пациентов. Среди 20 пациентов, у которых тромбоз выявлен вне связи с венозным катетером, заместительную терапию накануне тромбоза получали 4 пациента. Известные факторы риска возникновения тромбоза в различном сочетании (венозный катетер, гиподинамия, тромбофилия, проявления антифосфолипидного синдрома) имели 45 пациентов, у 9 пациентов установить ведущую причину тромбоза не представилось возможным.

Пациенты за анализируемый промежуток времени получали химиотерапию по нескольким протоколам. С 2000 по 2002 г. применяли протокол «ALL-BFM-90», широко известный и представленный в англоязычных и русскоязычных публикациях. После включения Центра в состав кооперативной исследовательской группы по изучению ОЛЛ у детей и подростков под руководством проф., д.м.н. А.И. Карачунского (Российская Федерация) с 2002 г. применяли следующие протоколы: с июня 2002 по март 2008 г. – «ALL-MB-2002», с апреля 2008 по октябрь 2014 г. – «ALL-MB-2008», с ноября 2014 по настоящее время – «ALL-MB-2015». За период 2000–2001 гг. пролечено 85 детей, из них тромбоз возник у 2 (2,3±1,6%). С 2002 по 2007 г. пролечено 256 пациентов (из них 9 взрослых), тромбоз выявлен у 7 (2,7±1,01%); с 2008 по 2014 г. пролечено 442 пациента (из них 44 взрослых), тромбоз выявлен у 28 (6,3±1,15%); за 2015–2016 гг. пролечено 145 (включая 9 молодых взрослых), тромбоз возник у 17 (11,7±2,6%).

Во всех протоколах, как на этапе индукционной терапии, так и на этапах консолидации, использовали лекарственные средства, содержащие L-аспарагиназу: *Escherichia coli* L-аспарагиназа Medac (L-aspar. coli) производства mbH, Wedel/Germany и пегелированная аспарагиназа (ПЭГ-аспарагиназа), Medac «Oncaspar», производства mbH, Hamburg/Germany). На протоколе «ALL-BFM-90» (этап 6-недельной индукционной терапии) применяли L-аспарагиназу (*Escherichia coli*, Medac) в дозе 10 000 МЕ/м² внутривенно в течение 1 часа, № 8 на фоне преднизолона в дозе 60 мг/м² перорально в течение 36 дней. На протоколах кооперативной исследовательской группы по изучению ОЛЛ у детей и подростков использовали следующие комбинации: на этапе индукции – ПЭГ-аспарагиназа только на третий день от старта терапии в дозе 1000 МЕ/м² в течение 1 часа (у молодых взрослых обязательно) на фоне перорального приема дексаметазона в дозе 6 мг/м² в течение 36 дней; на этапах консолидации – препарат L-аспарагиназы (*Escherichia coli*, Medac) в дозе 10 000 МЕ/м² или 5000 МЕ/м² внутримышечно еженедельно (№ 18) без применения дексаметазона. Противорецидивное лечение по протоколам «ALL-BFM-REZ-90» и «ALL-BFM-REZ-2002» включало 6-дневные блоки, в которых применяли пероральный дексаметазон в дозе 20 мг/м² и L-аспарагиназу (*Escherichia coli*, Medac) в дозе 10 000 МЕ/м² внутривенно за 6 часов. Решение о выборе дозы и формы глюкокортикостероидов, а также лекарственного средства, содержащего L-аспарагиназу, принимали на основе метода слепой рандомизации.

Из 54 пациентов у 6 (4 детей и 2 взрослых) в течение времени противорецидивного лечения по протоколу «ALL-MB-2002», у 26 (17 детей и 9 взрослых) по протоколу «ALL-MB-2008» и у 13 (8 детей и 5 взрослых) по протоколу «ALL-MB-2015». Развитию тромбоза предшествовала терапия, включавшая глюкокортикостероиды. На различных этапах лечения применялась терапия ПЭГ-аспарагиназой на этапах консолидации накануне рецидива, в дозе 10 000 МЕ/м² на фоне преднизолона в дозе 10 000 МЕ/м² на фоне преднизолона в дозе 25 000 МЕ/м² полнотечной. Антикоагулянтную терапию проводили с помощью нефракционированного гепарина, получали 53 пациента. У 1 молодому взрослому пациенту с тромбозом легочной артерии лечение сопровождалось массивным кровоизлиянием в мозг.

Полная реканализация тромбоза подтверждена ультразвуковым доплерографическим исследованием у 3 месяцев у 19 пациентов. Частичная реканализация была достигнута у 14 пациентов. Продолжительность лечения в течение 3–12 месяцев венозного сосуда, преимущественно венозного тромбоза наступил рецидив тромбоза, необходимое для достижения ремиссии продолжительность антикоагулянтной терапии продолжительностью до 3 месяцев – 4–6 месяцев – 9, на протяжении более продолжительную от 12 месяцев – 18 месяцев – 24 месяцев – 36 месяцев – 48 месяцев – 60 месяцев – 72 месяцев – 84 месяцев – 96 месяцев – 108 месяцев – 120 месяцев – 132 месяцев – 144 месяцев – 156 месяцев – 168 месяцев – 180 месяцев – 192 месяцев – 204 месяцев – 216 месяцев – 228 месяцев – 240 месяцев – 252 месяцев – 264 месяцев – 276 месяцев – 288 месяцев – 300 месяцев – 312 месяцев – 324 месяцев – 336 месяцев – 348 месяцев – 360 месяцев – 372 месяцев – 384 месяцев – 396 месяцев – 408 месяцев – 420 месяцев – 432 месяцев – 444 месяцев – 456 месяцев – 468 месяцев – 480 месяцев – 492 месяцев – 504 месяцев – 516 месяцев – 528 месяцев – 540 месяцев – 552 месяцев – 564 месяцев – 576 месяцев – 588 месяцев – 600 месяцев – 612 месяцев – 624 месяцев – 636 месяцев – 648 месяцев – 660 месяцев – 672 месяцев – 684 месяцев – 696 месяцев – 708 месяцев – 720 месяцев – 732 месяцев – 744 месяцев – 756 месяцев – 768 месяцев – 780 месяцев – 792 месяцев – 804 месяцев – 816 месяцев – 828 месяцев – 840 месяцев – 852 месяцев – 864 месяцев – 876 месяцев – 888 месяцев – 900 месяцев – 912 месяцев – 924 месяцев – 936 месяцев – 948 месяцев – 960 месяцев – 972 месяцев – 984 месяцев – 996 месяцев – 1000 месяцев.

Учитывая то, что независимым фактором развития венозного тромбоза связаны с наличием у пациентов гиперкоагулянтного состояния, у которых тромбоз развивался в течение катетера, вторую группу составили пациенты, у которых тромбоз развивался в течение катетеризации вены. Группы пациентов, у которых тромбоз развивался в течение катетера, и группы пациентов, у которых тромбоз развивался в течение катетеризации вены, были сопоставимы по основным характеристикам.

Из 54 пациентов у 6 (4 детей, 2 молодых взрослых) тромбоз возник во время противорецидивного лечения. Тромбоз осложнил лечение трех детей по протоколу «ALL-BFM-90». У 6 пациентов (4 детей и 2 молодых взрослых) тромбоз возник на этапах терапии по протоколу «ALL-MB-2002», у 26 (17 детей и 9 молодых взрослых) – на протоколе «ALL-MB-2008» и у 13 (8 детей и 5 молодых взрослых) – на протоколе «ALL-MB-2015». Развитию тромбоза у 6 детей предшествовала индукционная терапия, включавшая глюкокортикостероид без применения аспарагиназы. На различных этапах лечения у 14 пациентов тромбозу предшествовала терапия ПЭГ-аспарагиназой на фоне дексаметазона. На этапах консолидации накануне возникновения тромбоза L-аспарагиназу *Escherichia coli*, Medac в дозе 5000 МЕ/м² получили 6 детей. У 19 пациентов тромбозу предшествовала L-аспарагиназа *Escherichia coli*, Medac в дозе 10 000 МЕ/м² на фоне дексана, L-аспарагиназу *Escherichia coli*, Medac в дозе 25 000 МЕ/м² получали 9 пациентов.

Антикоагулянтную терапию лекарственными средствами, содержащими нефракционированный или различные низкомолекулярные гепарины, получали 53 пациента. Введение антикоагулянтов прекратили 1 молодому взрослому пациенту, у которого тромбоз сагиттального синуса сопровождался массивным кровоизлиянием в вещество головного мозга.

Полная реканализация тромбированного сосуда, доказанная ультразвуковым доплеровским исследованием, наступила в течение первых 3 месяцев у 19 пациентов, за 3–6 месяцев – у 5, за 6–12 месяцев у 4. Частичная реканализация была доказана на фоне противотромботического лечения в течение 3–12 месяцев у 15 пациентов. Облитерация венозного сосуда, преимущественно внутренней яремной вены, как исход венозного тромбоза наступила у 11 пациентов за 3–12 месяцев. Время, необходимое для достижения исхода венозного тромбоза определило длительность антикоагулянтной терапии. Антикоагулянтную терапию продолжительностью до 3 месяцев получали 33 пациента, в течение 4–6 месяцев – 9, на протяжении 7–12 месяцев – 7 обследованных. Более продолжительную от 12 до 24 месяцев антикоагулянтную терапию получали 4 пациента с генетически доказанной тромбофилией. После разрешения тромбоза успешно закончили протокольное лечение ОЛЛ 46 пациентов. После реканализации и полного восстановления кровотока, но с прогрессией ОЛЛ 3 пациента умерло вне Центра. Тромбоз магистрального сосуда усугубил течение сепсиса и септического шока у 4 пациентов, что привело к летальному исходу. На этапе индукционной терапии умер от массивного кровоизлияния в вещество головного мозга 1 молодой взрослый с тромбозом сагиттального синуса на фоне тромболизиса с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена.

Учитывая то, что независимо от возраста, более половины случаев венозного тромбоза связаны с венозным катетером, среди обследованных пациентов выделено две группы. Первую группу составили 34 пациента, у которых тромбоз был выявлен в зоне стояния венозного катетера, вторую группу составили 20 пациентов, у которых тромбоз осложнил лечение основного заболевания вне связи с попыткой пункции или катетеризации вены. Группу сравнения составили 30 пациентов с

аналогичными возрастом, протоколом и этапом лечения ОЛЛ, не имевших осложнений в процессе протокольного лечения и не получавших с заместительной целью на этапах исследования гемостаза препаратов и компонентов крови. Результаты исследования для последующего статистического анализа в группе сравнения были выбраны для каждой пары (пациент с тромбозом – пациент без тромбоза из группы сравнения) соответственно этапам обследования пациентов первой и второй групп. Контрольную группу составили 35 здоровых детей в возрасте от 7 до 18 лет, обследование которых проведено в процессе планового медицинского осмотра перед началом посещения детского коллектива.

Венозную кровь для исследования свертывания на момент тромбоза в объеме 3 мл набирали путем пункции периферической вены без наложения жгута, стабилизировали 3,8%-м раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 соответственно. Стабилизированную кровь центрифугировали при ускорении 200 g в течение 10 минут для получения богатой тромбоцитами плазмы, после чего тромбоцитарную плазму в отдельной пробирке дополнительно центрифугировали при 2000 g в течение 10 минут для приготовления бедной (бестромбоцитарной) плазмы, использовавшейся для исследования. Исследование свертывания включало: регистрацию турбидиметрическим методом хронометрических показателей (активированного парциального тромбопластинового времени – АПТВ, протромбинового времени – ПВ, тромбинового времени – ТВ), содержание плазменного фибриногена методом Claus автоматическими коагулометрами ACL-7000 и ACL-9000 фирмы Instrumentation Laboratory (IL) с использованием диагностических наборов фирмы IL. Количественным методом по тесту агглютинации частиц латекса с адсорбированными на них моноклональными антителами, определяли содержание Д-димеров набором D-Dimer Kit фирмы IL. С использованием хромогенных субстратов, входящих в диагностические наборы IL регистрировали активность антитромбина III, протеина С и протеина S. Выполняли качественную реакцию на присутствие растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) с использованием стандартного набора F.S. TEST фирмы Stago. По тесту агглютинации частиц латекса с адсорбированными моноклональными антителами проводили количественное определение в плазме крови ранних продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) набором PDF Plasma фирмы Stago. Подсчет тромбоцитов периферической крови выполняли на автоматическом анализаторе Micros-60. Для коагуляционных показателей в качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов фирмы IL. Представление результатов хронометрических тестов в виде относительной величины (R), равной отношению исследуемого хронометрического показателя к величине соответствующего показателя контрольной плазмы, позволило сравнивать результаты, независимо от времени проведения исследования и активности используемых реагентов. По результату определения протромбинового времени с учетом чувствительности реагента анализатор автоматически рассчитывал активность факторов протромбинового комплекса и международное нормализованное отношение (МНО). За величину показателей гемостаза, отражающих возрастную норму, использовали результаты наблюдений,

представленные в публикации Toulon P. с соавторами, 2016 [12].

Статистический анализ данных с помощью программного пакета программ Statistica (ли описательной статистики (пре тили). Достоверность различия оценивали по критерию Манна-Уитни для $p < 0,017$. Взаимосвязи показателей оценивали. Оценку специфичности и чувствительности исследования проводили путем построения (characteristic curve) – характерис

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартизованные общеклинические (АПТВ) и МНО на день верификации тромбоза не отличались от соответствующих показателей в состоянии нормокоагуляции у больных ОЛЛ. Содержание фибриногена у пациентов первой группы $7,4 \text{ г/л}$ также не отличалось от нормальных значений факторов протромбинового комплекса (56,0–116,0)% превышала ($p = 0,003$) у пациентов второй группы. У пациентов первой группы активность факторов протромбинового комплекса снижалась ($G = 0,56$; $p = 0,003$) с отклонением от контроля $90,0$ (73,0–108,0)%, по сравнению с контролем $94,0$ (69,0–151,0)%. Аналогичная картина наблюдалась с активностью факторов протромбинового комплекса (активности протеина S $99,0$ (53,0–116,0)%, активности антитромбина III $92,0$ (61,0–116,0)%, Д-димеров $0,31$ (0,06–2,0) мкг/мл) по сравнению с контролем $0,18$ (0,06–0,31) мкг/мл. Во второй группе относительно активности антитромбина III $91,0$ (61,0–116,0)%, ($p = 0,16$) и протеина S $79,0$ (42,0–116,0)%, ($p = 0,003$) в связи с изменением активности факторов протромбинового комплекса $67,0$ (39,5–101,4)%. Содержание фибриногена также как и у пациентов первой группы не отличалось от нормальных значений данного показателя в контроле.

Обращает внимание величина содержания фибриногена ($0,54 \text{ г/л}$ и $0,9 \text{ г/л}$) и максимальных значений фибриногена в крови в обеих группах, что открывает на возможность тромбообразования при гипофибриногенемии. Независимо от наличия тромбоза у пациентов накануне тромбоза лечения Л-аспарагиназой, концентрация факторов протромбинового комплекса снижалась, а содержание тромбоцитов уменьшалось у 9 из 20 пациентов первой группы и у 6 из 20 пациентов

представленные в публикациях Andreu M. и соавторов, 1992 [11] и Toulon P. с соавторами, 2016 [12].

Статистический анализ данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ Statistica (версия 6.0). Количественные показатели описательной статистики представлены как медиана (10–90 процентиля). Достоверность различия показателей в сравниваемых группах оценивали по критерию Манна – Уитни (U). Значимыми признаны различия для $p < 0,017$. Взаимосвязь между изменением значений коагуляционных показателей оценивали по критерию ранговой корреляции G. Оценку специфичности и чувствительности лабораторных методов исследования проводили путем построения ROC-curve (receiver operator characteristic curve) – характеристических кривых.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартизованные общекоагуляционные показатели, такие как R (АТТВ) и МНО на день верификации тромбоза в сравниваемых группах не отличались от соответствующих значений в контроле, что отражало состояние нормокоагуляции у большинства пациентов. Содержание фибриногена у пациентов первой 2,4 (0,93–6,5) г/л и второй групп 2,9 (0,54–7,4) г/л также не отличалось от контроля – 3,1 (2,5–3,6) г/л. Активность факторов протромбинового комплекса у пациентов первой группы 81,0 (56,0–116,0)% превышала ($p=0,04$; U-test) таковую 67,0 (39,5–101,4)% у пациентов второй группы. У пациентов первой группы изменение активности факторов протромбинового комплекса от 56 до 116% коррелировало ($G=0,56$; $p=0,003$) с относительным ($p=0,09$), по сравнению с контролем 90,0 (73,0–108,0)%, повышением активности протеина С до 94,0 (69,0–151,0)%. Аналогичная взаимосвязь выявлена между изменением активности факторов протромбинового комплекса и изменением активности протеина S 99,0 (53,0–145,0)% ($G=0,62$; $p=0,0001$) и активности антитромбина III 92,0 (61,0–151,0)% ($G=0,4$; $p=0,05$). Содержание Д-димеров 0,31 (0,06–2,0) мкг/мл превышало ($p=0,0001$) величину данного показателя в контроле 0,18 (0,08–0,5) мкг/мл (таблица). У пациентов второй группы относительное снижение по сравнению с контролем активности антитромбина III 91,0 (55,0–125,0)% ($p=0,0004$), протеина С ($p=0,16$) и протеина S 79,0 (42,0–132,0)% ($p=0,086$) зарегистрировано вне связи с изменением активности факторов протромбинового комплекса 67,0 (39,5–101,4)%. Содержание Д-димеров 0,94 (0,2–3,0) мкг/мл, также как и у пациентов первой группы, превышало ($p=0,008$) величину данного показателя в контроле.

Обращает внимание величина диапазона отклонения минимальных (0,54 г/л и 0,9 г/л) и максимальных (7,4 г/л и 6,5 г/л) значений фибриногена крови в обеих группах, что отражает неоднородность выборки и указывает на возможность тромботических осложнений как при гипер-, так и при гипофибриногенемии. Независимо от дозы и формы введенного пациентам накануне тромбоза лекарственного средства, содержащего L-аспарагиназу, концентрация фибриногена менее 1,0 г/л и активность факторов протромбинового комплекса менее 50% зарегистрированы у 9, а содержание тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ у 10 из 34 пациентов первой группы и у 6 из 20 пациентов второй группы. Гипофибриногенемия,

Свертывание на момент выявления тромбоза у пациентов с ОЛЛ, в зависимости от связи с венозным катетером. ME (10–90) процентиля

Показатель	Выделены группы			
	Катетер-ассоциированный тромбоз (группа 1) n=34	Тромбоз вне связи с катетером (группа 2) n=20	ОЛЛ без тромбоза группа сравнения (группа 3) n=30	Контроль (группа 4) n=35
Активированное парциальное тромбопластиновое время пациента / время контроля, ед	1,03 (0,8–1,23)	0,98 (0,77–1,34)	1,06 (0,82–1,32)	1,02 (0,91–1,15)
Международное нормализованное отношение, ед	1,13 (0,92–1,48)	1,28 (0,98–1,98) P04=0,03	1,28 (1,08–1,87)	1,05 (0,99–1,1)
Активность факторов протромбинового комплекса, %	81,0 (56,0–116,0) P13=0,008	67,0 (39,5–101,4) P21=0,04	67,0 (43,0–92,0)	79,0 (71,0–84,0)
Тромбиновое время пациента / время контроля, ед	1,34 (0,92–1,8) P14=0,003	1,2 (0,87–2,5)	1,22 (0,95–1,9)	1,15 (1,1–1,24)
Фибриноген крови, г/л	2,42 (0,93–6,5) P14=0,28	2,95 (0,54–7,4) P21=0,75	2,9 (1,5–7,1)	3,1 (2,48–3,6)
Д-димер, мкг/мл	0,31 (0,06–2,0) P14=0,0001	0,94 (0,2–3,0) P21=0,008 P24=0,00003	0,5 (0,07–1,5) P23=0,001	0,18 (0,08–0,5)
Продукты деградации фибриногена и фибрина, мкг/мл	5,0 (5,0–30,0) P14=0,0001	15,0 (5,0–40,0) P21=0,008 P24=0,0001	5,0 (5,0–20,0)	4,9 (4,9–5,0)
РФМК, положит.	0	0	0	0
РФМК, отрицат.	34	20	30	35
Активность антитромбина III, %	92,0 (61,00142,0) P14=0,0003	91,0 (55,0–125,0) P24=0,0004	108,0 (84,0–139,0) P03=0,02	110,5 (91,0–120,0)
Активность протеина С, %	94,0 (69,0–151,0) P14=0,09	63,0 (31,0–167,0) P24=0,16	113,0 (69,0–137,0) P23=0,04	90,0 (73,0–108,0)
Активность протеина S, %	99,0 (53,0–145,0) P14=0,06	79,0 (42,0–132,0) P24=0,86	108,0 (8,0–156,0) P23=0,006	93,0 (71,0–119,0)
Тромбоциты венозной крови, 109/л	174,0 (45,0–431,0) P14=0,0001	209,0 (77,0–409,0) P24=0,004	80,0 (22,0–384,0) P23=0,02	289,0 (260,0–331,0)

Примечание:

Р – достоверность различия для двустороннего критерия Манна – Уитни (U-test).

снижение активности факторов протромбинового комплекса и тромбоцитопения не были связаны с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, на что указывал отрицательный тест на присутствие растворимых комплексов мономеров фибрина у всех пациентов

не момент выявления тромбоза. Данное обстоятельство подтверждает возможность развития тромбозов при гипо-, нормо- и гиперкоагуляционных состояниях.

Среди пациентов первой группы генетические аномалии, подтверждавшие тромбофилию, имели 2 ребенка, вынужденная гиподинамия (продленная ИВЛ, сопутствующие неврологические расстройства) могла способствовать тромбозу у 2 детей, маркеры АФС имел 1 молодой взрослый, положительный тест на волчаночный антикоагулянт выявлен у 7 пациентов, имевших тромбоз ассоциированный с венозным катетером. Из 34 пациентов не получали L-аспарагиназу 4, L-аспарагиназу в дозе 25 000 МЕ/м² на фоне дексона получали 4, в дозе 10 000 МЕ/м² на фоне преднизолона получали – 10, в дозе 5000 МЕ/м² на фоне дексона получали 4 детей, ПЭГ-аспарагиназу получили 12 пациентов. Во второй группе из 20 пациентов гетерозиготное носительство мутации G1691A гена, ответственного за синтез фактора V имели 2 пациента, положительный тест на присутствие волчаночного антикоагулянта выявлен у 3 детей, маркеры АФС имели 2 пациента. Венозный тромбоз возник вне связи с катетеризацией сосудов на фоне гиподинамии (длительная ИВЛ, сопутствующие неврологические нарушения) у 4 детей, тромбоз сагиттального синуса – 2 молодых взрослых, причина тромбоза поверхностных и глубоких вен голени у 4 детей – не установлена. Накануне тромбоза не получали L-аспарагиназу 2 пациента, L-аспарагиназу в дозе 25 000 МЕ/м² на фоне дексона получали 5 пациентов, в дозе 10 000 МЕ/м² на фоне преднизолона получали – 9, в дозе 5000 МЕ/м² на фоне дексона получали 2 детей, ПЭГ-аспарагиназу в дозе 10000 МЕ/м² получили 2 пациентов.

Возникновение тромбоза у пациентов с ОЛЛ коррелировало с возрастом ($G=0,23$; $p=0,027$) – у детей старше 17 лет и молодых взрослых тромбоз возникал чаще, чем у детей первых 3 лет жизни ($\chi^2=50,9$; $p=0,01$). Тромбоз, ассоциированный с венозным катетером, в половине наблюдений выявлен в первые 5 недель индукционного лечения ($G=-0,87$; $p=0,0001$), преимущественно в первые 7–10 дней после катетеризации вены, на что указывала обратная корреляционная зависимость ($G=-0,32$; $p=0,005$) между фактом тромбоза и длительностью нахождения венозного катетера в вене. Вне связи с катетером тромбоз возник в первые 12 недель лечения у 12 из 20 пациентов с ОЛЛ, локализуясь преимущественно в илеофemorальном сегменте, глубоких венах ног, или венозных синусах твердой мозговой оболочки. Независимо от этапа лечения возникновение тромбозов было связано с присутствием маркеров АФС ($G=0,9$; $p=0,007$) и гетерозиготной мутацией G1691A ($G=0,9$; $p=0,02$). Отрицательная корреляционная зависимость ($G=-0,3$; $p=0,006$) между выявлением тромбоза и содержанием фибриногена в крови подтверждала возможность формирования тромботических осложнений на фоне гипо- и нормокоагуляции. Содержание Д-димеров 0,5 (0,07–1,5) мкг/мл у пациентов с ОЛЛ без тромбозов из группы сравнения ($n=30$) превышало ($p=0,001$) контроль 0,18 (0,08–0,5) мкг/мл и не отличалось ($p=0,21$; U-test) от значения данного показателя в объединенной группе пациентов ($n=54$) с тромбозами 0,5 (0,2–2,1) мкг/мл. Результат ROC-анализа по определению возможности привлечения показателя содержания Д-димеров в плазме крови в качестве предиктора

тромбоза: специфичность (Sp) 84,0% и чувствительность (Se) 49%. Построение характеристической кривой с площадью $0,61 \pm 0,05$ ($p=0,08$) позволило рассчитать диагностический порог для Д-димеров $0,7$ мкг/мл, по достижении которого половина пациентов с венозной окклюзией может быть пропущена, а ложно положительный результат (наличие тромбоза) будет сформулирован у 16% пациентов с ОЛЛ, не имеющих тромбоза. Аналогичная специфичность и низкая чувствительность были получены для показателей, отражающих активность естественных антикоагулянтов.

Отсутствие диспропорции между снижением активности про- и антикоагулянтов не позволяет сформулировать показания для антикоагулянтной профилактики тромбозов у пациентов с реальной угрозой фатальных кровоизлияний. Сдержанное отношение к гемостатической терапии с учетом терапевтического порога, по достижении которого повышается риск венозной окклюзии, представляет один из физиологически важных способов профилактики тромбоза в данной ситуации. Не менее важное значение приобретает контроль за наличием обратного тока крови и состоянием венозного катетера. В качестве профилактики тромбозов особое значение приобретают мероприятия по профилактике гиподинамии.

Таким образом, венозные тромбозы различной локализации выявлены в $5,8 \pm 0,8\%$ среди 928 пациентов с ОЛЛ (в возрасте от 1 до 18 лет – $4,2 \pm 0,7\%$, в возрасте 18–29 лет в $29,0 \pm 5,6\%$ случаев). Тромбоз на фоне гипо-, нормо- и гиперкоагуляционных изменений зарегистрирован на любом этапе протокольного лечения. Рутинные показатели свертывания крови, включая содержание Д-димеров, не позволяют выявить пациентов, с прогнозом по развитию тромбозов. Выявление пациентов с тромбозом должно базироваться в первую очередь на регистрации клинических признаков затруднения венозного оттока. Для верификации тромбоза обязательны инструментальные методы исследования, в частности – ультразвуковое диагностическое исследование, как метод выбора при диагностике данной патологии. Известные факторы риска в различном сочетании (венозный катетер, гиподинамия, носительство мутации G20210A гена протромбина и мутации G1691A гена FV Leiden, лабораторные маркеры антифосфолипидного синдрома, присутствие волчаночного антикоагулянта) способствуют возникновению тромбоза на фоне химиотерапии с использованием препаратов аспарагиназы и глюкокортикостероидов у пациентов с лимфобластной лейкемией.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Raetz EA, Salzer WL. (2010) Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, vol. 32, no 7, pp. 554–563.
2. Payne JH, Vora AJ. (2007) Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, vol. 138, no 4, pp. 430–439.

3. Athale UH, Siciliano SA, Cr... lymphoblastic leukaemia treat... risk stratification of disease. *B...*
4. Tuckuviene R, Ranta S, Alber... children with acute lymphoblastic leukemia (NOPHO) study. *J T...*
5. Caruso V, Iacoviello L, Di Cas... lymphoblastic leukemia: a... patients. *Blood*, vol. 108, pp. 2...
6. Mitchell L, Lambers M, Fleg... increased risk for thromboem... multicenter cohort study. *Blo...*
7. Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleis... lymphoblastic leukemia (BFI... *Blood*, vol. 101, no 7, pp. 2529...
8. Mizrahi T, Leclerc JM, David M... Acute Lymphoblastic Leukem... vol. 37, no 5, pp. e328–332.
9. Mitchell L, Andrew M, Hanna K... in prevention of thrombosis... leukemia. Results of the PAAR...
10. Appel IM, Hop WC, van Ke... coagulation and fibrinolysis... 100 (2), pp. 330–337.
11. Andrew M., Vegh P., Johnston... *Blood*, vol. 80 (8), pp. 1998–20...
12. Toulon P., Berruyer M., Brion... in paediatric populations. *Th...*

Получено/Received: 03.08.2017
Контакты/Contacts: dmitrievhaematol@

3. Athale UH, Siciliano SA, Crowther M. (2005) 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*, vol. 129, pp. 803–814.
4. Tuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK. (2016) Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. *J Thromb Haemost*, vol. 14, no 3, pp. 485–494.
5. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A. (2006) Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*, vol. 108, pp. 2216–2229.
6. Mitchell L, Lambers M, Flege S. (2010) Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*, vol. 115, no 24, pp. 4999–5012.
7. Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleischhack G. (2003) Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood*, vol. 101, no 7, pp. 2529–2538.
8. Mizrahi T, Leclerc JM, David M. (2015) ABO Group as a Thrombotic Risk Factor in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Study of 523 Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*, vol. 37, no 5, pp. e328–332.
9. Mitchell L, Andrew M, Hanna K. (2003) Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving L-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost*, vol. 90, no 2, pp. 235–248.
10. Appel IM, Hop WC, van Kessel-Bakvis C. (2008) L-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost*, vol. 100 (2), pp. 330–337.
11. Andrew M., Vegh P., Johnston M. (1992) Maturation of the Hemostatic System During Childhood. *Blood*, vol. 80 (8), pp. 1998–2005.
12. Toulon P, Berruyer M., Brionne-Francois M. (2016) Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. *Thrombosis and haemostasis*, vol. 116 (1), pp. 9–15.

Поступила/Received: 03.08.2017

Контакты/Contacts: dmitrievhaematol@mail.ru