

ОСЛОЖНЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Влияние антикоагулянтной терапии на выживаемость и исход венозных тромбозов у детей, подростков и молодых взрослых с острым лимфобластным лейкозом в рамках протоколов ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015

*В.В. Дмитриев, Н.В. Мигаль, О.И. Быданов,
Н.В. Липай, Е.В. Дмитриев*

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава РБ, ул. Фрунзенская, д. 43, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь, 223053

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить влияние антикоагулянтной терапии на выживаемость и исход венозных тромбозов у детей, подростков и молодых взрослых с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Материалы и методы. Из 592 пациентов с ОЛЛ, получавших с 2008 по 2017 г. лечение по протоколам ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015, венозный тромбоз выявлен у 42.

Результаты. Низкомолекулярный гепарин (НМГ) в дозе 150–200 МЕ/кг в сутки получало 30 пациентов. Продолжительность антикоагулянтной терапии у 4 пациентов была до 1 мес., у 8 — 2–3 мес., у 12 — 4–6 мес., у 4 — 7–12 мес. Более 24 мес. антикоагулянты получало 2 пациента. Полная реканализация тромбированного сосуда достигнута у 19 больных, частичная — у 6, облитерация преимущественно внутренней яремной вены наступила у 5 больных. В период тромбоцитопении (от 100 до $35 \times 10^9/\text{л}$) 12 пациентов получали НМГ в редуцированных дозах в течение 1–4 нед. Во время индуцированной химиотерапией тромбоцитопении суточную дозу НМГ снижали пропорционально содержанию тромбоцитов в крови. После восстановления числа тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ продолжали антитромботическое лечение в суточной дозе НМГ 150–200 анти-Xa МЕ/кг. Из 12 пациентов, получавших НМГ в редуцированных дозах, общая продолжительность антикоагулянтной терапии составила до 1 мес. у 3 больных, 2–3 мес. — у 4, 4–6 мес. — у 3, 7–12 мес. — у 2. Полная реканализация тромбированного сосуда достигнута у 8 пациентов, частичная — у 2, облитерация вены наступила у 2 человек. Корреляции между режимом дозирования НМГ и исходом тромбоза не выявлено ($\chi^2 = 0,494$; $p = 0,78$). Из 42 больных ОЛЛ с венозными тромбозами поддержива-

COMPLICATIONS OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

The Effect of Anticoagulant Therapy on Survival and Outcome of Venous Thrombosis in Children, Teenagers, and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated According to ALL-MB-2008 and ALL-MB-2015 Protocols

*VV Dmitriev, NV Migal, OI Bydanov,
NV Lipai, EV Dmitriev*

Republican National Applied Research Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, 43 Frunzenskaya, Borovlyany, Minskii district, Republic of Belarus, 223053

ABSTRACT

Aim. To assess the effect of anticoagulant therapy on survival and outcome of venous thrombosis in children, teenagers, and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Materials & Methods. Venous thrombosis was diagnosed in 42 out of 592 ALL patients treated according to ALL-MB-2008 and ALL-MB-2015 protocols from 2008 to 2017.

Results. A daily dose of 150–200 IU/kg low molecular weight heparin (LMWH) was administered to 30 patients. Duration of anticoagulant treatment was up to 1 month in 4 patients, 2–3 months in 8 patients, 4–6 months in 12 patients, and 7–12 months in 4 patients. To 2 patients anticoagulants were administered for more than 24 months. Complete recanalization of thrombosed vessel was achieved in 19 patients, partial recanalization was achieved in 6 patients, obliteration of predominantly internal jugular vein was found in 5 patients. During thrombocytopenia (100 to $35 \times 10^9/\text{L}$) 12 patients received reduced doses of LMWH for 1–4 weeks. In the period of chemotherapy-induced thrombocytopenia the daily LMWH dose was reduced in proportion to thrombocyte level. After thrombocyte recovery up to more than $100 \times 10^9/\text{L}$ antithrombotic treatment was continued with LMWH daily dose of 150–200 anti-Xa IU/kg. The duration of anticoagulant treatment among 12 patients who received reduced doses of LMWH was up to 1 month in 3 patients, 2–3 months in 4 patients, 4–6 months in 3 patients, and 7–12 months in 2 patients. Complete recanalization of thrombosed vessel was achieved in 8 patients, partial recanalization was achieved in 2 patients, vein obliteration was found in 2 patients. No correlation between LMWH dosage and thrombosis outcome was observed ($\chi^2 = 0.494$; $p = 0.78$). Maintenance (accompanying) therapy was completed in 38 out of 42 ALL patients with venous thrombosis. Event-free

ющую терапию завершило 38. Бессобытийная выживаемость составила $83 \pm 8 \%$, что не отличалось от таковой ($81 \pm 2 \%$) у пациентов без тромбозов ($p = 0,654$).

Заключение. Антикоагулянтная терапия, проводимая по поводу венозных тромбозов, осложняющих течение ОЛЛ у детей, подростков и молодых взрослых, не привела к снижению общей и бессобытийной выживаемости. Снижение дозы НМГ в период индуцированной химиотерапией тромбоцитопении не повлияло на исход венозных тромбозов.

Ключевые слова: венозный тромбоз, свертывание крови, острый лимфобластный лейкоз, дети, подростки, молодые взрослые, антикоагулянтная терапия, низкомолекулярный гепарин.

Получено: 30 октября 2018 г.

Принято в печать: 5 июня 2019 г.

Для переписки: Вячеслав Васильевич Дмитриев, д-р мед. наук, ул. Фрунзенская, д. 43, д. Боровляны, Минский район, Республика Беларусь, 223053; тел.: +375(17)265-42-22; e-mail: dmitrievhaematol@mail.ru

Для цитирования: Дмитриев В.В., Мигаль Н.В., Быданов О.И. и др. Влияние антикоагулянтной терапии на выживаемость и исход венозных тромбозов у детей, подростков и молодых взрослых с острым лимфобластным лейкозом в рамках протоколов ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015. Клиническая онкогематология. 2019;12(3):338–43.

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-338-343

survival was $83 \pm 8 \%$, that was similar to the one ($81 \pm 2 \%$) in patients without thrombosis ($p = 0.654$).

Conclusion. Anticoagulant treatment of venous thrombosis complicating ALL in children, teenagers, and young adults did not yield a decrease of either overall or event-free survival. Reduction of LMWH doses in the period of chemotherapy-induced thrombocytopenia did not affect the outcome of venous thrombosis.

Keywords: venous thrombosis, coagulation, acute lymphoblastic leukemia, children, teenagers, young adults, anticoagulant therapy, low molecular weight heparin.

Received: October 30, 2018

Accepted: June 5, 2019

For correspondence: Vyacheslav Vasil'evich Dmitriev, MD, PhD, 43 Frunzenskaya str., Borovlyany, Minskii district, Republic of Belarus, 223053; Tel.: +375(17)265-42-22; e-mail: dmitrievhaematol@mail.ru

For citation: Dmitriev VV, Migal NV, Bydanov OI, et al. The Effect of Anticoagulant Therapy on Survival and Outcome of Venous Thrombosis in Children, Teenagers, and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated According to ALL-MB-2008 and ALL-MB-2015 Protocols. Clinical oncohematology. 2019;12(3):338–43 (In Russ).

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-338-343

ВВЕДЕНИЕ

Тромботические события, включая тромбоз центральных, поверхностных и глубоких вен конечностей, сосудов паренхиматозных органов, легочной артерии, венозных синусов твердой мозговой оболочки, осложняют программное лечение пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [1, 2]. Частота тромботических осложнений, регистрируемых у детей и подростков с ОЛЛ, варьирует от 1,8 до 15 % [3], составляя в среднем 6 % [4, 5], а в возрасте старше 15 лет — 21 % [5]. Большая часть тромбозов (83 %) выявляется во время индукционной терапии с использованием различных цитостатических препаратов, в т. ч. L-аспарагиназы [5, 6]. Связанные с введением аспарагиназы гипофибриногемия, гипопротромбинемия [4, 7] и тромбоцитопения в сочетании со снижением содержания (активности) протеина С, протеина S, антитромбина III [5] способствуют развитию как тромбозов [7], так и геморрагических осложнений [8]. Рекомендации по использованию антикоагулянтов при тромбозах у детей в значительной степени заимствованы из рандомизированных контролируемых исследований, проведенных у взрослых пациентов [9], или базируются на независимом мнении авторитетных экспертов [10, 11]. Длительность антикоагулянтной терапии, выбор дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) с учетом индуцированной химиотерапией тромбоцитопении у взрослых отражены в единичных сообщениях.

Цель исследования — оценить влияние антикоагулянтной терапии на выживаемость и исход венозных тромбозов у детей, подростков и молодых взрослых с ОЛЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2008 по 2017 г. 592 пациента с ОЛЛ (*de novo*) получили интенсивную полихимиотерапию на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Республики Беларусь (далее — Центр). Детей в возрасте от 1 года до 17 лет 11 мес. и 29 дней было 528, а пациентов от 18 до 29 лет 11 мес. и 29 дней (молодые взрослые) — 64. Из 592 пациентов с ОЛЛ у 42 течение ОЛЛ осложнилось венозными тромбозами различной локализации. Венозный тромбоз диагностирован в возрасте до 10 лет у 17 детей, в возрасте 10–15 лет — у 8, в 15–18 лет — у 5, в 18–29 лет — у 12 молодых взрослых (табл. 1).

Из 42 пациентов с венозными тромбозами у 2 после завершения лечения ОЛЛ и отмены антикоагулянтной терапии на этапе диагностики и лечения ранних рецидивов возникли новые катетер-ассоциированные тромбозы иной локализации. Из 44 случаев тромбоз, связанный с венозным катетером, выявлен в 29 (65,9 %) наблюдениях. Тромбоз подключичной вены имел место у 10 пациентов (левая — 3, правая — 7), внутренней яремной вены — у 8 (левая — 2, правая — 6), глубоких вен правой руки — у 1. Тромбоз бедренной вены наблюдался у 1 пациента, бедренной

Таблица 1. Возрастное распределение пациентов, включенных в исследование ($n = 592$)

Показатель	С тромбозом		Без тромбоза		Критерий χ^2 с поправкой Йетса
	абс.	%	абс.	%	
Всего пациентов	42	100	550	100	
Мужской пол	28	66,7	312	56,7	1,2; $p = 0,270$
Женский пол	14	33,3	238	43,3	1,2; $p = 0,270$
Возраст, лет					
< 3	6	14,2	125	22,7	1,16; $p = 0,280$
$\geq 3 < 7$	9	21,4	216	39,3	9,8; $p = 0,002$
$\geq 7 < 10$	2	4,7	61	11,1	1,04; $p = 0,307$
Всего детей < 10	17	40,5	402	73,1	18,5; $p = 0,0001$
$\geq 10 < 15$	8	19,0	69	12,5	0,94; $p = 0,230$
$\geq 15 < 18$	5	11,9	27	4,9	2,49; $p = 0,140$
≥ 18	12	18,6	52	9,4	12,9; $p = 0,0003$

вены с распространением до наружной подвздошной вены — у 7 (слева — 3, справа — 4). Вне связи с ранее имевшими место тромбозами после завершения антикоагулянтной терапии у 2 пациентов с генетически доказанной тромбофилией возник новый катетер-ассоциированный тромбоз (подключичная вена — 1, бедренная вена — 1). Тромбоз венозных синусов выявлен методом магнитно-резонансной ангиографии у 8 пациентов: в первые 5 нед. индукционной терапии — у 6 (2 детей и 4 молодых взрослых), в последующие 6–12 нед. — у 2 (1 ребенок и 1 молодой взрослый). Вне связи с венозной катетеризацией илеофemorальный тромбоз имели 2 пациента, тромбоз глубоких вен ног — 4, поверхностных вен ног — 1.

Венозный тромбоз диагностировали при первом появлении клинических признаков (отек, ограничение движений из-за боли в зоне интереса, изменение окраски кожи, болезненность и местное повышение температуры кожи при пальпации по ходу вены) путем диагностического УЗИ [12]. Для визуализации магистральных вен применяли широкополосные линейные датчики высокого разрешения в комплекте со сканерами Logiq500, Logiq9 (GEMS, США). Объем УЗИ включал дуплексное сканирование нижней полой вены и ее ветвей, магистральных поверхностных и глубоких вен конечностей, яремных вен. Основными диагностическими критериями тромботического поражения глубокого магистрального венозного русла для большинства пациентов было наличие обтурирующих просвет сосуда гипоизоэогенных тканевых масс, отсутствие либо неполная реакция на компрессию, отсутствие кровотока в режимах цветового доплеровского картирования. Неокклюзионный тромбоз проявлялся наличием относительно однородных тромботических масс, которые частично не соприкасались со стенками пораженной вены. Тромботическая окклюзия вен характеризовалась обтурацией вены гипоэогенными или среднеэогенными массами, акустическая плотность и эхоструктура которых зависели от давности процесса.

Исследование свертывания крови включало: регистрацию турбидиметрическим методом хронометрических показателей (активированного частичного тромбопластинового времени — АЧТВ, протромбино-

вого времени, тромбинового времени), содержание плазменного фибриногена методом Claus, автоматическими коагулометрами ACL-7000 и ACL-9000 компании Instrumentation Laboratory (IL, США) с использованием диагностических наборов IL. Спектрофотометрическим методом с использованием хромогенных субстратов, входящих в диагностические наборы IL, на анализаторах ACL-7000 и ACL-9000 регистрировали анти-Ха-активность. Подсчет тромбоцитов крови выполняли на автоматическом анализаторе MICROS-60. Контроль свертывания крови осуществляли согласно протоколу лечения. Содержание антикоагулянта в крови регистрировали каждый раз через 48–72 ч после изменения режима дозирования, однократно определяя активность анти-Ха МЕ/мл между 1-м и 3-м часом после очередного введения НМГ.

Все 42 пациента с венозными тромбозами после подписания информированного согласия (протокол антитромботической терапии и информированное согласие утверждены этическим комитетом Центра) получали антикоагулянтную терапию лекарственными средствами, содержащими нефракционированный гепарин (НФГ) или НМГ. Из числа НМГ использовали далтепарин натрия (Vetter Pharma-Fertigung, GmbH&Co. KG, Германия/Pfizer Manufacturing, Бельгия) и надропарин кальция (Aspen Notre Dame de Bondeville, Франция), рекомендованные для антитромботического лечения. В острый период при выявлении тромбоза вводили далтепарин натрия путем внутривенного титрования суточной дозы с постоянной скоростью. После стабилизации состояния пациента и прекращения инфузионной терапии продолжали подкожное введение далтепарина натрия или надропарина кальция.

Пациентам с опухоль-ассоциированным тромбозом суточную терапевтическую дозу далтепарина натрия при числе тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ снижали. Согласно инструкции по медицинскому применению, при массе тела пациента 56 кг и менее редуцированная терапевтическая доза далтепарина натрия составляет 5000 МЕ, а при массе тела 57–68 кг — 7500 МЕ. При перерасчете на единицу массы тела редуцированная терапевтическая доза далтепарина натрия для пациента с массой тела 56 кг и менее составит 89 МЕ/кг ($5000 \text{ МЕ} / 56 \text{ кг} = 89 \text{ МЕ/кг}$), а для пациента с массой тела 57–68 кг — 131–110 МЕ/кг в сутки ($7500 \text{ МЕ} / 57 \text{ кг} = 131 \text{ МЕ/кг}$; $7500 \text{ МЕ} / 68 \text{ кг} = 110 \text{ МЕ/кг}$). В соответствии с инструкцией в случае индуцированной химиотерапией тромбоцитопении с количеством тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ прекращают лечение далтепарином натрия до восстановления числа тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$.

Мы использовали модификацию расчета редуцированной терапевтической дозы далтепарина натрия в случае индуцированной химиотерапией тромбоцитопении (число тромбоцитов $20\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$). Суть модификации заключалась в снижении терапевтической дозы далтепарина натрия пропорционально снижению содержания тромбоцитов в крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Например, при числе тромбоцитов $75 \times 10^9/\text{л}$ вводили 75 анти-Ха МЕ/кг, при числе тромбоцитов $40 \times 10^9/\text{л}$ — 40 анти-Ха МЕ/кг. При числе тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ ($< 30 \times 10^9/\text{л}$

при наличии признаков синдрома системного воспалительного ответа — ССВО) прекращали введение НМГ, выполняли трансфузии донорских тромбоцитов. После достижения минимального гемостатического порога при числе тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ ($> 30 \times 10^9/\text{л}$ при наличии признаков ССВО) возобновляли введение НМГ в дозе, пропорциональной содержанию тромбоцитов в крови. После восстановления числа тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ продолжали антитромботическое лечение далтепарином натрия или надропарином кальция в суточной дозе 150–200 анти-Ха МЕ/кг, согласно инструкции.

У $1/3$ (12 из 42) пациентов в процессе лечения по поводу венозного тромбоза была зарегистрирована индуцированная химиотерапией тромбоцитопения с числом тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ продолжительностью 7–21 день (медиана 15 дней). Дальнейшее снижение числа тромбоцитов в крови от 50 до $35 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 7 пациентов на протяжении 4–10 дней (медиана 7 дней). На этапе индуцированной химиотерапией тромбоцитопении снижение фибриногена менее 0,8 г/л зарегистрировано у 9 из 12 детей. С учетом характера тромбоцитопении выделено две группы: первая — 30 пациентов, получавших терапевтическую дозу антикоагулянта на протяжении всего периода антитромботической терапии; вторая — 12 пациентов, получавших НМГ в редуцированной дозе на этапе индуцированной химиотерапией тромбоцитопении с последующим переходом на терапевтическую дозу.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен с помощью программы Statistica (версия 6.0). Результат представлен как медиана (10–90-й процентиль). Взаимосвязь между изменением значений анализируемых показателей оценивали по критерию ранговой корреляции G, критерию χ^2 с поправкой Йетса. Показатели бессобытийной выживаемости рассчитывали по методу Каплана—Мейера. Сравнение результатов проводили с использованием непараметрического лог-рангового критерия. При оценке статистической значимости различий использовали порог значений для $p < 0,05$. Цензурирование наблюдений выполнено на 21.09.2017 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 592 пациентов, получавших с 2008 по 2017 г. лечение по поводу ОЛЛ по протоколам ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015, венозный тромбоз выявлен у 42. Кумулятивная частота тромбозов составила $7,5 \pm 1,1$ %. Из 42 пациентов тромбоз на этапе индукционной терапии зарегистрирован у 16 (38,1 %), консолидации I — у 10 (23,8 %), консолидации II — у 4 (9,5 %), консолидации III — у 6 (14,3 %), на других этапах лечения (блоки) для пациентов из группы высокого риска — у 6 (14,3 %), на этапе поддерживающей терапии ОЛЛ тромбозов не возникло.

В первой группе ($n = 30$) по факту выявления тромбоза натриевую соль НФГ методом круглосуточной внутривенной инфузии с постоянной скоростью в

дозе, обеспечивающей увеличение АЧТВ в 2–2,5 раза по сравнению с контролем, получало 3 пациента. В последующем НФГ был заменен на круглосуточное внутривенное введение далтепарина натрия с постоянной скоростью (в острый период) или подкожные инъекции (подострый/хронический тромбоз) далтепарина натрия либо надропарина кальция.

Терапевтическую дозу далтепарина натрия 150–200 МЕ/кг в сутки на протяжении всего этапа антитромботического лечения получали все 30 пациентов первой группы. К концу 3-го часа после очередной подкожной инъекции 50 % терапевтической суточной дозы антикоагулянта, выполняемой с интервалом 12 ч, активность НМГ в большинстве случаев достигала 0,61 (диапазон 0,5–0,95) анти-Ха МЕ/мл, что соответствовало терапевтическому диапазону. Полная реканализация тромбированного сосуда выявлена у 19 пациентов, частичная — у 6, облитерация преимущественно внутренней яремной вены — у 5. Продолжительность антикоагулянтной терапии составила до 1 мес. у 4 пациентов, 2–3 мес. — у 8, 4–6 мес. — у 12, 7–12 мес. — у 4. Более 24 мес. варфарин получало 2 пациента с гетерозиготной мутацией 20210 G>A и 1691 G>A и повторным тромбозом, возникшим после достигнутой ранее частичной реканализации вен. Кровотечений, представляющих угрозу жизни, требующих гемотрансфузий и восполнения объема циркулирующей крови, не было. У 1 подростка и 1 взрослого на фоне снижения фибриногена и тромбоцитопении (0,52 г/л и $120 \times 10^9/\text{л}$, 0,59 г/л и $50 \times 10^9/\text{л}$ соответственно) выявлено кровоизлияние в вещество головного мозга в сочетании с тромбозом венозных синусов. В острый период тромбоза в связи с риском распространения интракраниальной гематомы пациенты не получали антикоагулянтов. В подострый период после увеличения содержания тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ и при признаках нормокоагуляции пациентам назначалась терапевтическая доза далтепарина 150 анти-Ха МЕ/кг в сутки. Оба пациента благополучно завершили лечение. После завершения терапии ОЛЛ по данным МРТ с контрастным усилением нарушений внутримозгового кровотока не выявлено, антикоагулянты отменены. Случаев смерти в результате осложнений антикоагулянтной терапии не было.

В период снижения содержания тромбоцитов в крови от 100 до $35 \times 10^9/\text{л}$ суточную дозу далтепарина натрия, редуцированную от 100 до 30 анти-Ха МЕ/кг пропорционально содержанию тромбоцитов, получали все 12 пациентов второй группы. На пике тромбоцитопении внутривенное введение с постоянной скоростью редуцированной суточной дозы далтепарина натрия обеспечивало повышение активности НМГ в крови пациентов до 0,35 (диапазон 0,25–0,52) анти-Ха МЕ/мл. После восстановления содержания тромбоцитов в крови более $100 \times 10^9/\text{л}$ возобновляли подкожные введения НМГ в суточной дозе 150–200 анти-Ха/кг. К концу 3-го часа после очередного подкожного введения 50 % терапевтической дозы антикоагулянта, вводимой с интервалом 12 ч, активность НМГ составляла 0,55 (диапазон 0,3–0,85) анти-Ха МЕ/мл. Полная реканализация

тромбированного сосуда достигнута у 8 пациентов, частичная — у 2, облитерация вены наступила у 2 больных. Продолжительность антикоагулянтной терапии составила до 1 мес. у 3 пациентов, 2–3 мес. — у 4, 4–6 мес. — у 3, 7–12 мес. — у 2. В состоянии тромбоцитопении с числом тромбоцитов $28 \times 10^9/\text{л}$ на фоне септического шока у 1 взрослого пациента с тромбозом бедренной вены возникло желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее многократных трансфузии эритроцитной массы и донорских тромбоцитов. Продолжающееся кровотечение послужило показанием к отмене антикоагулянтной терапии, пациент умер.

Из 12 пациентов второй группы, получавших редуцированную дозу НМГ, от осложнений лечения умер 1 (8,3 %). В первой группе пациентов, получавших полную терапевтическую дозу НМГ (150–200 МЕ/кг в сутки), летальных исходов в результате осложнений антитромботического лечения не наблюдалось ($p = 0,1095$). Корреляции между режимом дозирования НМГ и исходом тромбоза не выявлено (для шестипольной таблицы $\chi^2 = 0,494$; $p = 0,78$). Данное обстоятельство указывало на то, что снижение терапевтической дозы НМГ по предлагаемой нами схеме не повлияло на исход тромбоза в анализируемых группах.

Из 550 больных без тромбозов программное лечение по поводу ОЛЛ с выходом в полную продолжительную ремиссию благополучно завершило 458 пациентов. Из 42 пациентов с венозными тромбозами поддерживающую терапию завершило 38. Бессобытийная выживаемость больных ОЛЛ в анализируемой группе с тромбозами составила $83 \pm 8\%$, что не отличалось от таковой ($81 \pm 2\%$) в группе без тромбозов ($p = 0,654$). Бессобытийная выживаемость у пациентов без тромбозов в возрасте старше 18 лет составила $56 \pm 9\%$, что не отличалось от таковой у пациентов с тромбозами ($69 \pm 15\%$; $p = 0,6290$). Таким образом, антикоагулянтная терапия, проводимая по поводу венозных тромбозов, осложнивших течение и лечение ОЛЛ, не привела к ухудшению показателей выживаемости больных детей, подростков и молодых взрослых.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентам с опухоль-ассоциированным тромбозом группа экспертов Международного общества «Тромбоз и гемостаз» рекомендует полную терапевтическую дозу НМГ при числе тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$. В случае острого (до 1 мес. со дня выявления) опухоль-ассоциированного тромбоза при уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ осуществляют трансфузию донорских тромбоцитов и продолжают введение полной терапевтической дозы НМГ. При подостром (1–3 мес.) или хроническом (> 3 мес.) опухоль-ассоциированном тромбозе на фоне тромбоцитопении с числом тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ эксперты рекомендуют уменьшить терапевтическую дозу НМГ на 50 % или использовать профилактическую дозу НМГ у пациентов с числом тромбоцитов $25\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$. Величины терапевтической или профилактической дозы НМГ

в рекомендациях не оговорены [10]. Следует подчеркнуть, что в рекомендациях экспертов не предусмотрены сочетанные нарушения свертывания, такие как тромбоцитопения и угнетение синтеза факторов свертывания крови. Авторы отдельных публикаций уточнили минимальные значения уровня тромбоцитов в крови как $30 \times 10^9/\text{л}$, по достижении которого прекращали введение НМГ и выполняли трансфузии тромбоцитов [11, 13].

Введение суточной дозы НМГ 150–200 анти-Ха МЕ/кг при исходном состоянии нормокоагуляции обеспечивает достижение терапевтического диапазона 0,5–0,8 анти-Ха МЕ/л, вызывает увеличение АЧТВ в 1,5–1,7 раза и торможение генерации тромбина до 500 нмоль/л/мин [14]. На фоне гипофибриногемии менее 0,8 г/л и тромбоцитопении $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ применение НМГ, согласно рекомендациям экспертов, в суточной дозе 150–200 анти-Ха МЕ/кг или введение НМГ в редуцированной суточной дозе до 100 анти-Ха МЕ/кг при тромбоцитопении $25\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ могут обусловить геморрагические осложнения. Избежать геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии тромбоза на фоне гипофибриногемии и тромбоцитопении позволила разработанная нами модификация выбора редуцированной дозы далтепарина натрия с учетом реального числа тромбоцитов в крови.

Следует подчеркнуть, что гипокоагуляционные изменения (содержание фибриногена менее 0,8 г/л в сочетании со снижением числа тромбоцитов в крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$) на фоне применения L-аспарагиназы (особенно, ее пегилированной формы), по нашим пока не опубликованным данным, возникли у каждого третьего пациента с ОЛЛ (38 из 126 проанализированных за 18 мес. 2017–2018 гг. при применении протокола лечения ALL-MB-2015). Венозный тромбоз осложнил течение и лечение каждого седьмого из ста пациентов с ОЛЛ. Данное обстоятельство указывает на необходимость сдержанного и взвешенного отношения к выбору способа профилактики и лечения венозных тромбозов у пациентов с ОЛЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из 592 пациентов с ОЛЛ, получавших программное лечение по протоколам ALL-MB-2008 ($n = 401$) и ALL-MB-2015 ($n = 191$) с 2008 по 2017 г., венозные тромбозы выявлены у 42. Кумулятивная частота тромбозов составила $7,5 \pm 1,1\%$. Мы подтвердили, что венозные тромбозы у пациентов с ОЛЛ возникают на любом этапе лечения, независимо от пола. Более $1/3$ общего числа тромбозов выявлены на этапе индукционной терапии ОЛЛ.

Наличие венозного тромбоза на фоне предлагаемой нами схемы антикоагулянтной терапии с применением НМГ не привело к ухудшению показателей бессобытийной выживаемости больных ОЛЛ по сравнению с пациентами, не имевшими тромбозов. Снижение терапевтической дозы НМГ по предлагаемой нами схеме также не оказывало негативного воздействия на исход венозных тромбозов в анализируемых группах больных ОЛЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: В.В. Дмитриев.

Сбор и обработка данных: В.В. Дмитриев, Н.В. Мигаль, Е.В. Дмитриев.

Предоставление материалов исследования: В.В. Дмитриев, Н.В. Липай.

Анализ и интерпретация данных: В.В. Дмитриев, Н.В. Мигаль, О.И. Быданов.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Жарков П.А., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Венозные тромбозы у детей со злокачественными новообразованиями (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(1):66–74. doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-66-74.

[Zharkov PA, Romyantsev AG, Novichkova GA. Venous thromboembolism in children with cancer. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;2(1):66–74. doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-66-74. (In Russ)]

2. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(7):554–63. doi: 10.1097/mpb.0b013e3181e6f003.

3. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol*. 2007;138(4):430–45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06677.x.

4. Athale UH, Laverdiere C, Nayiager T, et al. Evaluation for inherited and acquired prothrombotic defects predisposing to symptomatic thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: a protocol for a prospective, observational, cohort study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):313. doi: 10.1186/s12885-017-3306-5.

5. Tuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK, et al. Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):485–94. doi: 10.1111/jth.13236.

6. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, 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.

7. Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*. 2010;115(24):4999–5004. doi: 10.1182/blood-2010-01-263012.

8. Appel IM, Hop WCJ, van Kessel-Bakvis C, et al. L-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost*. 2008;100(08):330–7. doi: 10.1160/th07-10-0620.

9. Kearon C, Akl E, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*. 2016;149 (2):315–52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

10. Carrier M, Khorana AA, Zwicker JI, et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2013;11(9):1760–5. doi: 10.1111/jth.12338.

11. Saccullo G, Malato A, Raso S, et al. Cancer patients requiring interruption of long-term warfarin because of surgery or chemotherapy induced thrombocytopenia: the use of fixed subtherapeutic doses of low molecular weight heparin. *Am J Hematol*. 2012;87(4):388–91. doi: 10.1002/ajh.23122.

12. Kerlin B, Stephens J, Hogan M, et al. Development of a Pediatric-Specific Clinical Probability Tool for Diagnosis of Venous Thromboembolism: A Feasibility Study. *Pediatr Res*. 2014;77(3):463–71. doi: 10.1038/pr.2014.198.

13. Babilonia KM, Golightly LK, Gutman JA, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Thrombocytopenic Cancer: Outcomes Associated With Reduced-Dose, Low-Molecular-Weight Heparin During Hospitalization. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(8):799–806. doi: 10.1177/1076029614543140.

14. Dmitriev EV. Nadroparin and dalteparin pharmacokinetics in thromboses complicated the treatment of children with oncological diseases. The Book of Abstracts The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology, Saint Petersburg, Russia October 4–6, 2018. pp 60.