

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

ANTINEOPLASTIC THERAPY COMPLICATIONS

Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой

*Г.М. Галстян, О.А. Полеводова, А.В. Баженов,
В.В. Троицкая, О.А. Гаврилина, Д.Г. Гительзон,
А.Э. Васильев, Е.Н. Паровичникова*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

Thrombotic and Hemorrhagic Complications in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia with L-Asparaginase

*GM Galstyan, OA Polevodova, AV Bazhenov,
VV Troitskaya, OA Gavrilina, DG Gitel'zon, AE Vasil'ev,
EN Parovichnikova*

National Medical Hematology Research Center, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Настоящая статья представляет собой обзор литературы, посвященный применению L-аспарагиназы (АСП) при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), с описанием 2 собственных клинических наблюдений. Лечение АСП при проведении индукции ремиссии осложнилось у пациентов венозными тромбозами и кровоизлиянием в ЦНС. В обоих случаях эти осложнения возникли на фоне сниженной плазменной активности антитромбина III (АТ), гипофибриногенемии и тромбоцитопении. Обсуждаются факторы риска возникновения тромбогеморрагических осложнений у больных ОЛЛ во время лечения АСП, роль в их развитии сочетанной терапии АСП с антрациклинами, пероральными контрацептивами, глюкокортикостероидами, наличия тромбофилии и центрального венозного катетера. Описаны возможные механизмы развития тромбозов, определены наиболее вероятные сроки их возникновения, локализация. В статье приводятся различные варианты профилактики и лечения тромбогеморрагических осложнений у больных ОЛЛ во время лечения АСП. Рекомендуется у всех больных ОЛЛ, получающих АСП, исследовать в плазме концентрацию фибриногена и активность АТ до начала лечения, на 3-й день после введения препарата и далее каждые 5–7 дней на протяжении 3 нед. после введения. Новые пероральные антикоагулянты не зависят от активности АТ в крови и могут использоваться для профилактики и лечения тромботических осложнений, связанных с АСП. Приводятся рекомендации по коррекции содержания АТ и гипофибриногенемии.

Ключевые слова: L-аспарагиназа, осложнения, тромбоз, тромбоэластография, антитромбин III, гипофибриногенемия, тромбоцитопения, новые пероральные антикоагулянты.

Получено: 16 августа 2017 г.

Принято в печать: 27 октября 2017 г.

ABSTRACT

The article provides a literature review on the use of the L-asparaginase (ASP) in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and describes two clinical cases. During the treatment with ASP as part of remission induction therapy thrombotic and hemorrhagic complications in the central nervous system were registered. In both cases these complications were associated with reduced plasma levels of antithrombin III (AT), hypofibrinogenemia and thrombocytopenia. The risk factors for thrombohemorrhagic complications in ALL patients during ASP treatment are reviewed including combined ASP + anthracycline therapy, oral contraceptives, glucocorticosteroids, thrombophilia and the presence of central venous catheter (CVC). Possible mechanisms of thrombosis as well as the timing of its occurrence and possible localisation are discussed. The article considers different strategies for prevention and treatment of thrombotic and hemorrhagic complications in ALL patients receiving ASP. In all ALL patients receiving ASP plasma levels of fibrinogen and AT should be assessed before treatment initiation, on day 3 after the injection and further every 5 to 7 days within a period of 3 weeks after the injection. Novel oral anticoagulants are not dependent on blood AT levels and may be used for prevention and treatment of thrombotic and hemorrhagic complications associated with ASP intake. Finally, recommendations for the correction of AT levels and hypofibrinogenemia are given.

Keywords: L-asparaginase, thrombosis, thromboelastography, antithrombin III, hypofibrinogenemia, thrombocytopenia, novel oral anticoagulants.

Received: August 16, 2017

Accepted: October 27, 2017

Для переписки: Геннадий Мартинович Галстян, д-р мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(916)488-50-73; e-mail: gengalst@gmail.com

Для цитирования: Галстян Г.М., Полеводова О.А., Баженов А.В. и др. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. Клиническая онкогематология. 2018;11(1):89–99.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-89-99

For correspondence: Gennadii Martinovich Galstyan, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(916)488-50-73; e-mail: gengalst@gmail.com

For citation: Galstyan GM, Polevodova OA, Bazhenov AV, et al. Thrombotic and Hemorrhagic Complications in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia with L-Asparaginase. Clinical oncohematology. 2018;11(1):89–99.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-89-99

ВВЕДЕНИЕ

Применение L-аспарагиназы (АСП) в программной терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) позволило значительно улучшить результаты лечения [1]. Препарат доступен в виде нативной АСП, получаемой из *Escherichia coli*, *Erwinia chryzanthemi* или *Serratia marscescens*. Кроме того, используется пегелированная форма нативной *E. coli* АСП (ПЭГ-АСП) [2, 3], являющаяся конъюгатом нативной АСП *E. coli* и полиэтиленгликоля (ПЭГ). Это позволяет защитить АСП от захвата ее клетками ретикулоэндотелиальной системы и способствует удлинению времени полувыведения препарата из организма [3].

Применение АСП чревато побочными эффектами, среди которых одними из наиболее частых являются тромбогеморрагические осложнения. Цель настоящей работы — представить собственные клинические наблюдения и анализ данных литературы по этой проблеме.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Больная М., 33 года, в январе 2017 г. в гематологическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ на основании данных гемограммы (гемоглобин — 121 г/л, эритроциты — $3,7 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $5,7 \times 10^9/л$, бластные клетки — 15 %, тромбоциты — $253 \times 10^9/л$), миелограммы (90 % бластных клеток), результатов цитохимического, иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярного исследований пунктата костного мозга диагностирован острый В-лимфобластный лейкоз В2-вариант с коэкспрессией CD13. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) транслокация t(9;22)(q34;q11) и вовлечение локуса гена MLL/11q23 не выявлены. С 19 января 2017 г. больной было начато лечение по протоколу «ОЛЛ-2016». Учитывая, что на 8-й день предфазы преднизолоном в дозе 60 мг/м²/сут в костном мозге сохранялось 25 % бластных клеток, последний заменен на дексаметазон (10 мг/м² с 8-го по 28-й день курса). Согласно протоколу, на 8, 15 и 22-й дни вводили даунорубин в дозе 45 мг/м² и винкристин в дозе 2 мг/сут. На 22-й день курса выполнено первое введение АСП (Medac, Германия) в дозе 10 000 МЕ/м² в виде 2-часовой инфузии.

В день введения L-аспарагиназы в гемограмме: гемоглобин — 75 г/л, эритроциты — $2,50 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $51 \times 10^9/л$, лейкоциты — $0,3 \times 10^9/л$. В коагулограмме: активированное частичное тром-

бопластиновое время (АЧТВ) — 23 с, протромбин по Квику — 74 %, фибриноген — 2,5 г/л. Введение L-аспарагиназы больная перенесла удовлетворительно, однако через сутки у нее отмечено снижение в плазме концентрации фибриногена до 1,3 г/л, активность антитромбина III (АТ) не исследовали. Для коррекции гипофибриногенемии проводили трансфузии свежзамороженной плазмы (СЗП) по 600 мл/сут, что привело к повышению плазменной концентрации фибриногена до 1,8 г/л.

Спустя 5 дней после введения АСП у больной появились головная боль, слабость, генерализованный судорожный синдром. При КТ обнаружена гематома в лобно-теменной области правой гемисферы головного мозга, подозрение на тромбоз кортикальных вен. При МРТ с контрастным усилением выявлен тромбоз верхнего сагиттального синуса. В коагулограмме: АЧТВ — 33 с, протромбин по Квику — 83 %, тромбиновое время — 21 с, фибриноген — 0,6 г/л, активность АТ — 50 %, протеина S — 14 %. В гемограмме: анемия (гемоглобин 101 г/л), лейкопения (лейкоциты $0,9 \times 10^9/л$), тромбоцитопения (тромбоциты $41 \times 10^9/л$). По данным тромбозластографии (рис. 1) — гипокоагуляция. Была начата коррекция нарушений гемостаза трансфузиями тромбоцитного концентрата (8 доз), криопреципитата (20 доз), СЗП (600 мл), инфузией концентрата АТ (Baxter, Германия) 1000 МЕ/сут в течение 3 дней.

После проведенной терапии количество тромбоцитов увеличилось до $90 \times 10^9/л$, АЧТВ составило 25 с, протромбин по Квику — 85 %, фибриноген — 2 г/л, активность АТ — 78 %, протеина S — 56 %. В тот же день была выполнена церебральная флебография, при которой выявлен тромбоз верхнего сагиттального синуса (рис. 2, А). Проведена эндоваскулярная реканализация тромбированного участка верхнего сагиттального синуса, извлечены фрагменты плотных тромботических масс (рис. 2, Б), в результате чего просвет верхнего сагиттального синуса и кровотоков в нем были восстановлены (рис. 2, В).

С целью купировать судорожный синдром проводили терапию леветирацетамом 3000 мг/сут, габапентином 900 мг/сут. На 3-й день после возникновения острого нарушения мозгового кровообращения плазменная активность АТ составляла 102 %, протеина S — 76 % и протеина S — 60 %, концентрация фибриногена — 3 г/л. Терапия АТ и компонентами крови была прекращена. Спустя еще 4 дня была выполнена контрольная МРТ, при которой подтверждена проходимость верхнего сагиттального синуса, корковых вен; интракраниальная гематома сохранялась в прежнем

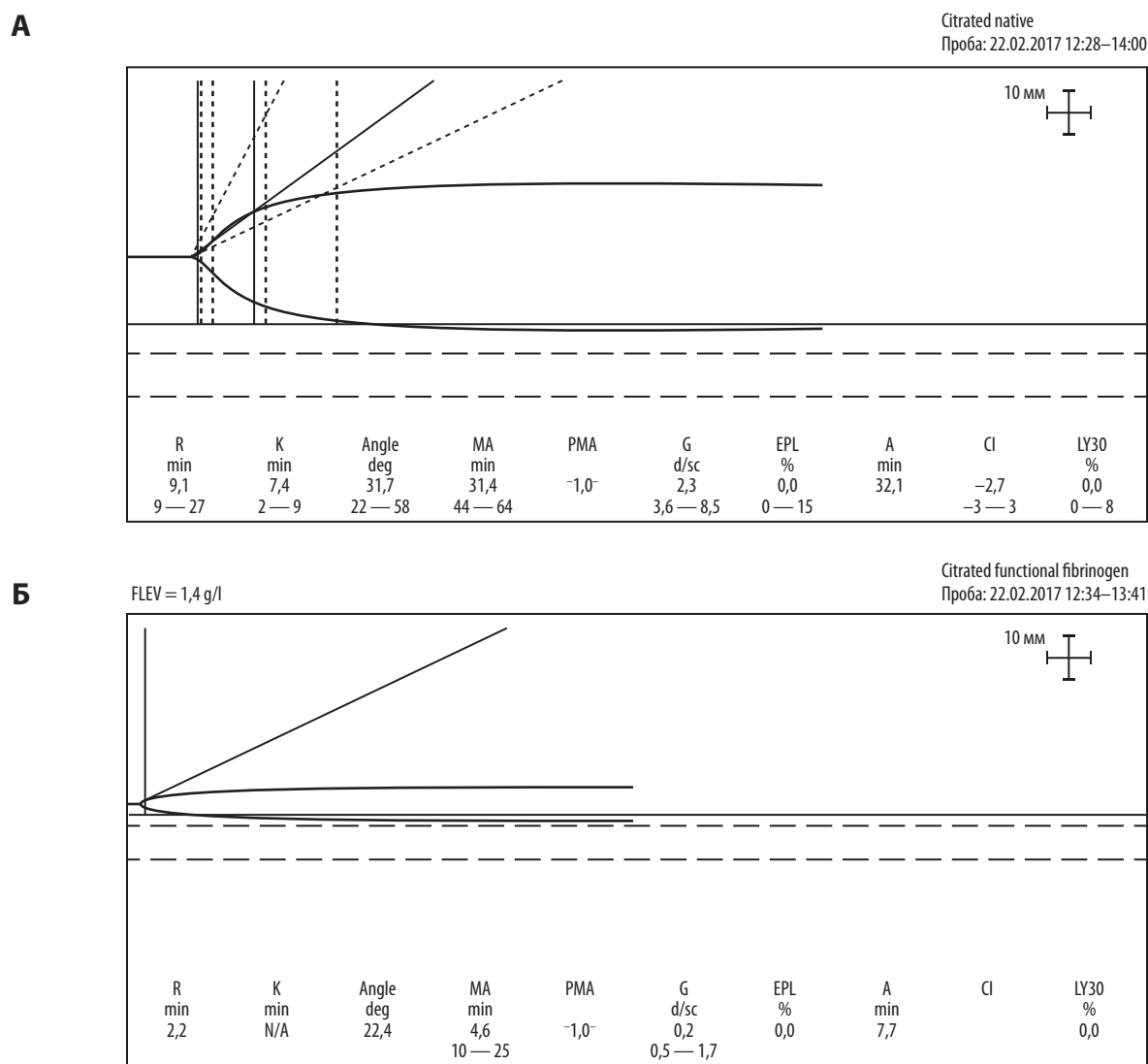


Рис. 1. Больная М., 33 года

А — тромбозаэстограмма (цитратная кровь). Уменьшение плотности сгустка крови (MA = 31,4 мм); Б — тромбозаэстограмма (функциональный фибриноген). Снижение плотности фибринового сгустка (MA = 4,6 мм)

Fig. 1. A 33-year-old female patient

A — thromboelastogram (titrated blood). Blood clot thinning (MA = 31.4 mm); Б — thromboelastogram (functional fibrinogen). Fibrin clot thinning (MA = 4.6 mm)

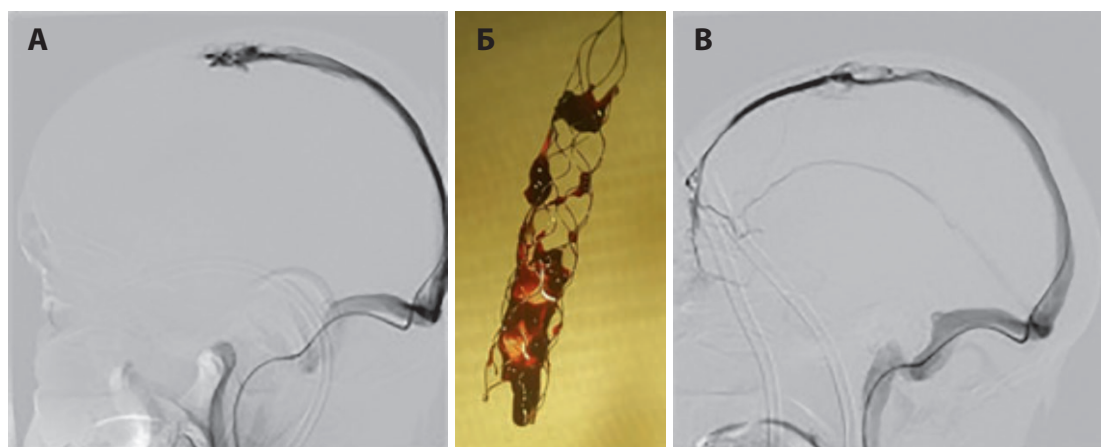


Рис. 2. Больная М., 33 года

А — контрастная рентгеновская ангиография. Отсутствие кровотока в верхнем сагитальном синусе; Б — удаленные при тромбозэкстракции сгустки крови; В — контрастная рентгеновская ангиография после тромбозэкстракции. Кровоток верхнего сагитального синуса восстановлен

Fig. 2. A 33-year-old female patient

A — contrast-enhanced angiography. Absence of blood flow in superior sagittal sinus; Б — blood clots removed by thrombectomy; В — contrast-enhanced angiography after thrombectomy. The blood flow in superior sagittal sinus is restored

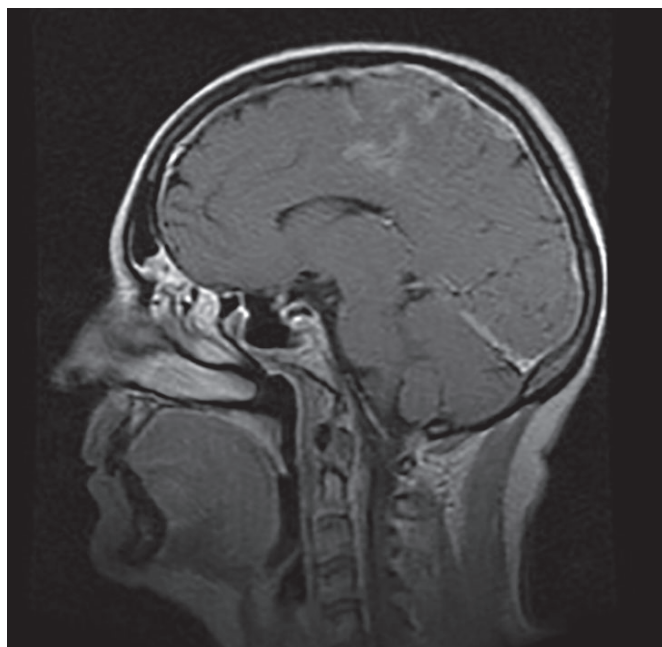


Рис. 3. Больная Б., 56 лет. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением. Определяется участок гиперинтенсивного сигнала, соответствующий картине ишемического повреждения головного мозга

Fig. 3. A 56-year-old female patient. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of brain. Hyperintense signal indicates the ischemic brain lesion

размере. Неврологического дефицита не было, рецидивов судорожного синдрома не отмечалось. Больной продолжено лечение ОЛЛ без введений АСП.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Больная Б., 56 лет. В феврале 2017 г. в гематологическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ на основании данных гемограммы (гемоглобин — 87 г/л, тромбоциты — 101×10^9 /л, лейкоциты — 21×10^9 /л, бластные клетки — 61 %), миелограммы (бластные клетки — 89 %), результатов цитохимического исследования (миелопероксидаза++ в 15 % бластных клеток, неспецифическая эстераза — слабая реакция, PAS-вещество в диффузной/диффузно-гранулярной форме, в части бластных клеток — в виде единичных глыбок), иммунофенотипического исследования костного мозга (CD45+CD34+CD117+TdT+CD38+CD99+CD13+CD15+MPO+Lysozyme+CD2+CD7+cyCD3+), стандартного цитогенетического (46,XX[20], хромосомные aberrации не выявлены), FISH-исследования (t(9;22)(q34;q11); транслокации с вовлечением локусов генов *MLL*; *PDGFRA*, *PDGFRB* и *FGFR1* не выявлены) пунктата костного мозга диагностирован острый лейкоз со смешанным фенотипом — Т-лимфоидный/миелоидный [1].

Учитывая смешанно-клеточный иммунофенотип и возраст больной, было принято решение проводить терапию по модифицированному протоколу «ОЛЛ-2009 для лиц старше 55 лет», включающему даунорубин 45 мг/м²/сут, винкристин 2 мг/сут на 8-й и 15-й дни, АСП 6000 МЕ/м²/сут на 29-й и 36-й дни, дексаметазон 6 мг/м²/сут [1]. С 6.02.2017 по 12.02.2017 — пред-

фаза преднизолоном (60 мг/м²/сут), по результатам которой в костном мозге сохранялось 25 % бластных клеток, в связи с чем преднизолон был заменен на дексаметазон (10 мг/м²/сут). С целью профилактики нейрорлейкоза выполнено 5 люмбальных пункций с введением в спинномозговой канал метотрексата, цитарабина, дексаметазона [1]. На 29-й день индукционного курса (6.03.2017) больной выполнено первое введение АСП (Medac, Германия) 10 000 МЕ/м². Перед введением АСП в гемограмме: гемоглобин — 67 г/л, эритроциты — $2,2 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 86×10^9 /л, лейкоциты — $0,6 \times 10^9$ /л. В коагулограмме: АЧТВ — 27 с, протромбин по Квику — 80 %, фибриноген — 3,6 г/л, АТ — 92 %.

На 4-й день после введения АСП у больной появились головная боль, правосторонняя гемиплегия, фокальные судороги в правой верхней конечности. В коагулограмме 10.03.2017: АЧТВ — 26 с, протромбин по Квику — 95 %, фибриноген — 3,4 г/л, активность АТ — 58 %, протеина S — 48 %, концентрация D-димера — 945 нг/мл. При КТ головного мозга были обнаружены тромбоз кортикальных вен, венозный инфаркт в области прецентральной извилины левой лобной доли; при МРТ головного мозга с контрастным усилением — ишемический очаг в левом полушарии и тромбоз корковых вен (рис. 3). Выполнена ангиография — тромбоз синусов не подтвержден, внутренние сонные артерии были полностью проходимы. Больной проводили терапию концентратом АТ (Baxter, Германия) 1000 МЕ/сут, эноксапаринном 40 мг/сут. Через 3 дня лечения отмечена регрессия неврологической симптоматики, а через 3 нед. возобновлена химиотерапия по прежней программе, но без введения АСП.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ L-АСПАРАГИНАЗОЙ

Снижение концентрации фибриногена, естественных антикоагулянтов и тромбоцитопения при лечении АСП приводят к тому, что у больных могут возникать как геморрагические, так и тромботические осложнения. Однако уменьшение содержания прокоагулянтных факторов менее опасно, чем уменьшение концентрации таких естественных антикоагулянтов, как АТ, протеин С. Геморрагические осложнения, как правило, возникают при снижении факторов более 30 % от нормального уровня. В то же время снижение уровня АТ в плазме даже ниже 60 % уже может представлять тромботическую угрозу, поэтому тромбозам при лечении АСП уделяется большее внимание. При этом у одного больного нередко могут сочетаться тромботические и геморрагические осложнения, как, например, тромбозы вен конечностей с кровоизлиянием в вещество мозга, ишемический инсульт и геморрагическое пропитывание вещества мозга на фоне тромбоцитопении, гипофибриногенемии и т. д.

Частота интракраниальных кровоизлияний при лечении АСП 1547 детей с ОЛЛ составила 0,58 % [4]. По другим данным [5], частота геморрагических осложнений была 2 %.

При лечении АСП чаще описываются тромботические осложнения. Частота клинически явных тром-

бозов при лечении АСП у больных ОЛЛ колеблется от 1 до 22 % [6–12]. В метаанализе 13 исследований, в который вошло 323 взрослых больных ОЛЛ, частота тромбозов при лечении АСП составила 5,9 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 3,5–9,2 %) [7], а в метаанализе 17 исследований, в которые было включено 1752 педиатрических больных, риск тромбозов был 5,2 % (95% ДИ 4,2–6,4 %) [5]. В исследовании NOVON-37 [13] симптоматические тромбозы развились у 24 (10 %) из 240 взрослых больных с впервые выявленным ОЛЛ. Разброс в частоте выявления тромбозов при лечении АСП объясняется различиями в дизайне исследования, режиме введения АСП, дозах, гетерогенностью когорты больных, разными препаратами АСП и т. д. Однако есть основания предполагать, что этот побочный эффект АСП встречается еще чаще.

В проспективном исследовании PARKAA [14] в отличие от предыдущих работ всех детей с ОЛЛ, получавших АСП, обследовали на наличие тромбозов с помощью венографии, МРТ или УЗИ. В результате тромбозы различной локализации были выявлены у 22 из 60 детей, т. е. в 36,7 % случаев. Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев это были «немые» тромбозы. Клиническая манифестация тромбозов отмечена лишь в 5 % случаев. Столь большая частота «немых» тромбозов объясняется тем, что хотя в $1/3$ случаев и наблюдался стеноз более 75 % просвета сосудов, он развивался постепенно. В 60 % случаев успевали появиться коллатерали, поэтому у больных не развивались отечный и болевой синдромы [14].

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ТРОМБОВ

Локализация тромбов при лечении АСП может быть различной. Тромбозы при лечении АСП возникают, как правило, в венозной системе [15]. В упомянутых ранее метаанализах V. Caruso и соавт. [5, 7] ни в одном случае при лечении АСП не наблюдалось артериальных тромбозов. У 36–86 % больных тромбы локализовались в сосудах бассейна верхней полой вены (вены шеи, верхних конечностей), причем в большинстве случаев эти тромбозы были связаны с центральным венозным катетером [10, 11, 14]. В 19 % случаев тромбы выявлялись в венах нижних конечностей [10, 16], в 2 % — в полостях сердца, 15 % всех тромботических осложнений составила тромбоэмболия легочной артерии [10].

Одним из наиболее грозных тромботических осложнений является тромбоз церебральных венозных синусов. Это осложнение составляет 4,5–19 % всех случаев тромбозов [10, 14]. В исследовании PARKAA [14] тромбоз венозных синусов ЦНС был выявлен у 1 (1,7 %) из 60 детей с ОЛЛ, получавших АСП. В исследовании GRAAL [17], в которое было включено 708 взрослых больных ОЛЛ, получавших АСП, тромбозы венозных синусов ЦНС были у 22 (3,1 %) человек, причем они чаще встречались при Т-ОЛЛ (5 %), чем при В-ОЛЛ (1,8 %). Наиболее часто выявлялись тромбозы верхнего сагиттального, поперечного, прямого синусов. В 35 % случаев тромбоз синусов был связан с внутримозговым кровоизлиянием. Клинически тромбоз церебральных синусов проявлялся головной

болью (40 %), судорогами (65 %), неврологическим дефицитом в виде парезов, параличей, парестезий, нарушения зрения (75 %) [17]. Тромбозы синусов могут не визуализироваться при КТ с контрастным усилением в 40 % случаев, поэтому МРТ является значительно более чувствительным методом диагностики [18].

СРОКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТРОМБОЗОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ L-АСПАРАГИНАЗОЙ

В большинстве исследований тромбозы при использовании АСП регистрировались в период индукционной терапии. В исследовании GRAAL [17] венозные тромбозы ЦНС наблюдались спустя 18 дней (диапазон 11–31 день) от начала лечения. К этому времени больные получали в среднем три введения АСП. В большинстве случаев тромбозы возникали в фазе индукции ремиссии [19]. V. Caruso и соавт. [7] также установили, что тромбозы при лечении АСП чаще развивались в индукционной фазе терапии (4,8 %) в сравнении с фазой консолидации или поддерживающего лечения (2 %) ($p = 0,004$). В канадском исследовании [9] все тромбозы наблюдались при проведении индукции. Только в исследовании R.F. Grace и соавт. [10] из 43 больных, у которых были тромбозы, у 8 они возникли в фазе индукции, а у 35 — на постиндукционных этапах в среднем через 3,5 мес. (диапазон 0,5–10,1 мес.) от начала лечения.

ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ ОЛЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ L-АСПАРАГИНАЗОЙ

Тромбозы при лечении АСП могут быть обусловлены характеристиками больного, проводимой химиотерапией, использованием сосудистых устройств.

Одним из существенных факторов риска во многих исследованиях называется **возраст** больных. В исследовании Dana-Farber Cancer Institute [10] с 1991 по 2008 г. было включено 548 больных ОЛЛ, получавших АСП, из них 501 ребенок и 47 взрослых. У детей тромботические осложнения встречались в 5 % случаев, в то время как у взрослых — в 34 %. Следует отметить, что чем старше был пациент, тем чаще у него выявлялись тромбозы. У детей младше 10 лет частота тромбозов составила 3 %, в то время как у пациентов старше 30 лет — 32 % ($p < 0,01$) [10]. В целом при лечении АСП тромбозы наблюдались в 17 % случаев у детей и в 47 % — у взрослых ($p = 0,07$) [10].

При многофакторном анализе только возраст был значимым предиктором тромботических осложнений [10]. В исследовании GRAAL-2003 [20] тромбоэмболические осложнения встречались у 5 (2,9 %) из 172 больных в возрасте 15–45 лет и у 5 (9,4 %) из 53 больных в возрасте 46–60 лет ($p = 0,06$). В то же время при изучении генерации тромбина при лечении ОЛЛ [6] не выявлено связи между тромбозами и возрастом больных. В это исследование было включено всего 56 детей в возрасте 1–14 лет. Малая выборка и небольшие различия в возрасте могли по-

влиять на отрицательные результаты исследования. Локализация тромбозов была одинаковой у детей и взрослых, однако имелась тенденция к преобладанию тромбоэмболии легочной артерии у взрослых (22 vs 10 %; $p = 0,40$) и тромбозов церебральных синусов у детей (24 vs 11 %; $p = 0,45$) [10].

Не выявлено различий в частоте тромботических осложнений в зависимости от **расы и пола** [6, 9, 10], **массы тела** [9]. В то же время в исследовании AIEOP [21], в которое было включено 2042 ребенка в возрасте 1–18 лет с впервые выявленным ОЛЛ, у мальчиков частота тромбозов была значимо выше, чем у девочек (38 vs 10 %; $p = 0,001$).

На риск развития тромбоза может влиять **группа крови**. В ретроспективном исследовании [12], проведенном у 523 детей с ОЛЛ за период с 1995 по 2013 г., было выявлено 56 (10,7 %) тромбозов. Среди детей с тромбозами 42 (75 %) имели не первую, т. е. А, В или АВ группы крови, в то время как группа крови 0(I) была лишь у 14 (25 %) больных (отношение рисков 2,3; $p = 0,006$). Авторы [12] сделали вывод, что первая группа является наименьшим фактором риска развития тромбозов при лечении ОЛЛ.

Изучалась связь между тромбозами при лечении АСП и **тромбофилией**. В исследовании PARKAA [14] 3 % детей с ОЛЛ имели мутацию фактора V Лейден и 1,7 % — мутацию 20201A в гене протромбина, 1 больной одновременно имел гетерозиготную мутацию фактора V Лейден и мутацию в гене 20201A протромбина. Однако ни у одного из этих больных не возникли тромботические осложнения. В то же время тромбозы развились у 4 из 8 детей ($p = 0,29$), у которых выявили антифосфолипидные антитела. Таким образом, риск развития тромбозов у больных ОЛЛ был обусловлен не врожденной тромбофилией, а наличием антифосфолипидных антител [14]. В то же время в исследовании AIEOP [21] частота мутаций фактора V Лейден G1691A и в гене 20201A протромбина была почти в 3 раза выше среди детей, больных ОЛЛ с тромбозами, чем в общей популяции (соответственно 20 vs 3–7 % и 10 vs 1–3 %). В метаанализе [5] протромботический статус был изучен в 5 исследованиях, включавших 557 детей с ОЛЛ. У 113 детей было выявлено 31 нарушение, характерное для наследственной тромбофилии: мутация фактора V Лейден G>A, мутация 20201A G>A в гене протромбина, генотип TT677 метилентетрагидрофолатредуктазы, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина, повышенный уровень липопротеида. Распространенность генетических нарушений среди больных ОЛЛ соответствовала таковой в общей популяции. Однако, анализируя риск развития тромбозов у детей с тромбофилией, было установлено, что он повышен почти в 8 раз (относительный риск 8,5; 95% ДИ 4,4–17,4).

В исследовании C. Pui и соавт. [22] у 8 больных ОЛЛ, у которых терапия АСП осложнилась тромбозами, и у 9 — без тромбозов частота дефицита протеина С (37 vs 33 %; $p = 0,38$), протеина S (83 vs 28 %; $p = 0,10$) значимо не различалась. На этом основании пришли к заключению, что снижение уровня этих антикоагулянтов не вызывает тромбозы при лечении АСП. Однако небольшое число больных в исследовании не позволяет судить о достоверности его результатов. В

исследовании Dana-Farber Cancer Institute [10] у 30 % больных ОЛЛ с тромбозами активность АТ, фактора VIII и уровень D-димера выходили за пределы референсных значений. Резистентность к протеину С имело 9 % больных, у 4 % была мутация фактора V Лейден и у 12 % — мутация G20210A [10]. Эта частота соответствовала таковой в общей популяции. В многоцентровом исследовании NOVON-37 [13] на наличие тромбофилии обследовали половину взрослых больных ОЛЛ, у которых возникли тромботические осложнения. Ни в одном случае тромбофилия не выявлена. В исследовании GRAAL [17] 10 % больных с венозными тромбозами синусов имели врожденный дефицит протеина S, 15 % — гетерогенную мутацию фактора V Лейден, у 1 больного одновременно выявлены дефицит протеина S, мутация фактора V Лейден и волчаночный антикоагулянт. Авторы [17] считают, что распространенность протромботических генетических нарушений среди больных ОЛЛ с тромбозами не превосходит таковую в общей популяции.

Таким образом, тромбофилия не является ведущим фактором возникновения тромбозов у больных ОЛЛ при лечении АСП [16, 23].

Характеристики ОЛЛ. Выраженность лейкоцитоза не влияла на частоту развития тромбозов [10]. В исследовании GRAAL [17] не выявлено связи между частотой венозных тромбозов ЦНС при лечении АСП и гиперлейкоцитозом более $30 \times 10^9/\text{л}$, а также нейтролейкоцитозом. На развитие тромбозов при лечении АСП у больных ОЛЛ не влияло наличие массы опухоли в средостении [10]. Частота возникновения тромбозов была более чем в 3 раза выше в группе высокого риска, чем стандартного ($p < 0,01$), стратифицированного согласно критериям Dana-Farber Cancer Institute, а также у больных с Т-ОЛЛ [10]. Вероятность возникновения венозных тромбозов ЦНС у детей с ОЛЛ высокого риска была в 9 раз выше, чем у детей с ОЛЛ стандартного риска (95% ДИ 1,2–80; $p = 0,02$) [9]. Частота венозных тромбозов в ЦНС была также значимо выше при Т-ОЛЛ (13/262, 5 %), чем при В-ОЛЛ (7/394, 1,8 %) ($p = 0,034$) [17]. Распределение нарушений кариотипа также было сходным среди больных с венозными тромбозами синусов и без таковых [17].

Проводимое лечение. Частота тромбозов при лечении ОЛЛ зависела от используемых препаратов АСП. В метаанализе [5], в который было включено 1752 ребенка с ОЛЛ из 17 исследований, у получавших *E. coli*-АСП (Kyowa Hakko Kogyo Co, Япония) коэффициент заболеваемости тромбозами был больше (8,7 %; 95% ДИ 6,3–11,5 %), чем у получавших *E. coli*-АСП (Bayer, Германия) (0 %; 95% ДИ 0–10 %; $p = 0,14$). В другом исследовании, в котором один из препаратов АСП из *E. coli* не указан, этот показатель был меньше, чем при лечении *E. coli*-АСП производства Medac group ($p = 0,001$). В то же время в исследовании Dana-Farber Cancer Institute не выявлены различия в частоте тромбозов при использовании *E. coli*-АСП, *Erwinia*-АСП и ПЭГ-АСП [10]. В исследовании по генерации тромбина при лечении ОЛЛ с помощью АСП [6] 36 больных получали нативную АСП и 20 — ПЭГ-АСП. Эндогенный тромбиновый потенциал и значения пика

были больше у пациентов, получавших нативную АСП по сравнению с ПЭГ-АСП ($p < 0,001$), при этом частота тромбозов у них различались незначимо (5,6 vs 5 %) [6]. Лечение *E. coli*-АСП коррелировало с большим риском снижения уровня протеина С ниже 70 % по сравнению с *Erwinia*-АСП (50 vs 0 %; $p = 0,03$) [24]. В исследовании GRASPALL 2005-01 [25] применение АСП, инкапсулированной в эритроциты, у 18 больных по сравнению с нативной АСП у 10 больных позволило уменьшить частоту коагуляционных нарушений (количество тромбозов у 3 из 18 больных vs 4 из 6 больных), а также снижение концентраций фибриногена и АТ в плазме.

Имеет значение не только препарат АСП, но и дозы и длительность его введения. Тромбозы чаще возникали при применении малых доз АСП в течение длительного времени. При ретроспективном исследовании [5] не было различий в частоте тромбозов среди групп больных, получивших АСП в общей дозе 20 000–59 000, 60 000–79 000 и 80 000 МЕ/м². В то же время тромботические осложнения были значимо чаще при применении малых доз АСП (6000 vs 10 000 МЕ/м²). Тромбозы чаще встречались у больных, получавших АСП более 9 дней.

Данные о влиянии на частоту возникновения тромбозов различных глюкокортикостероидов, входящих наряду с АСП в программы лечения ОЛЛ, противоречивы. С одной стороны, одновременное применение кортикостероидов и АСП значимо не увеличивало число тромбозов [5]. С другой стороны, имел значение применяемый глюкокортикостероидный препарат. По данным итальянских авторов, при лечении дексаметазоном частота венозных тромбозов была выше, чем при лечении преднизолоном ($p = 0,10$) [21]. Однако этим данным противоречат результаты целого ряда работ. По данным канадских исследователей [9], при лечении преднизолоном частота венозных тромбозов ЦНС выше, чем при лечении дексаметазоном. При метаанализе [5] исследований, в которые были включены больные ОЛЛ, получавшие АСП, показано, что в фазе индукции нет статистически значимых различий между частотой тромбозов при лечении дексаметазоном и преднизолоном (соответственно 2%, 95% ДИ 0,3–8,8 % и 4,9 %, 95% ДИ 3,8–6,3 %; $p = 0,3$). Однако в постиндукционной фазе терапия преднизолоном чаще приводила к тромбозам, чем терапия дексаметазоном (соответственно 12,2 %, 95% ДИ 2,9–31,4 % и 1,6 %, 95% ДИ 0,8–2,8 %; $p = 0,001$).

В другой работе [26], в которую было включено 336 детей с ОЛЛ, получавших АСП, преднизолон получало 280 человек, а дексаметазон — 56. Между группами не было различий в частоте тромботических факторов. Среди больных, получавших преднизолон, тромбозы были зарегистрированы в 10,4 % случаев, а среди получавших дексаметазон был только 1 случай тромбоза синуса у девочки с исходной гипоплазией верхнего сагиттального синуса (различие между группами статистически значимо, $p = 0,028$). Следует отметить, что у получавших преднизолон были более низкие уровни фибриногена, плазминогена, АТ и протеина С. Еще в одном исследовании [27], в котором сравнивались протромботические эффекты преднизолона и дексаметазона при лечении АСП, было показано,

что у получавших преднизолон отмечалось быстрое развитие плазменного дефицита АТ, а при его минимальном уровне 29,1 и 38,6 % у 2 (10,5 %) пациентов развился венозный тромбоз. У больных, получавших дексаметазон, наблюдалось лишь умеренное снижение активности АТ, не было ни одного случая тромбоза [27].

Имеются различные объяснения протективного действия дексаметазона на развитие АСП-ассоциированных тромбозов. Считают [26], что дексаметазон обладает более выраженным глюкокортикоидным свойством, чем преднизолон, уменьшая синтез простагландинов, тромбоксана и оказывая меньшее влияние на синтез коагуляционных белков и антикоагулянтов. Согласно другим данным [27], *in vitro* на мышинных клеточных линиях показано, что АСП сама по себе или в комбинации с преднизолоном вызывает внутриклеточную ретенцию АТ, а комбинация АСП с дексаметазоном уменьшает клеточную задержку АТ.

АСП и антрациклины. Частота тромбозов была значимо меньше у 295 больных, не леченных антрациклинами, чем у 785 больных, получавших даунорубицин, доксорубицин или идарубицин (2,7 %, 95% ДИ 1,5–4,42 % vs 6,1 %, 95% ДИ 4,6–8,0 %; $p = 0,005$) [5]. Не выявлено различий в частоте тромбозов при применении различных антрациклинов [5].

Пероральные контрацептивы. Сочетанное применение пероральных контрацептивов и АСП почти в 4 раза повышает риск тромботических осложнений. Среди женщин с ОЛЛ, у которых лечение АСП осложнилось тромбозами, пероральные контрацептивы принимало 40 %, а среди тех, у кого не было тромботических осложнений, — лишь 10 %. Отношение шансов развития тромбозов при лечении АСП на фоне приема контрацептивов составило 4,33 (95% ДИ 1,04–18,1) [28].

Одним из самых значимых рисков тромботических осложнений при лечении АСП было использование **центрального венозного катетера (ЦВК)**. ЦВК-ассоциированные тромбозы при лечении АСП составили 27,5 % всех тромбоэмболических осложнений или, если исключить тромбозы ЦНС, половину всех случаев тромбозов [5].

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ L-АСПАРАГИНАЗОЙ

Механизм действия АСП заключается в конверсии аспарагина до аспарагиновой кислоты и аммиака. В нормальных клетках аспарагин, необходимый для синтеза белков, образуется из аспартата с помощью аспарагинсинтетазы. Расщепление аспарагина под действием АСП приводит к уменьшению его концентрации во внеклеточном пространстве. При этом в нормальных клетках для восстановления уровня аспарагина запускается работа аспарагинсинтетазы. В лейкозных клетках экспрессия аспарагинсинтетазы снижена, в результате в них блокируется белковый синтез, происходит арест клеточного цикла в фазе G1 и апоптоз опухолевых клеток [29].

Другой механизм, посредством которого осуществляется противоопухолевое действие АСП, — это

уменьшение содержания глутамина за счет дезаминирования его до глутаминовой кислоты. Глутамин является донором азота для синтеза РНК и ДНК опухолевых клеток, поэтому его дефицит приводит к их апоптозу [30]. Нарушение синтеза белков вследствие удаления аспарагина ведет к снижению уровня многих белков, в т. ч. альбумина, инсулина, а также факторов, участвующих в свертывании и фибринолизе крови [31]. Свое протромбогенное действие АСП реализует, изменяя содержание в крови гемостатических белков. АСП снижает уровень фибриногена, факторов II, IX, V, X и протромбина [31–33], протеина С, протеина S, АТ [6, 11, 28, 31–33], повышает уровень Р-селектина, высокомолекулярного антигена фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена [32]. Следует отметить, что если для возникновения геморрагических осложнений необходимо значимое снижение уровня естественных прокоагулянтов (как правило, ниже 30 %), то для развития тромботических осложнений достаточно снижения уровня естественных антикоагулянтов всего лишь ниже 60 %.

Среди естественных антикоагулянтов наибольшее значение придается АТ, в меньшей степени — протеинам С и S. По данным С. Руй и соавт. [22], при лечении АСП детей с ОЛЛ уровень протеина С ниже 58 % был у 3 из 8 больных, у которых развились тромбозы, и у 3 из 9 больных, у которых не было тромбозов ($p = 0,33$); низкий уровень протеина S — у 5 из 6 и у 2 из 7 пациентов соответственно ($p > 0,1$). Таким образом, низкий уровень протеинов С и S не играл патогенетической роли в развитии тромбозов при лечении АПС [22].

В одном из первых исследований [33] кровь здоровых доноров инкубировали с АСП в концентрации 100 МЕ/мл при комнатной температуре в течение 30 мин. Выявлено значимое снижение содержания в плазме фибриногена, АТ, протеина С, плазминогена и повышение фактора Виллебранда и тромбомодулина. Авторы предположили, что АСП влияет на факторы гемостаза за счет прямого воздействия на них [33]. Однако если это так, то любые экзогенные введения препаратов антитромбина, фибриногена окажутся неэффективными, т. к. АСП будет их ингибировать в крови. В более поздних работах было показано, что добавление АСП к плазме не влияет на структуру и функцию АТ и не разрушает его [34].

Другая концепция предполагала потребление факторов гемостаза при лечении АСП [34]. Однако при применении АСП одновременно со снижением уровня АТ в плазме отмечалось повышение уровня фактора V и тромбоцитов, а продукты деградации фибрина оставались нормальными, что нехарактерно для их потребления [35]. В связи с этим основная версия, объясняющая протромботическое действие АСП, это — АСП-индуцированное подавление в печени L-аспарагин-зависимого синтеза гемостатических белков, обладающих как прокоагулянтной, так и антикоагулянтной активностью [34]. В результате применения АСП у больных ОЛЛ выявляется усиление генерации тромбина, проявляющееся увеличением эндогенного тромбинового потенциала и пика генерации тромбина [6].

В ретроспективном исследовании [28] 214 больных ОЛЛ получали лечение АСП (7500 МЕ/м², 6 введений).

Медиана уровня АТ до лечения составила 120 %. АТ < 60 % был у 71 % больных, а фибриноген ниже 1 г/л — у 73 %. У 9,3 % пациентов наблюдались 20 случаев тромбозов. На момент развития тромбоза медиана АТ была 53 % (диапазон 2–111 %). Уровень АТ снижался со 120 до 59 % к четвертой инфузии АСП. К этому времени уровень АТ в плазме ниже 60 % был у половины больных. Согласно другому исследованию [15], самый низкий уровень АТ был на 13-й день (диапазон 2–28 дней) в группе с тромбозами и на 12-й день (диапазон 2–30 дней) в группе без тромбозов. У детей с ОЛЛ, получавших АСП, уровень АТ снизился с 0,96 ед./л до лечения (диапазон 0,69–1,38 ед./л) до 0,55 ед./л (диапазон 0,37–0,76 ед./л), фибриноген снизился с 3,18 (диапазон 1,29–7,28 г/л) до 1,56 г/л (диапазон 0,84–2,13 г/л). Оба фактора восстановились до исходного уровня в течение 1–4 нед. после прекращения лечения АСП [11].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ L-АСПАРАГИНАЗЫ

Исследование M.N. Lauw и соавт. [13] было одно из первых, в котором показано, что профилактическое введение СЗП больным ОЛЛ во время индукции ремиссии с применением АСП приводит к значительному уменьшению частоты тромбозов (6 vs 19 %; отношение шансов 0,28; 95% ДИ 0,10–0,73). Профилактически СЗП в дозе 10–15 мл/кг получило 82 % больных. При этом введение СЗП существенно не увеличивало содержание АТ в плазме [13].

В канадском исследовании [9] по протоколу клиники Izaak Walton Killam Health (IWK) у всех детей с ОЛЛ ($n = 240$) при лечении АСП измеряли уровень АТ и фибриногена в плазме. Больным назначали СЗП при снижении активности АТ < 50 %, а криопреципитат — при снижении концентрации фибриногена ниже 1 г/л. Группу сравнения составили 479 больных ОЛЛ другого канадского детского госпиталя (ВССН), в котором профилактика не проводилась. СЗП или криопреципитат получило 37 и 68 % детей соответственно. Не было ни одного случая тромбоза в группе IWK, в то время как в группе ВССН выявлены венозные тромбозы ЦНС у 7 (1,5 %) детей, все они возникли в фазу индукции. Все тромбозы ЦНС были венозной природы: у 6 — сагиттального синуса, у 1 — поперечного синуса. Однако в этом исследовании не удалось статистически значимо доказать необходимость профилактического применения СЗП и криопреципитата [9].

В итальянском исследовании [36] 25 взрослых больных ОЛЛ получали АТ в дозе 50 МЕ/кг/сут в течение 10 дней от начала терапии АСП (6000 МЕ/м²/сут в течение 7 дней). Значительное повышение уровня АТ плазмы отмечено в 4, 8 и 11-й дни ($p < 0,05$). У всех больных отмечалось значительное повышение уровня АТ в плазме, при этом показатели протеина С, протеина S, плазминогена, $\alpha 2$ -антиплазмина и фактора VII не изменились. Частота тромбозов составила 0 vs 8 % в историческом контроле.

В рандомизированном контролируемом исследовании PARRKA [37] показано более низкое, но статистически незначимое уменьшение частоты тромбозов в группе АТ по сравнению с контролем (28 vs 37 %;

$p = 0,43$). Установлено, что вводить АТ дважды в неделю предпочтительнее, чем 1 раз в неделю. При этом введение АТ не повышало риск кровотечений, но у $1/4$ больных, несмотря на введение концентрата АТ, так и не достигнут желаемый уровень АТ в плазме.

В многоцентровом ретроспективном исследовании CAPELAL [28], в которое было включено 214 больных ОЛЛ, при проведении индукционной терапии с АСП применяли СЗП или концентрат АТ, а также концентрат фибриногена для поддержания плазменного уровня АТ $> 60\%$ и фибриногена > 1 г/л. Для этого СЗП вводили в дозе 5,4 мл/кг, АТ — в дозе 31 МЕ/кг и фибриноген — 0,03 г/кг. Если целевые значения не достигались, лечение АСП приостанавливали на 48 ч. После введения концентратов АТ и фибриногена почти у половины больных отмечено повышение плазматиического уровня АТ с 61 до 88 %, а фибриногена — с 1,0 до 1,4 г/л, но не было изменения в уровне АТ и фибриногена после инфузии СЗП. В исследовании сообщается о низкой частоте отмены АСП (53 vs 72 %; $p = 0,005$) и уменьшении частоты тромботических осложнений (4,8 vs 12,2 %; $p = 0,04$) у больных, которые получали концентрат АТ, по сравнению с теми, кто АТ не получал [28].

В то же время ряд авторов [38] из Великобритании отмечают, что нет национальных рекомендаций по профилактике тромбозов при лечении АСП. В исследовании UKALL14 поддерживали плазматиический уровень АТ > 60 МЕ/л. Лечение АСП проводили у подростков и взрослых с ОЛЛ ($n = 45$). Стандартную терапию АСП без замещения уровня АТ получило 15 больных, а 30 — с замещением АТ его концентратом. Содержание АТ в крови исследовали 3 раза в неделю во время и после лечения АСП. Мониторинг проводился до восстановления нормального уровня АТ в плазме. Заместительную терапию АТ начинали при уровне его в плазме ниже 70 МЕ/л, при этом больные не получали с профилактической целью гепарин. Дозу АТ рассчитывали по формуле:

$$\text{Доза концентрата АТ} = \frac{120 - \text{АТ плазмы}}{1,4} \times \text{Масса тела больного}$$

В результате было отмечено уменьшение частоты тромбозов (0/30 vs 5/15; $p < 0,001$). Авторы считают, что эта стратегия должна быть принята для национального клинического исследования ОЛЛ [38].

Таким образом, применение АТ может способствовать уменьшению частоты тромботических осложнений при лечении АСП. Значительно меньше работ по применению с этой целью антикоагулянтов. У детей с ОЛЛ при лечении АСП профилактическое введение эноксапарина (0,45–1,33 мг/кг/сут) начинали с 1-го дня терапии АСП и продолжали в течение 7 дней после последнего введения препарата. Не отмечено тромботических осложнений у больных, получавших эноксапарин, по сравнению с 4 % пациентов в историческом контроле. Однако у 1 (2 %) больного развился инфаркт мозга через 1 нед. после прекращения введения эноксапарина [39]. Поскольку эффективность эноксапарина определяется уровнем АТ в плазме, следует ожидать, что она будет выше, если поддерживать нормальный уровень АТ. В связи с этим в другом педиатрическом исследовании [40] сравнивали

эффективность профилактики тромбозов у детей с ОЛЛ эноксапарином (0,75–1,2 мг/кг/сут) в сочетании с АТ с профилактикой только концентратом АТ. АТ был использован у 60 % детей для поддержания его плазменного уровня выше 50 %. Симптоматические тромбозы встречались реже при проведении сочетанной профилактики, чем при монопрофилактике АТ (0 vs 12,7 %; $p < 0,05$). Предполагается, что применение прямых ингибиторов тромбина, действие которых не зависит от уровня АТ в плазме, будет эффективно для профилактики тромбозов при лечении АСП, поскольку последняя за счет снижения уровня АТ в плазме может способствовать развитию резистентности к гепарину [16].

Лечение уже развившегося в результате применения АСП тромботического осложнения заключается в назначении антикоагулянтов. Нет единого мнения о том, какой антикоагулянт назначать. Чаще всего отдается предпочтение низкомолекулярным гепаринам, хотя имеются работы, в которых применялся варфарин, фондапаринукс [16]. Имеется сообщение [41] об успешном использовании ривароксабана в дозе по 15 мг 2 раза в сутки для лечения тромбоза поверхностных вен правой верхней конечности, возникшего после лечения ПЭГ-АСП. При этом уровень АТ у больного составлял всего 31 %, тромбоциты крови — 120×10^9 /л, фибриноген — 1,6 г/л. Через 13 дней уровень АТ плазмы нормализовался [41]. Эффективность этой терапии объясняется прямым ингибирующим действием ривароксабана на фактор Ха свертывания крови, которое не зависит от плазменной активности АТ.

Важным остается вопрос о возобновлении терапии АСП после состоявшегося тромбоза. В исследовании Dana-Farber Cancer Institute [10] терапия АСП была приостановлена во всех случаях выявления тромботических осложнений с медианой 9 нед. у педиатрических пациентов и на 4 нед. у взрослых ($p = 0,01$). Терапия АСП была повторно начата у 33 (77 %) из 43 пациентов с тромботическими осложнениями вне зависимости от возраста. В результате 70 % больных с тромбозами получили как минимум 85 % планировавшейся дозы АСП. Повторные тромбозы наблюдались только у пациентов, у которых была возобновлена терапия АСП, — у 11 (33 %) из 33 больных (4 детей vs 7 взрослых; $p = 0,07$). Локализация повторных тромбозов, как правило, была та же, что и впервые возникших. Из 11 больных с повторными тромбозами у 6 к моменту их возникновения терапия АСП была закончена, у 5 — АСП была вновь продолжена. В результате пациенты с повторными тромбозами получили 96 % рассчитанной дозы АСП [10]. В канадском исследовании [9] 6 из 7 детей с ОЛЛ и венозными тромбозами ЦНС, возникшими в результате терапии АСП, продолжили лечение АСП после разрешения симптомов. Все больные остаются под наблюдением в ремиссии, период наблюдения составил 11 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лечение АСП чревато развитием как тромботических, так и геморрагических осложнений.

Тромботические осложнения встречаются чаще геморрагических. У одного больного возможно сочетание тромбоза и кровоизлияния. Основными predisposing факторами развития геморрагических осложнений являются гипофибриногемия и тромбоцитопения. Риск тромботических осложнений увеличивается с возрастом больных, он также больше при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ, в группе высокого риска ОЛЛ, при введении малых доз АСП в течение длительного времени, сочетании АСП с антрациклинами и пероральными контрацептивами, при наличии ЦВК, проведении индукционной терапии. Развитие тромбозов при применении АСП обусловлено снижением содержания естественных антикоагулянтов.

В наших наблюдениях у больных с тромбозами венозных синусов было несколько факторов риска: возраст, проведение индукционной терапии, снижение в крови содержания естественных антикоагулянтов. Особенностью этих наблюдений является развитие тромботических осложнений уже после первого введения АСП, сочетание тромбозов с геморрагическими осложнениями.

В связи с этим, на наш взгляд, необходимо у всех больных ОЛЛ, получающих АСП, исследовать в плазме концентрацию фибриногена и активность АТ до начала лечения, на 3-й день после введения АСП и далее каждые 5–7 дней на протяжении 3 нед. после введения АСП.

При снижении концентрации фибриногена плазмы ниже 1 г/л коррекция гипофибриногемии должна проводиться криопреципитатом из расчета 1 доза на каждые 5 кг массы тела больного с тем, чтобы поддерживать плазменную концентрацию фибриногена выше 1 г/л. Коррекция низкого содержания АТ в плазме может осуществляться трансфузиями СЗП (10–15 мл/кг). Однако, хотя такая терапия и может оказать благоприятное действие, все же более эффективным и безопасным является введение концентрата АТ так, чтобы поддержать его активность в плазме выше 65 %.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Гематология и трансфузиология. 2014;59(1):1–32. [Savchenko VG, Parovichnikova EN, Afanas'ev BV, et al. National clinical recommendations for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in adults. Gematologiya i transfuziologiya. 2014;59(1):1–32. (In Russ)]
2. Asselin BL. The three asparaginases. In: Kaspers GJL, Pieters R, Veerman AJP, eds. Drug Resistance in Leukemia and Lymphoma III. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 457. Boston: Springer; 1999. pp. 621–9. doi: 10.1007/978-1-4615-4811-9_69.
3. Попа А.В. Возможности адекватного выбора различных препаратов аспарагиназы. Онкогематология. 2007;1:52–6. [Popa AV. The abilities of adequate choice of different asparaginase products. Onkogematologiya. 2007;1:52–6. (In Russ)]
4. Priest JR, Ramsay NK, Steinherz PG, et al. A syndrome of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr. 1982;100(6):984–9. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80535-0.
5. Caruso V, Iacoviello L, Castelnovo A Di, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood. 2006;108(7):2216–22. doi: 10.1182/blood-2006-04-015511.
6. Rozen L, Noubououssie D, Dedeken L, et al. Different profile of thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with native or pegylated asparaginase: A cohort study. Pediatr Blood Cancer. 2017;26(2):294–301. doi: 10.1002/pbc.26228.
7. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnovo A, et al. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukemia: results from a meta-analysis. J Thromb Haemost. 2007;5(3):621–3. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02383.x.
8. Ranta S, Heyman MM, Jahnukainen K, et al. Antithrombin deficiency after prolonged asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood Coagul Fibrinol. 2013;24(7):749–56. doi: 10.1097/mbc.0b013e328363b147.
9. Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. Blood. 2009;114(25):5146–51. doi: 10.1182/blood-2009-07-231084.
10. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. Br J Haematol. 2011;152(4):452–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08524.x.
11. Merlen C, Bonnefoy A, Wagner E, et al. L-Asparaginase Lowers Plasma Antithrombin and Mannan-Binding-Lectin Levels: Impact on Thrombotic and Infectious Events in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(8):1381–7. doi: 10.1002/pbc.25515.
12. Mizrahi T, Leclerc J-M, David M, et al. ABO Group as a Thrombotic Risk Factor in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Study of 523 Patients. J Pediatr Hematol Oncol. 2015;37(5):e328–32. doi: 10.1097/mph.0000000000000333.
13. Lauw MN, Van der Holt B, Middeldorp S, et al. Venous thromboembolism in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia: Effect of fresh frozen plasma supplementation. Thromb Haemost. 2013;109(4):633–42. doi: 10.1160/th12-11-0845.
14. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, et al. 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. 2003;97(2):508–16. doi: 10.1002/cncr.11042.
15. Sibai H, Seki JT, Wang TQ, et al. Venous thromboembolism prevention during asparaginase-based therapy for acute lymphoblastic leukemia. Curr Oncol. 2016;23(4):e355–61. doi: 10.3747/co.23.3077.
16. Goyal G, Bhatt VR. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. Fut Oncol. 2015;11(7):2459–70. doi: 10.2217/fo.15.114.
17. Couturier M-A, Huguet F, Chevallier P, et al. Cerebral venous thrombosis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma during induction chemotherapy with l-asparaginase: The GRAALL experience. Am J Hematol. 2015;90(11):986–91. doi: 10.1002/ajh.24130.
18. Wani NA, Kosar T, Pala NA, Qureshi UA. Sagittal sinus thrombosis due to L-asparaginase. J Pediatr Neurosci. 2010;5(1):32–5. doi: 10.4103/1817-1745.66683.
19. Guzman-Urbe P, Vargas-Ruiz AG. Thrombosis in Leukemia: Incidence, Causes, and Practical Management. Curr Oncol Rep. 2015;17(5):444. doi: 10.1007/s11912-015-0444-2.
20. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study. J Clin Oncol. 2009;27(6):911–8. doi: 10.1200/jco.2008.18.6916.
21. Santoro N, Colombini A, Silvestri D, et al. Screening for coagulopathy and identification of children with acute lymphoblastic leukemia at a higher risk of symptomatic venous thrombosis: an AIEOP experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2013;35(5):348–55. doi: 10.1097/mph.0b013e31828dc614.
22. Pui C, Chesney CM, Bergum PW, et al. Lack of pathogenetic role of proteins C and S in thrombosis associated with asparaginase-prednisone-vincristine

therapy for leukaemia. *Br J Haematol.* 1986;64(2):283–90. doi: 10.1111/j.1365-2141.1986.tb04121.x.

- 23.** Mauz-Korholz C, Junker R, Gobel U, Nowak-Gottl U. Prothrombotic risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with delayed E. coli asparaginase (COALL-92 and 97 protocols). *Thromb Haemost.* 2000;83(6):840–3.
- 24.** Risseuw-Appel IM, Dekker I, Hop WC, Hahlen K. Minimal effects of E. coli and Erwinia asparaginase on the coagulation system in childhood acute lymphoblastic leukemia: a randomized study. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23(4):335–43. doi: 10.1002/mpo.2950230404.
- 25.** Domenech C, Thomas X, Chabaud S, et al. L-asparaginase loaded red blood cells in refractory or relapsing acute lymphoblastic leukaemia in children and adults: Results of the GRASPALL. 2005-01 randomized trial. *Br J Haematol.* 2011;153(1):58–65. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08588.x.
- 26.** Nowak-Gottl U, Ahlke E, Fleischhack G, et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood.* 2003;101(7):2529–33. doi: 10.1182/blood-2002-06-1901.
- 27.** Hernandez-Espinosa D, Minano A, Ordonez A, et al. Dexamethasone induces a heat-stress response that ameliorates the conformational consequences on antithrombin of L-asparaginase treatment. *J Thromb Haemostasis.* 2009;7(7):1128–33. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03449.x.
- 28.** Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, et al. 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.* 2008;93(10):1488–94. doi: 10.3324/haematol.12948.
- 29.** Ueno T, Ohtawa K, Mitsui K, et al. Cell cycle arrest and apoptosis of leukemia cells induced by L-asparaginase. *Leukemia.* 1997;11(11):1858–61. doi: 10.1038/sj.leu.2400834.
- 30.** Sugimoto K, Suzuki HI, Fujimura T, et al. A clinically attainable dose of L-asparaginase targets glutamine addiction in lymphoid cell lines. *Cancer Sci.* 2015;106(11):1534–43. doi: 10.1111/cas.12807.
- 31.** De Stefano V, Za T, Ciminello A, et al. Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences. *Thromb Haemost.* 2015;113(2):247–61. doi: 10.1160/th14-04-0372.
- 32.** Giordano P, Molinari AC, Del Vecchio GC, et al. Prospective study of hemostatic alterations in children with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2010;85(5):325–30. doi: 10.1002/ajh.21665.
- 33.** Nowak-Gottl U, Boos J, Wolff J, et al. Asparaginase decreases clotting factors in vitro: a possible pitfall? *Int J Clin Lab Res.* 1995;25(3):146–8. doi: 10.1007/bf02592556.
- 34.** Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, Church FC. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2000;24(7):559–65. doi: 10.1016/s0145-2126(00)00017-5.
- 35.** Priest JR, Ramsay NKC, Bennett AJ, et al. The effect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 1982;100(6):990–5. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80536-2.
- 36.** Mazzucconi MG, Gugliotta L, Leone G, et al. Antithrombin III infusion suppresses the hypercoagulable state in adult acute lymphoblastic leukaemia patients treated with a low dose of Escherichia coli L-asparaginase. A GIMEMA study. *Blood Coagul Fibrinol.* 1994;5(1):23–8. doi: 10.1097/00001721-199402000-00004.
- 37.** Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. 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.* 2003;90(2):235–44. doi: 10.1160/th02-11-0283.
- 38.** Farrell K, Fyfe A, Allan J, et al. An antithrombin replacement strategy during asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia is associated with a reduction in thrombotic events. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(11):2567–74. doi: 10.3109/10428194.2016.1165815.
- 39.** Elhasid R, Lanir N, Sharon R, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinol.* 2001;12(5):367–70. doi: 10.1097/00001721-200107000-00005.
- 40.** Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2):298–303. doi: 10.1002/pbc.21222.
- 41.** Plander M, Szendrei T, Bodo I, Ivanyi JL. Successful treatment with rivaroxaban of an extended superficial vein thrombosis in a patient with acquired antithrombin deficiency due to Peg-asparaginase treatment. *Ann Hematol.* 2015;94(7):1257–8. doi: 10.1007/s00277-015-2368-1.