

Дмитриев В.В., Липай Н.В., Петина О.В., Борисевич М.В., Дмитриев Е.В.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Dmitriev V., Lipay N., Petina O., Borisevich M., Dmitriev E.
Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Влияние аспарагиназы на свертывание крови у детей с острым лимфобластным лейкозом

Asparaginase influence on blood coagulation in children with acute lymphoblastic leukemia

Резюме

Изучено влияние 1000 МЕ/м² пегилированной аспарагиназы Medac Oncaspar (n=17), coli L-аспарагиназы Medac в дозе 5000 МЕ/м² (n=16) и 10 000 МЕ/м² L-asp. coli (n=26) на свертывание крови в динамике лечения детей с острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 1,5 до 18 лет (медиана 8,5 года) на этапе индукции и консолидации I протокола ОЛЛ МБ-2008.

Не выявлено диссонанса в направленности изменений показателей, отражающих избыток прокоагулянтов на фоне дефицита естественных антикоагулянтов, у пациентов, получивших 3 инъекции Oncaspar 1000 МЕ/м² или 3 инъекции L-аспарагиназы в дозе 10 000 МЕ/м². Среди пациентов, получавших 6 инъекций L-аспарагиназы в дозе 5000 МЕ/м², активность протеина С 80,0 (76,0–103,0)% и антитромбина III 85,0 (76,0–103,0)% превалировали над активностью факторов протромбинового комплекса 75,0 (69,0–79,0)%, в отличие от протеина S, активность которого 49,0 (35,0–66,0)% на протяжении с 51-го по 78-й дни была ниже. Проведенные исследования не позволяют сформулировать показания для профилактического введения антикоагулянтов с целью предотвращения тромбозов у детей в возрасте до 18 лет, имеющих потенциальную угрозу кровотечения на фоне гипокоагуляционных нарушений. В данной ситуации сдержанное отношение к заместительной гемостатической терапии представляет наиболее безопасный и физиологичный способ профилактики тромбозов.

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

Abstract

The effect of 1000 IU/m² pegelirovannoy asparaginase Medac Oncaspar (n=17), coli L-asparaginazy Medac dose 5000 IU/m² (n=16) and 10.000 IU/m² L-asp. coli (n=26) at various coagulation proteins, including prothrombin, factors V, VII, VIII, IX, X, XI, fibrinogen, antithrombin, protein C, protein S, during the treatment of children with of acute lymphoblastic leukemia in children aged 1.5 to 18 years (median 8.5 years) at the stage of induction and consolidation I protocol ALL MB 2008. There was no discord in the direction of change indicators that reflect current procoagulant-hut on the background of natural anticoagulants deficiency in patients who received 3 injections Oncaspar 1000 IU/m², or 3 injections of L-asparaginase in a dose of 10.000 IU/m². Among patients who received 6 injections of L-asparaginase in a dose of 5000 IU/m², protein C activity 80.0 (76.0–103.0)%

and antithrombin III 85.0 (76.0–103.0)% prevailed over prothrombin activity 75.0 (69.0–79.0)%, in contrast to protein S, the activity of which 49.0 (35.0–66.0)% for 51 to 78 days was lower. The studies do not allow us to formulate indications for prophylactic administration of anticoagulants to prevent thrombosis in children under the age of 18 years, with the potential threat of bleeding against the backdrop hypocoagulation violations. In this situation, a reserved attitude to the replacement hemostatic therapy is the safest and most physiologic method of preventing thrombosis.

Keywords: children, acute lymphoblastic leukemia, L-asparaginase, blood coagulation, thrombosis, bleeding.

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – наиболее распространенное злокачественное новообразование, на долю которого у детей приходится до 30% всех злокачественных опухолей и до 75% гемобластозов [1, 2]. Переход на протокольное лечение с учетом типа заболевания, группы риска, снижение токсичности химиотерапии и профилактики осложнений сопроводительного лечения способствовали повышению общей пятилетней выживаемости до 85%, а для пациентов из группы низкого риска повышению пятилетней бессобытийной выживаемости до 93%. [1, 3]. Одним из резервов улучшения результатов сопроводительного лечения является рациональный подход к коррекции нарушений свертывания крови, связанных с применением L-аспарагиназы. Ассоциированные с введением аспарагиназы гипофибриногенемия, гипопротромбинемия [4] и тромбоцитопения в сочетании со снижением содержания (активности) протеина С, протеина S, антитромбина III [5] способствуют как геморрагическим осложнениям [7], так и тромбозам [8]. Профилактика тромбозов гепарином, низкомолекулярными гепаринами [9], варфарином [10], новыми прямыми ингибиторами фактора IIa [11], концентратами антитромбина III [12] требует взвешенного отношения к оценке изменений свертывания крови в динамике лечения с использованием аспарагиназы. Несмотря на обилие публикаций, посвященных влиянию аспарагиназы на свертывание крови и давность изучаемого вопроса [7, 13, 14], сравнительного анализа, основанного на рандомизированном распределении пациентов, сопоставимых по возрасту и группам риска, в динамике лечения с использованием различных доз и форм аспарагиназы (*Escherichia coli* asparaginase и ковалентно конъюгированная аспарагиназа с монометоксиполиэтиленгликолем – pegaspargase Oncaspar), в публикациях нет.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменения свертывания крови под влиянием различных доз и режимов введения аспарагиназы (coli asparaginase) у детей с острым лимфобластным лейкозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2008–2013 гг. обследовано 100 детей (медиана 8,5 года) стандартной (не леченным острым лимфобластным лейкозом) в процессе лечения по протоколу ALL-BFM-90 ремиссии с 1-го по 36-й дни лечения. Группы A, B, и C. Группа A – 19 детей, получивших введение даунорубина (DRB) на фоне введения даунорубина (DRB+) и однократного введения 1000 ME/m² пегилированной аспарагиназы (Hamburg/Germany). Группа C – 9 детей (DRB-), не получивших однократного введения аспарагиназы (Oncaspar+) на фоне введения даунорубина (DRB+) согласно протоколу получали дексаметазон с 1-го по 36-й дни. С 43-го по 84-й дни лечения были повторно рандомизированы в группу B или C. Группа B – 17 детей, получивших введение 1000 ME/m² пегилированной аспарагиназы (Hamburg/Germany) с 43-го по 84-й дни (группа D) – 17 детей; 6 детей получивших введение Medas (L-aspar. coli) производства Medas (L-aspar. coli) с 44, 51, 58, 65, 72 и 79-й дни в дозе 10 000 ME/m² L-aspar. coli (группа E). Группы A, B, C, D, E составили 35 здоровых детей аналогичных по возрасту, не имевших осложнения химиотерапии, не получивших системный воспалительный ответ на введение препаратов, не получивших трансфузию препаратов крови. Результаты исследования исключены.

Кровь в объеме 3 мл набирали без наложения жгута, стабилизировали в соотношении 9:1 софорецеллюлозой, центрифугировали при ускорении 1000g, плазму богатой тромбоцитами плазму в отдельной пробирке дополнительного титрования в течение 10 мин для приготовления стандартной смеси, использовавшейся для исследования. Исследование включало: регистрацию турбидиметрических показателей (активированного времени – АПТВ, протромбинового времени – ТВ), содержания фибриногена автоматическими коагулометрами Instrumentation Laboratory (IL) с использованием реагентов фирмы IL. Количественный анализ латекса с адсорбированными антителами определяли содержание Д-димеров Instrumentation Laboratory (IL). Содержание фибриногена, входящих в диагностический набор антитромбина III, протеиназы, определяли реакцию на присутствие рибонуклеазы (РКМФ) с использованием реагентов Stago. По тесту агглютинации

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2008–2013 гг. обследовано 59 детей в возрасте от 1,5 до 17 лет (медиана 8,5 года) стандартной и промежуточной групп риска с ранее не леченным острым лимфобластным лейкозом, не имевших осложнений в процессе лечения по протоколу ОЛЛ-МБ-2008. На этапе индукции ремиссии с 1-го по 36-й дни лечения пациенты рандомизированы на группы А, В, и С. Группа А – 19 детей, не получавших аспарагиназу на фоне введения даунорубицина (DRB+). Группа В – 29 детей, получивших даунорубицин (DRB+) и однократное введение на 3-й день лечения 1000 МЕ/м² пегилированной аспарагиназы Medac Oncaspar (mbH, Hamburg/Germany). Группа С – 9 детей, не получивших даунорубицин (DRB-), но получивших однократное введение 1000 МЕ/м² пегилированной аспарагиназы (Oncaspar+) на 3-й день протокола. Все пациенты согласно протоколу получали дексаметазон до 6 мг/м² и винкристин с 8-го по 36-й дни. С 43-го по 84-й дни лечения (консолидация 1) пациенты были повторно рандомизированы на 3 группы: 3 инъекции по 1000 МЕ/м² пегилированной аспарагиназы Oncaspar, выполненных на 44, 58, 72-й дни (группа D) – 17 детей; 6 введений Escherichia coli L-аспарагиназы Medac (L-aspar. coli) производства (mbH, Wedel/Germany), выполненных на 44, 51, 58, 65, 72 и 79-й дни в дозе 5000 МЕ/м² (группа E) – 16 детей и 10 000 МЕ/м² L-aspar. coli (группа H) – 26 детей. Контрольную группу составили 35 здоровых детей аналогичного возраста. Данные пациентов, имевших осложнения химиотерапии, сопроводительного лечения, включая системный воспалительный ответ на инфекцию, а также получивших трансфузию препаратов и компонентов крови, из анализа были исключены.

Кровь 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 мин для получения богатой тромбоцитами плазмы, после чего тромбоцитарную плазму в отдельной пробирке дополнительно центрифугировали при 2000 g в течение 10 мин для приготовления бедной (бестромбоцитарной) плазмы, использовавшейся для исследования. Исследование свертывания включало: регистрацию турбидиметрическим методом хронометрических показателей (активированного парциального тромбопластического времени – АПТВ, протромбинового времени – ПВ, тромбинового времени – ТВ), содержания 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 Instrumentation Laboratory (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 Instrumentation Laboratory. 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, активности используемых реагентов. По результату определения протромбинового времени с учетом чувствительности реагента анализатор автоматически рассчитывал активность факторов протромбинового комплекса и международное нормализованное отношение (INR). За величину показателей гемостаза, отражающих возрастную норму, использовали результаты наблюдений, представленные в публикациях Andreu M. et al., 1992 [15], и Toulon P. et al., 2016 [16].

Статистический анализ данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 6.0). Количественные показатели описательной статистики представлены как медиана (10–90-й процентиля). Достоверность различия показателей в сравниваемых группах оценивали по критерию Mann – Whitney Test (U), а для попарно связанных вариант по парному критерию Вилкоксона (T). Значимыми признали различия для $p < 0,017$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед началом протокольного лечения (1-й день) у пациентов групп рандомизации А, В и С большинство хронометрических показателей не отличались между собой, а также от соответствующих значений у детей контрольной группы. Стандартизованные значения активированного парциального тромбопластинового, протромбинового и тромбинового времени, выраженные в виде отношения (R) величины временного показателя пациента к величине соответствующего показателя в контроле, наряду с международным нормализованным отношением (INR), находились в диапазоне 0,8–1,2. Концентрация фибриногена крови изменялась от 1,8 г/л до 7,3 г/л, а содержание Д-димеров от 0,13 до 1,3 мкг/мл. Тест на присутствие растворимых комплексов мономеров фибрина у всех был отрицателен. Активность антитромбина III 116 (98–132)% протеина С 114 (92–132)% и протеина S 89 (53–132)% у пациентов в группе рандомизации А не отличались от значений соответствующих показателей пациентов групп рандомизации В и С.

Наиболее значимые изменения свертывания по сравнению с исходным состоянием выявлены с 8-го по 15-й дни индукции ремиссии (рис. 1). У пациентов, не получавших пегилированной формы L-аспарагиназы (группа А), к 15-му дню зарегистрировано снижение ($p=0,006$) по сравнению с исходным содержанием фибриногена до 2,0 (1,7–2,5) г/л, ПДФ ($p=0,02$) до 5,0 (5,0–15,0) мкг/мл и Д-димеров ($p=0,04$) до 0,35 (0,25–0,8) мкг/мл. Активность антитромбина III возросла ($p=0,001$) до 131,0 (104,0–137,0)%, протеина С ($p=0,001$) до 175,0 (130,0–199,0)% и протеина 5

($p=0,04$) до 125,0 (94,0–144,0) % мг/л , так и с контролем. У пациентов с однократным введением пегилири-
1000 МЕ/ м^2 (группа В), показатели свертываемости к 15-му дню гипокоагуля-
Зарегистрировано по сравнению с группой А ($p=0,025$) активности факторов
52,0–94,0) % на фоне снижения факторов свертывания, а также по сравнению с со-
ентов группы А ($p=0,001$). У отдель-
ность факторов протромбина (ФТ) и
менно со снижением концентрации фак-
торов – $45,0 \times 10^9/\text{л}$. Присутствие фактора
6,8 (4,9–10,0) мкг/мл было таким же, как и
астагриназу. Активность антитромбина
протеина С 87,0 (68,0–108,0) % ($p=0,001$)
была ниже, чем у пациентов группы А. Отрица-
тельный тест на присутствие фактора
ограниченной недостаточности и гиперкоагу-
лопатию потребления в результате нарушения
системного свертывания крови. Для коррек-
ции, коррекция препаратами факторов
различия между соответствующими па-
циентов групп В (oncospart; DR

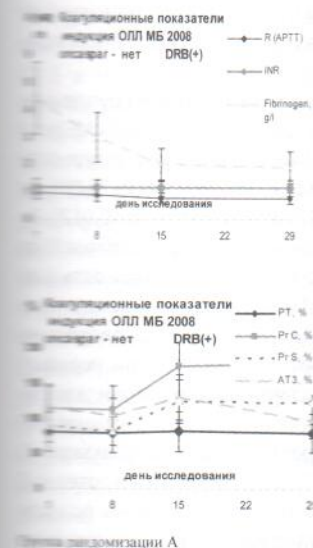


Рис. 1. Изменение показателей свертываемости крови при использовании различных форм препарата (±95%-й доверительный интервал)

($p=0,04$) до 125,0 (94,0–144,0)% как по сравнению с исходным состоянием, так и с контролем. У пациентов, получивших на 3-й день протокола однократное введение пегилированной формы L-аспарагиназы в дозе 1000 МЕ/м² (группа В), показатели свертывания крови характеризовались к 15-му дню гипокоагуляционной направленностью изменений. Зарегистрировано по сравнению с исходным значением снижение ($p=0,025$) активности факторов протромбинового комплекса до 72,0 (52,0–94,0)% на фоне снижения фибриногена ($p=0,015$) до 1,1 (0,6–1,4) г/л, а также по сравнению с соответствующими показателями у пациентов группы А ($p=0,001$). У отдельных пациентов минимальная активность факторов протромбинового комплекса достигала 48% одновременно со снижением концентрации фибриногена до 0,5 г/л и тромбоцитов – $45,0 \times 10^9$ /л. Присутствие Д-димеров 0,4 (0,12–1,0) мкг/мл и ПДФ 6,8 (4,9–10,0) мкг/мл было таким же, как и у пациентов, не получавших аспарагиназу. Активность антитромбина III 83,0 (60,0–144,0)% ($p=0,007$), протеина С 87,0 (68,0–108,0)% ($p=0,03$) и протеина S 76,0 (58,0–105,0)% ($p=0,001$) была ниже, чем у пациентов, не получавших аспарагиназу. Стрикатный тест на присутствие РКМФ, отсутствие клиники полиорганной недостаточности и геморрагического синдрома исключали коагулопатию потребления вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [17]. Геморрагических осложнений не было, коррекцию препаратами крови не проводили. Существенной разницы между соответствующими показателями свертывания у пациентов групп В (oncospar+; DRB+) и С (oncospar+; DRB-) с 8-го по 15-й

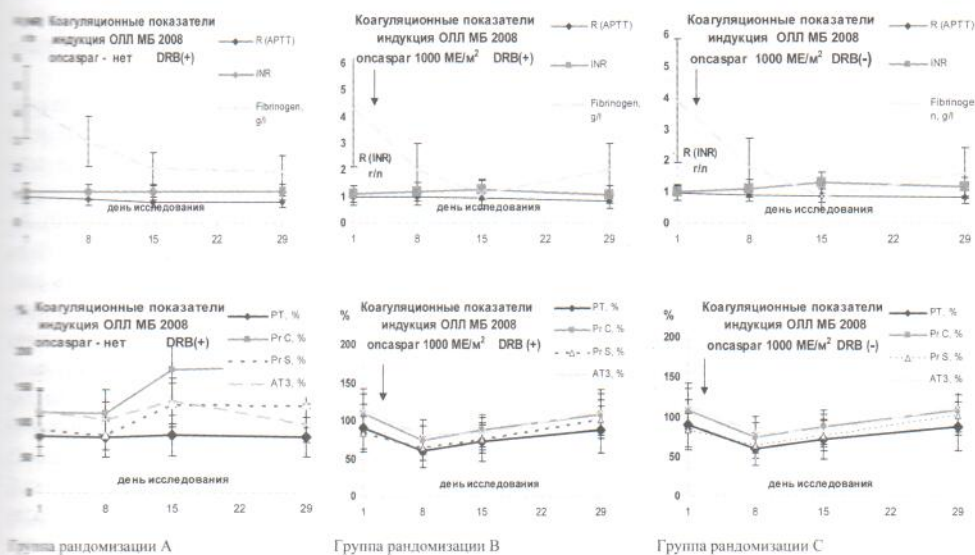


Рис. 1. Изменение показателей свертывания крови на этапе индукции ремиссии при использовании различных форм аспарагиназы
Медиана ($\pm 95\%$ -й доверительный интервал)

дни не выявлено. Содержание тромбоцитов у пациентов группы А $90,0 (50,0-242,0) \times 10^9/\text{л}$, группы В $113,0 (45,0-218,0) \times 10^9/\text{л}$ и группы С $62,0 (37,0-220,0) \times 10^9/\text{л}$ было одинаковым. К 29-му дню подавляющее большинство коагуляционных показателей у детей групп А, В и С не отличались между собой и приближались к величинам контроля.

После повторной рандомизации перед началом фазы интенсификации на 43-й день лечения в трех вновь сформированных группах межгруппового различия показателей свертывания крови не было. Большинство значений коагуляционных показателей в группах D, E и H было таким же, как у детей контрольной группы. Активность факторов протромбинового комплекса, независимо от группы повторной рандомизации, изменялась от 75% до 110%, а содержание фибриногена от 3,8 до 5,6 г/л. В каждой из трех групп медиана активности антитромбина III, протеина С и протеина S составляла от 90% до 130%.

Наиболее выраженные изменения коагуляционных показателей зарегистрированы с 57-го по 64-й дни лечения. После 2 инъекций *coli* L-аспарагиназы в дозе $5000 \text{ ME}/\text{м}^2$, выполненных за 2 недели с краткостью 1 введение в 7 дней (группа рандомизации E), на 57-й день лечения активность антитромбина III $85,0 (76,0-103,0)\%$ была меньше ($p=0,03$), чем на 43-й день $118,0 (98,0-141,0)\%$, и не отличалась от контроля $93,0 (89,0-101,0)\%$. Активность протеина С $80,0 (76,0-103,0)\%$ была меньше ($p=0,045$) контроля $102,0 (89,0-110,0)\%$. Зарегистрировано снижение активности протеина S до $49,0 (35,0-66,0)\%$ по сравнению с исходным ($p=0,0012$) значением $106,0 (53,0-145,0)\%$ и контролем ($p=0,0015$) $102,0 (89,0-110,0)\%$. На фоне продолжения введения L-аспарагиназы в выбранном режиме снижение активности протеина S до уровня менее 60% регистрировали с 57-го до 78-го дня. Активность факторов протромбинового комплекса составила $73,0 (59,0-87,0)\%$. Наименьшее содержание фибриногена $1,7 (1,2-2,0) \text{ г/л}$ в целом по группе было зарегистрировано на 71-й день лечения (рис. 2).

Курсовое введение *coli* L-аспарагиназы, выполненное в группе рандомизации H с краткостью 1 введение в 7 дней в дозе $10\,000 \text{ ME}/\text{м}^2$, с 50-го дня лечения сопровождалось сочетанным снижением активности протеина S до $65,0 (55,0-65,0)\%$ и протеина С до $58,0 (49,0-73,0)\%$ по сравнению с исходным значением ($p=0,007$) и контролем ($p=0,012$). Зарегистрировано к 57-му дню снижение активности антитромбина III до $62,0 (56,0-64,0)\%$ по сравнению ($p=0,015$) с контролем. Активность факторов протромбинового комплекса $68,0 (60,0-79,0)\%$ была также снижена ($p=0,015$) по сравнению с контролем $81,0 (76,0-83,0)\%$. Содержание фибриногена в крови $2,0 (1,5-2,5) \text{ г/л}$ не выходило за пределы нормы.

Аналогичная динамика показателей свертывания крови зарегистрирована к 64-му дню через 1 неделю после второй внутримышечной инъекции $1000 \text{ ME}/\text{м}^2$ аспарагиназы Oncaspar в группе рандомизации D. Активность антитромбина III на 64-й день $71,0 (51,0-78,0)\%$, протеина С $63,0 (57,0-66,0)\%$ и протеина S $51,0 (49,0-57,0)\%$ была снижена по сравнению с контрольными значениями. Параллельно со снижением антикоагулянтов зарегистрировано снижение (по сравнению с контролем $p=0,03$) активности факторов протромбинового комплекса до $66,0 (58,0-73,0)\%$ и фибриногена ($p=0,035$) до $1,8 (1,05-2,1) \text{ г/л}$.

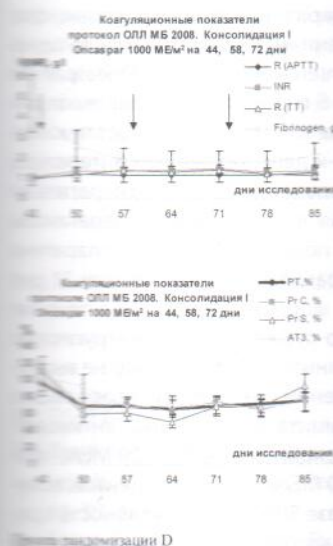


Рис. 2. Изменение показателей свертывания крови у детей с острым лимфобластным лейкозом в различных формах аспарагиназы. Медиана ($\pm 95\%$ -й доверительный интервал)

Курсовое применение различных форм аспарагиназы на этапе консолидации не выявило различий для большинства зарегистрированных на всех фазах лечения изменений показателей свертывания крови. Динамика изменений показателей свертывания крови, зарегистрированного в течение протокола, не всегда отражала изменения у каждого конкретного ребенка. Минимальная активность факторов протромбинового комплекса и уровня фибриногена $0,5 \text{ г/л}$ и $1,2 \text{ г/л}$ регистрируемой аспарагиназой были достигнуты на 71-й день лечения в группе, получавшей дозу $5000 \text{ ME}/\text{м}^2$ (6 инъекций в 7 дней) в группе рандомизации E. Снижение активности факторов протромбинового комплекса и фибриногена были зарегистрированы на 57-й день лечения.

Аспарагиназа, кроме деплеции, способствует гидролизу глютаминовых функционально активных факторов свертывания крови.

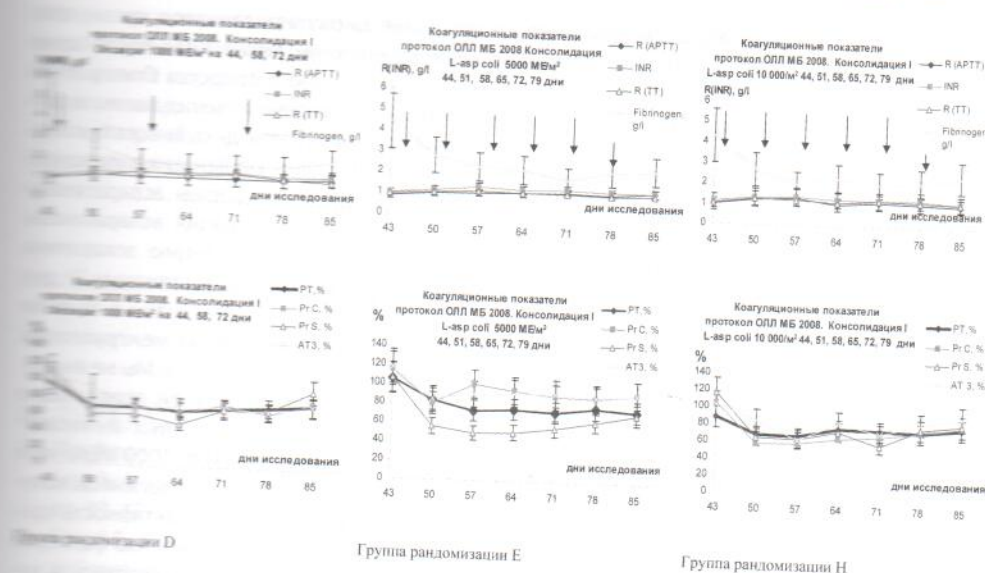


Рис. 2. Изменение показателей свертывания крови на этапе консолидации I при использовании различных форм аспарагиназы (медиана ($\pm 95\%$ -й доверительный интервал))

Курсовое применение различных форм аспарагиназы на 6-недельном этапе консолидации не выявило существенных межгрупповых различий для большинства коагуляционных показателей, зарегистрированных на всех фиксированных днях исследования. Динамика изменения показателей в целом по каждой из анализируемой групп была неравномерной и неодновременной. Поэтому медиана показателя, зарегистрированного в целом по группе на фиксированный день протокола, не всегда отражала глубину гипокоагуляционных изменений у каждого конкретного пациента. Так, у отдельных пациентов минимальная активность факторов протромбинового комплекса 25% и уровня фибриногена 0,5 г/л на фоне курсового введения 1000 ME/м² пегилированной аспарагиназы (3 инъекции в группе рандомизации D) были достигнуты на 71-й день, а при введении L-аспарагиназы col в дозе 5000 ME/м² (6 инъекций в группе рандомизации C) и 10 000 ME/м² (6 инъекций в группе рандомизации E) минимальная активность факторов протромбинового комплекса 32% и уровень фибриногена 0,6 г/л были зарегистрированы на 57–64-й и 64–71-й дни лечения соответственно.

Аспарагиназа, кроме деплеции аспарагина, так же как и аспарагин, способствует гидролизу глутамина [18], необходимого для синтеза функционально активных факторов свертывания. Нарушение синтеза факторов свертывания крови de novo и биологическая деградация

факторов свертывания крови, ранее циркулировавших в крови, способствуют гипокоагуляционным изменениям. Через 120 ч после однократного введения 1000 МЕ/м² лекарственного средства Oncaspar мы зарегистрировали у всех пациентов на 8-й день лечения гипокоагуляционный эффект, достигший максимума к 15-му дню, и восстановление коагуляционного потенциала на 29-й день. По данным литературы после однократного введения пегелированной формы аспарагиназы Oncaspar в дозе 2500 МЕ/м² пороговая концентрация аспарагиназы 0,03 МЕ/мл плазмы, обеспечивающая полную деплецию аспарагина (<1 мМ/л), в половине наблюдений сохранялась на протяжении 21 дня [18]. Курсовое применение различных форм аспарагиназы в течение 6-недельной консолидации не выявило существенных межгрупповых различий для большинства коагуляционных показателей. Мы не выявили диссонанса в направленности изменений показателей, отражающих избыток прокоагулянтов на фоне дефицита естественных антикоагулянтов, у пациентов получивших 3 инъекции Oncaspar 1000 МЕ/м² или 3 инъекции L-аспарагиназы в дозе 10000 МЕ/м². Среди пациентов, получивших 6 инъекций L-аспарагиназы в дозе 5000 МЕ/м², активность протеина С и антитромбина III превалировала над активностью факторов протромбинового комплекса, в отличие от протеина S, активность которого на протяжении с 51-го по 78-й дни была ниже. Вероятно, возникновение тромбозов после применения L-аспарагиназы обусловлено не только известными факторами риска (венозный катетер, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, гиподинамия [8, 9, 12]), но и индивидуальными особенностями организма пациентов, связанными со способностью «включать» аспарагин, глютамин и глютаминовую кислоту в метаболические процессы синтеза витамин К-зависимых антикоагулянтов и факторов протромбинового комплекса, синтеза фибриногена и антитромбина III. Снижение активности естественных антикоагулянтов параллельно снижению активности прокоагулянтов под влиянием различных форм аспарагиназы у детей с ОЛЛ косвенно указывает на сохранение баланса в системе свертывания крови. Сравнение трех различных вариантов дозирования не выявило режима применения и форму аспарагиназы, способствующие в большей или меньшей степени ускоренному тромбообразованию у детей в возрасте от 1,5 до 17 лет. Проведенные исследования не позволяют сформулировать показания для профилактического введения антикоагулянтов с целью предотвращения тромбозов у детей данной возрастной группы, имеющих потенциальную угрозу кровотечения на фоне гипокоагуляционных нарушений. В данной ситуации сдержанное отношение к заместительной гемостатической терапии представляет наиболее безопасный и физиологичный способ профилактики тромбозов.

Отсутствие геморрагических осложнений при уровне фибриногена выше 0,6 г/л в сочетании с активностью факторов протромбинового комплекса более 30% определили гемостатический порог, ниже которого необходима заместительная гемостатическая терапия. Для профилактики кровотечения при снижении активности факторов протромбинового комплекса менее 30% показана подвергнутая обеззараживанию, донорская свежемороженая плазма, сбалансированная по составу про- и антикоагулянтов. Гипофибриногенемия менее 0,6 г/л

определяет показания для воздействия препаратами коагуляционного порога 0,8 г/л. Дозирование концентрат факторов свертывания, антитромбин III или протромбиноген до 1,0 г/л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zharikova L., Rumyantseva A. (2016) L-Asparaginase in the treatment of lymphoblastic leukemia. *Perinatol.* pp. 39–47.
2. Siegel R., Ward E., Brawley O. (2002) Socioeconomic and racial disparities in cancer outcomes. *CA Cancer Clin Oncol.* pp. 212–219.
3. Vora A., Goulden N., Wade R. (2008) Low-risk acute lymphoblastic leukemia: a randomised controlled trial. *Lancet.* pp. 100–105.
4. Hunault-Berger M. (2008) Chemotherapy with L-asparaginase in lymphoblastic lymphoma. *UICC.* pp. 100–105.
5. Bezeaud A., Drouet L., Leverger M. (2008) Leukemia on plasma vitamin K. *Haematology.* pp. 698.
6. Conard J., Horellou M.H., van der Pluijm G. (2008) Patients. *Br J Haematol.* vol. 5.
7. Sutor A.H., Mall V., Thomas H. (2008) Lymphoblastic leukaemia, treatment. *Br J Haematol.* pp. 201–205.
8. Nowak-Göttl U., Kenet G., Mittermayer H. (2008) Leukaemia: epidemiology, aetiology. *Haematol.* vol. 22 (1), pp. 103–105.
9. Payne Jeanette H., Vora Ajay K. (2008) *Journal of Haematology*, vol. 1.
10. Roud E. (2006) Low-dose warfarin in children with malignancy. *Haematology.* pp. 1053–1059.
11. Kuhle S. (2006) Comparison of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in lymphoblastic leukaemia treatment. *Haematology*, vol. 134, pp. 526–527.
12. Wittchell L.G., Andrew M., Hann M. (2006) Thrombotic events in children.

показывает показания для восполнения дефицита фибриногена соответствующими препаратами крови до достижения минимального гемостатического порога 0,8 г/л. Для экстренной остановки кровотечения показан концентрат факторов протромбинового комплекса, содержащий аprotромбин III или протеин С и протеин S, на фоне повышения фибриногена до 1,0 г/л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zharikova L., Rumyantseva Yu., Karachunsky A. (2015) Thromboses in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Haematology/oncology and immunopathology*, vol. 14 (3), pp. 39–47.
2. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. (2011) Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.*, vol. 61 (4), pp. 212–219.
3. Vora A., Goulden N., Wade R. (2013) Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* vol. 14 (3), pp. 199–209.
4. Hunault-Berger M. (2008) Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. *Haematologica*, vol. 93 (10), pp. 1488–1494.
5. Szezeaud A., Drouet L., Leverger G. (1986) Effect of L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia on plasma vitamin K-dependent coagulation factors and inhibitors. *J Pediatr.*, vol. 108, pp. 698.
6. Conrad J., Horellou M.H., van Dreden P (1985) Decrease in protein C in L-asparaginase-treated patients. *Br J Haematol.*, vol. 59, pp. 725–734.
7. Sutor A.H., Mall V., Thomas K.B. (1999) Bleeding and thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia, treated according to the ALL-BFM-90 protocol. *Klin Padiatr.*, vol. 211, pp. 201–205.
8. Nowak-Göttl U., Kenet G., Mitchell L.G. (2009) Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol.*, vol. 22 (1), pp. 103–114.
9. Payne Jeanette H., Vora Ajay J. (2007) Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*, vol. 138, pp. 430–445.
10. Ruud E. (2006) Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies – a randomized, controlled study. *Acta Paediatrica*, vol. 95, pp. 1053–1059.
11. Kuhle S. (2006) Comparison of the anticoagulant effect of a direct thrombin inhibitor and a low molecular weight heparin in an acquired antithrombin deficiency in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with L-asparaginase: an in vitro study. *British Journal of Haematology*, vol. 134, pp. 526–531.
12. Mitchell L.G., Andrew M., Hanna K. (2003) 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. *Cancer*, vol. 97, pp. 508–516.
13. Astwood E., Vora A. (2011) Personal practice: How we manage the risk of bleeding and thrombosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*, vol. 152, pp. 505–511.
 14. Mitchell L.G., Sutor A.H., Andrew M. (1995) Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia: coagulopathy induced by disease and treatment. *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 21, pp. 390–401.
 15. Andrew M., Vegh P., Johnston M. (1992) Maturation of the Hemostatic System During Childhood. *Blood*, vol. 80 (8), pp. 1998–2005.
 16. Toulon P., Berruyer M., Brionne-François M. (2016) Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. *Thrombosis and haemostasis*, vol. 116 (1), pp. 9–15.
 17. Ashish Dixit (2007) Disseminated Intravascular Coagulation in Acute Leukemia at Presentation and During Induction Therapy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 13 (3), pp. 292–298.
 18. Cory J.G., Cory A.H. (2006) Critical roles of glutamine as nitrogen donors in purine and pyrimidine nucleotide synthesis: asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *In Vivo*, vol. 20, pp. 587–590.
 19. Dinndorf P., Gootenberg J., Cohen M. (2007) FDA Drug Approval Summary: Pegaspargase (Oncaspar[®]) for the First-Line Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *The Oncologist*, vol. 12, pp. 991–998. Available at: www.theoncologist.com.

Поступила/Received: 03.08.2017

Контакты/Contacts: dmitrievhaematol@mail.ru

ISSN 616.71-006.3.04-031-08-053.2

Киселёв Л.П.

Республиканский научно-практический центр гематологии, Минск, Беларусь

Kisilev L.

Belarusian Research Center for Hematology

Антиангиогенная терапия при рецидиве форм саркомы Юинга детского возраста

Anti-angiogenic therapy in relapse of Ewing's sarcoma of childhood

Резюме

До 60–70% пациентов с локальной (ЛО) саркомой Юинга (СЮ) излечивается на сегодняшний день. Однако ввиду отсутствия к современным схемам стандартной терапии, эффективность лечения таких пациентов возможно повысить. В исследовании с участием 100 пациентов с рецидивом СЮ применялся препарат TPI2 (ингибитор путей тканевого фактора роста (VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли). В результате была интенсификация терапии. Основанием для интенсификации на основании уровня маркера АГ в сыворотке крови у детей детского возраста с локализованной саркомой Юинга. Для исследования включены в исследование. Для детей с рецидивом СЮ не были определены маркеры АГ, и при необходимости была интенсифицирована терапия. В результате были констатированы лучшие результаты в группе с рецидивом СЮ (64,8%, $p < 0,05$) и КЧР (13,8% vs 10,0%). В исследовании не применялась (конечно, не было) персонально для случаев с рецидивом СЮ резистентностью новообразования. Для пациентов детского возраста с рецидивом СЮ.

Ключевые слова: саркома Юинга, рецидив, антиангиогенная терапия.

Abstract

About a 30–35% of patients with relapse of Ewing's sarcoma (ES) are cured on today's chemotherapy plans. Previously we have shown that the effectiveness of treatment of such patients can be improved. In the study with 100 patients with relapse of ES, the TPI2 (inhibitor of tissue factor pathways (VEGFA165/VEGFA189 in tumor tissue)) was used. As a result, there was an intensification of therapy. The basis for intensification was the level of the AG marker in the serum of children with localized Ewing's sarcoma. For the study, children with relapse of ES were included in the study. For children with relapse of ES, the AG markers were not determined, and if necessary, the therapy was intensified. As a result, the best results were noted in the group with relapse of ES (64.8%, $p < 0.05$) and CR (13.8% vs 10.0%). In the study, the therapy was not applied (of course, not personally) for cases with relapse of ES with resistance to the formation of new tumors. For patients of childhood age with relapse of ES.

Key words: Ewing's sarcoma, relapse, anti-angiogenic therapy.