

Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии нарушений гемостаза у детей с острыми лейкозами

Е.М. Кольцова^{1,2}, А.Н. Баландина^{1,2}, Е.А. Серегина¹, А.В. Полетаев¹,
Т.А. Вуймо¹, М.А. Пантелеев^{1,2}, Ф.И. Атауллаханов^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук;
Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4

Контактные данные: Екатерина Михайловна Кольцова ekaterina_koltsova@bk.ru

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями как в детском, так и во взрослом возрасте сталкиваются с высокими рисками развития тромботических и геморрагических осложнений.

Около 40 % пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом сталкиваются с кровоточивостью, а частота развития тромбозов при этом заболевании колеблется от 1 до 36 %. Большинство тромбозов ассоциировано с использованием центральных венозных катетеров и применением L-аспарагиназы, которое приводит к значительному снижению синтеза большинства белков системы свертывания.

Массивные кровотечения составляют две трети среди всех причин ранней смерти пациентов детского возраста при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ). Абсолютные риски смерти вследствие кровотечения и лейкостаза варьируют от 1,8 % в общей популяции детей с ОМЛ до 14,3 % в популяции с гиперлейкоцитозом более $200 \times 10^9/\text{л}$. Риск возникновения тромботических осложнений у детей с ОМЛ варьирует в пределах 3,4–11 %. У пациентов с ОМЛ могут возникать сложные системные коагулопатии, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), чрезмерный фибринолиз или неспецифический протеолиз.

Лабораторная диагностика гемостаза у пациентов с лейкозами затруднена из-за сочетанного характера тромботических и геморрагических осложнений — у каждого конкретного больного с гемобластозом можно ожидать одновременно кровоточивость, тромбоз и даже ДВС-синдром (сочетающий в себе одновременно гипер- и гипокоагуляционные фазы). Из-за длительного характера лечения и варьирующей интенсивности различных блоков терапии состояние гемостаза пациента при манифестации заболевания не позволяет с какой-либо достоверностью предсказать осложнения на терапии индукции или консолидации. Вовлечение в патологический процесс сразу всех звеньев системы гемостаза — сосудистого, тромбоцитарного и плазменного — делает невозможным предикцию и диагностику тромбогеморрагических осложнений при помощи стандартных тестов гемостаза и общего анализа крови, поскольку они предназначены для оценки концентраций отдельных белков и функционирования отдельных компонентов системы гемостаза и никак не оценивают баланс между ее прокоагулянтными и антикоагулянтными составляющими. Глобальные тесты гемостаза, такие как тромбоэластография, тромбодинамика и тест генерации тромбина адекватно отражают гиперкоагуляционные состояния и могут послужить основой для разработки нового комплекса лабораторных тестов гемостаза.

Ключевые слова: гемостаз, детская гематология-онкология, тромбоз, кровотечение, лабораторная диагностика

Для цитирования: Кольцова Е.М., Баландина А.Н., Серегина Е.А., Полетаев А.В., Вуймо Т.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии нарушений гемостаза у детей с острыми лейкозами. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):74–85.

Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and therapy of hemostasis disorders in children with acute leukemias

E.M. Koltsova^{1,2}, A.N. Balandina^{1,2}, E.A. Seregina¹, A.V. Poletaev¹, T.A. Vuymo¹, M.A. Pantelev^{1,2}, F.I. Ataulakhanov^{1,2}

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology,
Russian Academy of Sciences; 4 Kosyгина St., Moscow, 119991, Russia

Patients with oncohematological diseases, both children and adults, face high risks of thrombotic and hemorrhagic complications.

About 40 % of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia develop bleedings, and the incidence of thrombosis in this disease ranges from 1 to 36 %. Most thromboses are associated with the use of central venous catheters and the use of L-asparaginase, which leads to a significant reduction in the synthesis of coagulation proteins.

Massive hemorrhages account for two-thirds of all causes of early death in pediatric patients with acute myelogenous leukemia (AML). Absolute risks of death due to bleeding and leukostasis range from 1.8 % in the total population of children with AML to 14.3 % in a population with hyperleukocytosis more than $200 \times 10^9/\text{l}$. The risk of thrombotic complications in children with AML varies between 3.4–11 %. In patients with AML, complex systemic coagulopathies may occur, such as disseminated intravascular coagulation (DIC), excessive fibrinolysis, or nonspecific proteolysis. This scale is not yet applicable due to the lack of research on its effectiveness in the pediatric population. The laboratory diagnostics of hemostasis is difficult due to the combined nature of thrombotic and hemorrhagic complications: bleeding, thrombosis and even DIC syndrome (combining both hyper- and hypocoagulation phases) can be expected in each specific patient with

hemoblastosis. Because of the long-term nature of the treatment and the varying intensity of the various treatment units, the patient's hemostasis during disease manifestation does not allow one to predict with any certainty the complications on induction or consolidation therapy. Involving all the components of the hemostasis system – vascular, platelet and plasma – into the pathological process makes prediction and diagnosis of thrombohemorrhagic complications impossible with the help of standard hemostatic tests and a general blood test, since these tests are designed to assess the concentrations of individual proteins and the functioning of individual components of the hemostatic system, and does not assess the balance between its procoagulant and anticoagulant components. Global hemostatic tests such as thromboelastography, thrombodynamics and thrombin generation test adequately reflect hypercoagulable conditions and can serve as a basis for the development of a new set of laboratory hemostasis tests.

Key words: hemostasis, pediatric hematology-oncology, thrombosis, hemorrhage, laboratory diagnostics

For citation: Koltsova E.M., Balandina A.N., Seregina E.A., Poletaev A.V., Vuymo T.A., Pantelev M.A., Ataullakhanov F.I. Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and therapy of hemostasis disorders in children with acute leukemias. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2018;5(4):74–85.

Информация об авторах

Е.М. Кольцова: к.б.н., ученый секретарь ЦТП ФХФ РАН, старший научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ekaterina_koltsova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

А.Н. Баландина: к.б.н., заместитель директора по науке ЦТП ФХФ РАН, заведующая лабораторией трансляционной медицины НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: a_balandina@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7032-695X>

Е.А. Серегина: научный сотрудник группы клинического гемостаза НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: elserereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

А.В. Полетаев: руководитель группы клинического гемостаза НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Т.А. Вуймо: к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: tagaty@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3491-1884>

М.А. Пантелеев: д.ф.-м.н., к.б.н., и. о. директора ЦТП ФХФ РАН, заведующий лабораторией клеточного гемостаза и тромбоза НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mapantelev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

Ф.И. Атауллаханов: член-корр. РАН, д.б.н., профессор, научный консультант ЦТП ФХФ РАН, заведующий отделом биофизики и системной биологии НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ataullakhanov.fazly@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Information about the authors

E.M. Koltsova: Cand. of Sci. (Biol.), Scientific Secretary of the CTP PHCHPH RAS, Research Associate of the Laboratory of Translational Medicine Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: ekaterina_koltsova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

A.N. Balandina: Cand. of Sci. (Biol.), Deputy Director for Science of CTP PHCHPH RAS, Head of the Laboratory of Translational Medicine Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: a_balandina@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7032-695X>

E.A. Seregina: Research Associate of Clinical Hemostasis Group Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: elserereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

A.V. Poletaev: Head of Clinical Hemostasis Group Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

T.A. Vuymo: Cand. of Sci. (Biol.), Leading Research Associate of the Laboratory of Translational Medicine Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: tagaty@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3491-1884>

M.A. Pantelev: Dr. of Sci. (Phys.-Math.), Cand. of Sci. (Biol.), Acting Director of CTP PHCHPH RAS, Head of the Laboratory of Cell Hemostasis and Thrombosis Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: mapantelev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

F.I. Ataullakhanov: Corresponding Member of RAS, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Scientific Consultant of CTP PHCHPH RAS, Head of the Department of Biophysics and System Biology Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: ataullakhanov.fazly@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Вклад авторов

Е.М. Кольцова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

А.Н. Баландина: обзор публикаций по теме статьи, научная редакция статьи

Е.А. Серегина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

А.В. Полетаев: обзор публикаций по теме статьи

Т.А. Вуймо: обзор публикаций по теме статьи

М.А. Пантелеев: научная редакция статьи

Ф.И. Атауллаханов: научная редакция статьи

Authors' contributions

E.M. Koltsova: reviewing of publications of the article's theme, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume

A.N. Balandina: reviewing of publications of the article's theme, scientific edition of the article

E.A. Seregina: reviewing of publications of the article's theme, writing the text of the manuscript

A.V. Poletaev: reviewing of publications of the article's theme

T.A. Vuymo: reviewing of publications of the article's theme

M.A. Pantelev: scientific edition of the article

F.I. Ataullakhanov: scientific edition of the article

Конфликт интересов. Ф.И. Атауллаханов является соучредителем ООО «ГемаКор», которое имеет несколько патентов и патентных заявок, связанных с диагностическим использованием теста Тромбодинамика® (Атауллаханов Ф.И., международные патентные заявки: PCT/CH2007/000543, дата подачи 02.11.2007 и PCT/RU2012/000570, дата подачи 16.07.2012). Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** F.I. Ataullakhanov is co-founder of HemaCore LLC, which holds several patents and patent applications that are related to the diagnostic use of Thrombodynamics® (Ataullakhanov F.I., international patent applications: PCT/CH2007/000543 filing date 02.11.2007 and PCT/RU2012/000570 filing date 16.07.2012). None of the other authors has any competing interests to declare.

Финансирование. Работа Ф.И. Атауллаханова была поддержана грантом Российского научного фонда № 16-14-00224, работа А.Н. Баландиной и Е.М. Кольцовой была поддержана грантом президента для молодых ученых МК-913.2017.4 и грантом Российского научного фонда № 17-74-10224, работа М.А. Пантелеева была поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 17-04-01309. / **Funding.** The work of F.I. Ataulakhonov was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 16-14-00224, the work of A.N. Balandina and E.M. Koltsova was supported by the President's grant for young scientists MK-913.2017.4 and the grant of the Russian Science Foundation No. 17-74-10224, the work of M.A. Pantelev was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research No. 17-04-01309.

Благодарность. Авторы выражают благодарность врачебному и административному коллективу ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за содействие в организации и проведении научных исследований, результаты которых упомянуты в данном обзоре. / **Gratitude.** The authors are grateful to the medical and administrative team of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia for assistance in organizing and conducting research, the results of which are mentioned in this review.

Введение

Несмотря на достаточно серьезный риск возникновения тромботических и геморрагических осложнений у пациентов детского возраста с острыми лейкозами, до сих пор не существует адекватных стандартов лабораторного сопровождения основной терапии, а также отсутствуют рекомендации по назначению прокоагулянтной и антикоагулянтной терапии. Разнонаправленность изменений в системе гемостаза вследствие самого заболевания или его терапии, предрасполагающая таких пациентов как к тромбозам, так и к кровотечениям, делает невозможной их предикцию при помощи стандартных лабораторных методов, входящих в рутинную коагулограмму. В данном обзоре мы рассмотрим патогенез и современное состояние ситуации в области гемостаза у детей с острыми лейкозами.

Острый лимфобластный лейкоз

У детей самым частым онкогематологическим заболеванием является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), его доля среди всех лейкозов составляет около 80 %. У взрослых заболевание встречается гораздо реже, форма острого лейкоза диагностируется примерно у 10 % пациентов [1]. Около 40 % больных сталкиваются с кровоточивостью при остром лейкозе, однако она, как правило, не относится к жизнеугрожающим состояниям [2, 3]. Носовые кровотечения, десневые кровотечения и петехии, характерные для ОЛЛ, связаны с анемией и снижением количества тромбоцитов как следствием нарушения работы системы кроветворения и терапии при лейкозе [3]. Тяжелые геморрагии (желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, внутричерепные кровоизлияния) чаще развиваются вследствие прогрессирования ОЛЛ или позднего обнаружения болезни [2]. Однако ранняя смерть у пациентов с ОЛЛ составляет всего 1 % от всех диагностированных, при этом основной причиной являются инфекционные осложнения, которые могут привести к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), внутричерепные кровоизлияния вследствие угнетения гемопоэза являются 2-й причиной ранней смерти у пациентов с ОЛЛ до терапии [2]. ОЛЛ занимает 1-е место и в отношении частоты развития тромбозов у пациентов детского и подросткового возраста. При этом заболевании она колеблется, по данным разных исследователей, от 1 до 36 % [4].

Использование центральных венозных катетеров (ЦВК) является причиной 2/3 всех тромбозов при ОЛЛ у детей. Несмотря на то, что большинство из них протекает бессимптомно, они опасны развитием повторных тромботических эпизодов, которые случаются у 4–19 % пациентов [2, 4]. Кроме того, тромбоз в системе центральных вен опасен из-за возможности тромбоэмболии легочной артерии, он возникает у 8–15 % больных [4, 5]. По некоторым данным, посттромботический синдром развивается у 5–25 % пациентов [2, 4], а, по данным метаанализа, — у 50 % больных с тромбозом центральных вен [5]. В 2–4 % случаев тромбоз, ассоциированный с ЦВК, является непосредственной причиной смерти пациентов с ОЛЛ [4, 5].

Второй по частоте причиной развития тромбозов при ОЛЛ у детей является совместное использование L-аспарагиназы [1] и глюкокортикостероидных гормонов (в основном в терапии индукции) [2, 6]. Применение L-аспарагиназы в терапии ОЛЛ основано на снижении содержания аминокислоты аспарагина и существенной редукции синтеза белков. В здоровых клетках восстановление содержания происходит благодаря ферменту аспарагинсинтетазе, экспрессия которого в лейкозных клетках существенно снижена. Аспарагинсинтетаза может компенсировать недостаток аспарагина в большинстве здоровых клеток при терапии аспарагиназой. Но это не относится к печени, в которой идет синтез многих белков, в первую очередь плазменных [1, 7]. Применение аспарагиназы приводит к значительному снижению синтеза большинства белков системы свертывания, которые отвечают за про- и антикоагулянтные свойства крови [6]. Считается, что уменьшение концентрации фибриногена и фактора Виллебранда [1] в плазме крови чревато развитием геморрагических осложнений, редукция синтеза антитромбина III (АТIII) [6, 8, 9] — тромбозами. Однако, как показали исследования, изменения в концентрациях белков системы свертывания не отвечают на вопрос о рисках и направленности гематологических осложнений при острых лейкозах. Ведь, несмотря на то, что уменьшение концентрации фибриногена и прокоагулянтных факторов в плазме крови может быть чревато развитием геморрагических осложнений, в то время как редукция синтеза АТIII и протеина С — тромбозами, в клинической картине пациентов с ОЛЛ мы чаще наблюдаем тромбозы поверхностных и глубоких вен, тромбоз сагиттально-

го синуса, артериальный тромбоз и тромбозы венозных катетеров, ДВС-синдром [8]. Многочисленные исследования показывают, что терапия аспарагиназой приводит к значительному снижению синтеза большинства прокоагулянтных факторов свертывания крови (фибриногена, факторов II, V, VII, IX, X, фактора фон Виллебранда), а также плазминогена, АТIII, протеинов С и S [6, 8], а использование в терапии ОЛЛ глюкокортикостероидов, напротив, приводит к увеличению синтеза фактора свертывания VII, фактора фон Виллебранда, протромбина (фактора II), АТIII, а также ингибитора активатора плазминогена [1]. Но лабораторно подтвержденные изменения в концентрациях этих белков не дают ответа на вопрос о рисках тромботических осложнений при ОЛЛ. В итоге показано, что наиболее частым гематологическим побочным эффектом терапии ОЛЛ являются именно тромботические осложнения, и сложно определить, какие именно концентрации белков системы свертывания приводят к высокому риску тромбообразования [6].

Что касается тестов на оценку состояния системы свертывания, то в исследовании E. Truelove, A.K. Fielding и V.J. Hunt [1] показано, что в группе пациентов с ОЛЛ тесты на время свертывания (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ)) и концентрация фибриногена оказались нечувствительны к известным тромботическим осложнениям у этих больных, находясь всегда области гипокоагуляции в связи с приемом L-аспарагиназы. При использовании результатов измерения концентрации АТIII для оценки протромботических тенденций было показано, что пониженная концентрация АТIII не всегда является четким предсказателем тромботических осложнений, часто клинический эффект от снижения концентрации АТIII отложенный и сложно провести зависимость между уровнем снижения АТIII и наличием клиники тромбоза. Также тесты свертывания (АЧТВ, ПВ) и концентрация фибриногена оказались нечувствительны к гиперкоагуляционным изменениям у детей с ОЛЛ на терапии с L-аспарагиназой, показывая лишь удлинение времен свертывания из-за подавления синтеза всех факторов свертывания крови в исследовании I.M. Appel et al. [10]. На 29-й день терапии дексаметазоном повышение концентраций факторов свертывания (VII, IX, V) и снижение естественных антикоагулянтов (АТIII, протеина С, протеина S) указывало на протромботические тенденции, однако при этом фибриноген оставался в норме и корреляций с клиническим тромбозом не было [10].

В итоге показано, что стандартные тесты оценки системы свертывания крови (АЧТВ, ПВ и ТВ) чувствительны к снижению концентрации прокоагулянтных факторов свертывания, обусловленных введением L-аспарагиназы и снижением белково-синтетической функции печени, однако не коррелируют с геморрагическими осложнениями при ОЛЛ, которые больше связаны со снижением количества тромбоцитов. При

этом эти тесты состояния свертывающей системы нечувствительны к гиперкоагуляции и не помогают в оценке риска главного гематологического осложнения при ОЛЛ – тромбоза [1, 6].

Исследование L.G. Mitchell et al. [9] показало, что наибольший эффект снижения белкового синтеза во время применения L-аспарагиназы в терапии ОЛЛ можно наблюдать по концентрации АТIII, что является признаком тромботических рисков. Однако из-за снижения этого показателя у всех пациентов с ОЛЛ на терапии с применением L-аспарагиназы, сложно определить, какая именно концентрация АТIII приводит к высокому риску тромбообразования. Показано, что снижение концентраций фибриногена, АТIII, протеина С и плазминогена при применении L-аспарагиназы (препараты *E. coli*- and *Erwinia* L-asparaginase) является фактором, который ведет к тромботическим и геморрагическим осложнениям у детей с ОЛЛ. Однако не определено, насколько сильно эти концентрации должны снизиться для однозначного увеличения риска тромботических осложнений [11].

Молекулярные маркеры, указывающие на повышенное свертывание, такие как D-димер и PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена), изменяются у пациентов с ОЛЛ, но статистически незначимо [4]. У некоторых больных все-таки наблюдалось снижение t-РА (тканевый активатор плазминогена) [6] и повышение D-димера и PAI-1, однако корреляции с тромботическими осложнениями не обнаружено [1]. Еще несколько исследований, посвященных тромботическим рискам при ОЛЛ, указывают на изменения в маркерах – фрагментах протромбина F1+2 и TAT-комплекса, по которым можно судить о повышенной генерации тромбина. Но и эти тесты не дают ответа на вопрос о риске тромбоза у пациентов с ОЛЛ. Это согласуется со многими исследованиями, которые показывают, что только интегральные тесты системы гемостаза (тромбоэластография, тромбодинамика и тест генерации тромбина) адекватно отражают гиперкоагуляционные состояния [12, 13]. Ранее показано, что тест генерации тромбина (эндогенный тромбиновый потенциал) в стандартной постановке не чувствителен к гиперкоагуляции у больных ОЛЛ [14], однако модифицированная постановка теста генерации тромбина с добавлением тромбомодулина показала статистически значимую разницу между пациентами с ОЛЛ и нормальным контролем, что, по мнению авторов, указывает на разбалансировку пути протеина S/протеина С [14]. Исследование прокоагулянтной активности микровезикул у пациентов с ОЛЛ с помощью теста генерации тромбина показало наличие изменений у 6 больных (у 4 из которых случился тромбоз) из 53 [15]. Исследование системы гемостаза у 73 детей с ОЛЛ, проходящих лечение по протоколу ALL-MB-2015 на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, показало, что комбинация из 3 параметров (скорость роста сгустка

в тромбодинамике, концентрация АТIII и концентрация D-димеров) может служить для оценки риска тромботических осложнений. Всего с помощью ультразвукового ангиосканирования тромбозы были зарегистрированы у 40 (55 %) больных (неопубликованные данные). Большинство тромбозов обнаружено в группах пациентов с высокой скоростью роста сгустка и отсутствием изменений в концентрации D-димера во время терапии, независимо от концентрации АТIII частота тромбоза у этих пациентов составила около 45 %. При этом, несмотря на гиперкоагуляцию по скорости роста сгустка, при наличии повышенной концентрации маркера лизиса сгустка, D-димера, частота тромбоза составляла около 10 %. Можно предполагать, что сохранение функциональной активности системы лизиса у некоторых пациентов с ОЛЛ позволяет им справиться с характерной для этого заболевания гиперкоагуляцией без тромботических осложнений.

На данном этапе у детей с ОЛЛ в рутинной практике не рекомендуется профилактика тромботических осложнений с помощью антикоагулянтной терапии, так как она может повысить токсичность лечения. Химиопрепараты, применяемые в терапии острых лейкозов, имеют ряд специфических побочных эффектов, которые связаны с кардио-, нейро- и гепатотоксичностью. Эти осложнения могут усилиться при взаимодействии препаратов химиотерапии (ХТ) с другими лекарствами. На данный момент не существует больших мультицентровых исследований, посвященных первичной тромбопрофилактике у детей [16]. Однако на небольших группах показано, что частота ретромбозов не зависит от наличия первичной тромбопрофилактики у детей и составляет около 15 % [17]. Профилактические дозы антикоагулянтов применяются лишь у группы пациентов со случившимся тромботическим осложнением в анамнезе, т. е. повышенным риском развития повторных тромбозов [16].

Острый миелобластный лейкоз

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – гетерогенная группа клональных заболеваний гемопоэтической ткани, объединенных общим происхождением из миелоидных клеток-предшественников и различающихся по морфологическим, цитогенетическим, молекулярным и иммунологическим признакам [18]. ОМЛ составляет до 13 % всех острых лейкозов у детей в возрасте младше 10 лет. В отличие от ОЛЛ частота ОМЛ существенно возрастает во 2-м десятилетии жизни, составляя до 36 % всех случаев острого лейкоза у детей в возрасте от 15 до 19 лет [19]. Общая заболеваемость ОМЛ в США у детей в возрасте от 0 до 19 лет составляет 8,8 человек на миллион [19], в России – 2,7 человек на миллион, однако российская статистика может быть существенно занижена [20].

Массивные кровотечения составляют две трети среди всех причин ранней смерти пациентов детского

возраста при ОМЛ [21]. Основными независимыми факторами риска ранней смерти вследствие кровотечения/лейкостаза являются гиперлейкоцитоз более $200 \times 10^9/\text{л}$ и FAB-подтип ОМЛ М4 или М5. Абсолютные риски смерти вследствие кровотечения и лейкостаза варьируют от 1,8 % в общей популяции детей с ОМЛ до 14,3 % в популяции с гиперлейкоцитозом более $200 \times 10^9/\text{л}$ [22]. Наиболее распространенным видом кровотечений у детей с ОМЛ, приводящим к летальному исходу, являются внутрисосудистые кровотечения, частота возникновения которых составляет 5 % [23].

У пациентов с ОМЛ могут возникать сложные системные коагулопатии, такие как ДВС-синдром, чрезмерный фибринолиз или неспецифический протеолиз [24]. При недавно диагностированном ОМЛ большое количество миелобластов циркулируют в прямом контакте с плазмой крови. Ранние исследования показали влияние повышенной экспрессии на мембранах бластов и бластных микровезикулах тканевого фактора (ТФ), основного белка внешнего пути активации каскада свертывания, в патогенезе ДВС-синдрома [25], ассоциированного с ОМЛ. Более поздние исследования, однако, поставили под вопрос роль ТФ, экспрессируемого на поверхности бластов и микровезикул, в формировании гиперкоагуляции при ОМЛ и предложили альтернативные механизмы, такие как возникновение у пациента приобретенной резистентности к активированному протеину С [26]. На данный момент существуют подтверждения сочетанного механизма формирования ОМЛ-ассоциированной коагулопатии, который подразумевает вовлечение как внешнего, так и контактного путей активации. Например, через высвобождение повышенных количеств внеклеточной ДНК и РНК в кровоток, что приводит к активации фактора XII [27]. Кровотечение у детей с ОМЛ может возникать вторично по отношению к гиперлейкоцитозу (большое количество циркулирующих бластов, несущих на мембране ТФ, провоцирует внутрисосудистое свертывание и обуславливает кровотечение как следствие коагулопатии потребления) либо являться следствием повреждения сосудистой стенки в результате миграции лейкоцитарных клеток в периваскулярные пространства. Помимо механической обструкции микрососудов миелобласты активируют клетки эндотелия путем индуцирования экспрессии адгезионных рецепторов эндотелиальных клеток, таких как E-селектин, P-селектин, ICAM-1 и VCAM-1, что приводит к их адгезии на эндотелий. Миелобласты также способны адгезироваться на неактивированный сосудистый эндотелий путем секреции фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β) или дополнительных стимулирующих факторов [28]. Дополнительными изменениями после активации эндотелиальных клеток, вызванных цитокинами, могут быть потеря целостности сосудов и преобразование фенотипа эндотелия из антитромботического в протром-

ботический. Эндотелиальная дезинтеграция делает возможной миграцию миелобластов за пределы кровеносной системы и приводит к микрогеморрагиям. Взаимодействие тканей с миелобластами опосредуется металлопротеиназами (ММП, в частности ММП-9), которые экспрессируются на клеточной поверхности и секретируются во внеклеточную матрицу [29]. Со стороны клеточного гемостаза одним из основных факторов риска кровотечений при ОМЛ служит гипопролиферативная тромбоцитопения, являющаяся следствием самого заболевания или противоопухолевой терапии и присутствующая у всех пациентов [30]. Помимо тромбоцитопении тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов с ОМЛ также характеризуется уменьшением функциональной активности тромбоцитов (что выражается в сниженной экспрессии гликопротеинов на их поверхности при активации различными агонистами) и снижением их размера [31], что также может вносить свой вклад в развитие кровотечений у пациентов с ОМЛ.

Риск возникновения тромботических осложнений у детей с ОМЛ варьирует в пределах 3,4–11 %. Однако, принимая во внимание в целом низкую частоту ОМЛ у детей по сравнению со взрослыми, а также то, что такие осложнения носят нелетальный характер и не влияют на выживаемость, исследования, касающиеся тромбозов у детей с ОМЛ, ограничены описаниями отдельных случаев и анализом маленьких выборок.

Патогенез тромбоза при ОМЛ схож с патогенезом ОМЛ-ассоциированного ДВС-синдрома. Бласти экспрессируют на своей поверхности различные протромботические вещества, такие как ТФ [32], раковый прокоагулянт (цистеиновая протеаза, напрямую активирующая фактор X независимо от фактора VII) [33], и цитокины [34]. Лейкемические бласты и микроvesикулы также активируют тромбоциты через цитокины и высвобождение фактора роста [35]. Помимо этого массовая клеточная смерть вследствие цитостатической противоопухолевой терапии приводит к высвобождению больших количеств внеклеточной ДНК в кровоток. Циркулирующая внеклеточная ДНК может влиять на гемостаз, индуцируя агрегацию тромбоцитов, стимулируя активацию коагуляции, ингибирование фибринолиза и изменение стабильности сгустка [36]. Таким образом, тромбоз при ОМЛ может возникать даже на фоне тромбоцитопении [37], что делает его лечение достаточно сложной и неоднозначной задачей.

Базовыми препаратами индукционных режимов всех без исключения протоколов лечения ОМЛ являются цитозин-арабинозид и антрациклины [38]. Как и практически любая схема ХТ, терапия при ОМЛ имеет сочетанный характер воздействия на систему гемостаза, предрасполагая пациента одновременно к кровотечениям (в основном вследствие тромбоцитопении как неизбежного побочного эффекта терапии) и к тромбозам. В целом терапия при ОМЛ считается существенно менее тромбогенной, чем

терапия при ОЛЛ, вследствие отсутствия в протоколах L-аспарагиназы. Исследований, напрямую оценивающих тромбогенность ХТ при ОМЛ у детей, не проводилось. Метаанализ исследований у детей с ОЛЛ показал повышенный риск развития тромбоза у пациентов, получавших антрациклины (6,1 %), по сравнению с теми, кто их не получал (2,7 %, $p = 0,05$ %); не было никакой разницы в типе используемого антрациклина [39]. Однако работы, посвященные режимам терапии без антрациклинов, относятся к 1980–1990-м годам, и тромбогенный эффект антрациклинов может быть следствием прогресса методов диагностики тромбозов, а не собственно эффектом от препаратов. Стоит отметить, что лабораторные данные на клеточных культурах подтверждают тот факт, что терапия антрациклинами все же может вносить вклад в частоту тромбозов и ДВС-синдрома при ОМЛ. Было показано, что при инкубации клеточных культур клеток эндотелия (EAhy926), а также опухолевых клеточных ОМЛ-линий (HL60 (ОМЛ М2), NB4 (ОМЛ М3) и U9379 (ОМЛ М5)) с идарубицином в течение суток происходит укорочение времени свертывания пулированной плазмы здоровых добровольцев (в качестве активатора используется суспензия клеточной культуры). Также инкубация с идарубицином приводила к повышению экспрессии ТФ, тромбомодулина и фосфатидилсерина на поверхности клеток исследуемых клеточных линий [40]. Цитозин-арабинозид не оказывал влияния на исследуемые клеточные линии [40]. Дополнительная терапия кортикостероидами также может оказывать прокоагулянтное влияние на систему гемостаза, однако эти данные подтверждаются только отдельными исследованиями и не подтверждены с помощью метаанализа. Механизм прокоагулянтного воздействия кортикостероидной терапии предположительно заключается в повышении концентраций факторов свертывания II и VIII и индукции гипофибринолитического состояния с повышением PAI-1 и снижением концентраций $\alpha 2$ -макроглобулина и t-PA [41].

Все пациенты с ОМЛ получают регулярные трансфузии компонентов крови на протяжении первых 4–6 нед индукционной терапии вследствие индуцированной аплазии кроветворения. В целях профилактики осложнений, связанных с лейкостазом и кровотечениями, пациентам из группы высокого риска (с М4- и М5-вариантами и инициальным лейкоцитозом более $50 \times 10^9/\text{л}$ и с М1- и М2-вариантами с инициальным лейкоцитозом $> 100 \times 10^9/\text{л}$) показано либо проведение лейкоцитафереза (заменного переливания у пациентов до 3-летнего возраста), либо медикаментозной циторедукции [38].

Критерии назначения антикоагулянтной профилактики пациентам детского возраста с ОМЛ в целом не отличаются от других видов онкологических заболеваний. Не рекомендуется проводить рутинную тромбопрофилактику у детей без тромбоэмболических эпизодов в анамнезе. Возможность назначения

тромбопрофилактики при условии отсутствия тромбоза в анамнезе может быть рассмотрена при условии наличия комплексного риска (например, наличия ЦВК, ожирения, приема гормональных контрацептивов либо гормональной заместительной терапии, госпитализации по поводу хирургического вмешательства, подросткового возраста). Рекомендуется назначать тромбопрофилактику пациентам с тромбозом в анамнезе в период получения интенсивной терапии основного заболевания при условии отсутствия противопоказаний к ее назначению. Основным агентом тромбопрофилактики у детей являются низкомолекулярные гепарины (НМГ). При условии наличия тромбоцитопении назначение профилактических доз НМГ (объемы профилактической/терапевтической дозировки могут быть получены из рекомендаций АССР [42]) приемлемо при концентрации тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$, терапевтических – более $50 \times 10^9/\text{л}$. Механическая профилактика (например, компрессионные чулки) может быть назначена пациентам подросткового возраста в условиях необходимости их иммобилизации (например, для хирургического вмешательства). При наличии дополнительных факторов риска (например, иммобилизованный подросток с ожирением или принимающий оральные контрацептивы) следует предпочесть медикаментозную тромбопрофилактику. Рекомендации касательно продолжительности тромбопрофилактики и целевых диапазонов анти-Ха-активности могут быть получены из [16].

Лабораторная диагностика системы гемостаза при ОМЛ направлена, в первую очередь, на своевременную диагностику ДВС-синдрома. Показатели лабораторных тестов при ОМЛ сильно зависят от состояния каждого конкретного пациента, от агрессивности назначенной ХТ. Если пытаться выделить какие-то общие тенденции до начала лечения, можно отметить повышение концентрации маркеров активации тромбоцитов – тромбоцитарного фактора IV (в 30 раз) и тромбосана B_2 (в 4,6 раза) при нормальной концентрации простогландина F_{1a} у большинства больных, что свидетельствует об активации тромбоцитов без вовлечения сосудистого эндотелия. Уровень фибриногена в целом не отличается от нормы [43], встречаемость гипофибриногенемии ниже 1,8 г/л примерно равна 5 % при ОМЛ не М3-подтипа [44]. Уровень ингибиторов свертывания (протеина С и АТIII) при ОМЛ снижен примерно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми контролями. Концентрация тромбин-антитромбин (ТАТ)-комплекса у пациентов с ОМЛ примерно в 5,4 раза повышена по сравнению со здоровыми контролями. Времена свертывания (АЧТВ и ПВ) не показали достоверных изменений по сравнению со здоровыми контролями [45]. Уровень фибринопептида А и протромбинового фрагмента F1+2 также повышен у пациентов с ОМЛ [43].

Состояние системы фибринолиза пациентов с ОМЛ характеризуется повышенным содержанием

Д-димеров (в 7,7 раза по сравнению со здоровыми контролями). Уровень пламиногена не отличается от нормы. Уровень t-РА повышен в 2,5 раза по сравнению со здоровыми контролями, уровень PAI-1 не отличается от здоровых, уровень ингибитора α_2 -антиплазмина (α_2AP) составляет около 40 % от нормы [45]. Изменения в лабораторных показателях свидетельствуют о повышенной фибринолитической активности у таких пациентов, хотя и не такой высокой, как при развитии ДВС.

Параметры тромбоэластографии при ОМЛ сильно зависят от концентрации тромбоцитов пациента и получаемых трансфузий. Из-за тромбоцитопении у пациентов с ОМЛ все они смещены в сторону гипокоагуляции [46].

Посчитанный балл по шкале диагностики ДВС-синдрома International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH DIC) до начала ХТ является практическим инструментом оценки риска тромбоза у взрослых пациентов с ОМЛ. Отношение рисков (ОР) для индивидуальных параметров шкалы равно 3,03 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,86–10,64) для $PB \leq 19,3$ с; 11,71 (2,63–52,17) для $PB > 19,3$ (по сравнению с $PB < 16,3$ с); 2,79 (0,84–9,28) для Д-димера от 0,5 до 4,0 мг/л (определяемого как умеренное повышение в балльной системе ISTH DIC); 12,03 (3,39–42,64) для Д-димера $> 4,0$ мг/л (определяемого как значительное увеличение в балльной системе ISTH DIC) по сравнению с $< 0,5$ мг/л (нормальный диапазон). Концентрация фибриногена и концентрация тромбоцитов не имеют предсказательной силы относительно тромбоза у пациентов с ОМЛ. Балл выше 5 по шкале ISTH DIC является достоверным предиктором тромбоза при ОМЛ не М3-подтипа у взрослых пациентов (ОР = 4,79 (1,71–13,45)). При этом балл по шкале ISTH DIC никак не ассоциирован с кровотечениями [47].

Острый промиелоцитарный лейкоз

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ, ОМЛ FAB-подтип М3) – особый вариант ОМЛ с преобладанием аномальных промиелоцитов. Встречаемость ОПЛ относительно других подтипов ОМЛ в детской популяции достаточно сильно варьирует и зависит от этнической принадлежности и географической области (доля ОПЛ среди всех подтипов ОМЛ у детей в США и Европе составляет 5–7 %, в Китае достигает 22 %, а в странах Латинской Америки – 28 %) [48]. Абсолютный показатель заболеваемости ОПЛ в детской популяции составляет в среднем 1–2 случая на миллион детского населения в год [49].

Характерной особенностью ОПЛ по сравнению с другими видами лейкозов является ярко выраженный геморрагический синдром, отсутствие гиперпластического синдрома и гепатоспленомегалии [49]. По сравнению с заболеванием у взрослых ОПЛ у детей чаще ассоциирован с гиперлейкоцитозом и более высоким количеством циркулирующих бластов; несмотря на

это, уровень выживаемости у детей и взрослых сопоставим [48]. Клонирование химерного гена и последующая разработка дифференцировочной терапии полностью трансретиноевой кислотой (all-trans retinoic acid, ATRA), а позже триоксидом мышьяка (Arsenic Trioxide, ATO), привели к созданию в начале 1990-х годов современной диагностической стратегии терапии ОПЛ [49]. На данный момент общая 10-летняя выживаемость при своевременной терапии ATRA или ATO в сочетании с цитостатической ХТ у пациентов с ОПЛ достигает 89–91 %, а бессобытийная выживаемость – 76 % [50].

Несмотря на успехи, достигнутые в вопросах диагностики и лечения ОПЛ, ранняя смертность до начала терапии и во время индукции остается неразрешенной проблемой современной гематологии-онкологии. Анализ данных многоцентровых клинических испытаний сообщает о снижении риска ранней смерти до 5–10 % по сравнению с 20 % ранней смертностью в эпоху «до ATRA». В действительности это связано, скорее всего, с тем, что эти данные получены на когортах специально отобранных пациентов, включенных в протоколы клинических испытаний, и не учитывают больных, умерших до регистрации в исследовании, до рандомизации или признанных некурабельными. Анализ данных, предоставленных отдельными центрами, возможно, более правильно отражает текущую ситуацию и говорит о том, что доля ранней смертности при ОПЛ осталась прежней, несмотря на открытие ATRA, и может достигать 17–29 % даже в развитых странах.

Основной причиной ранней смерти при ОПЛ являются массивные легочные и внутримозговые кровотечения (они составляют соответственно 32 % и 65 % всех причин смерти вследствие геморрагий) [51]. Геморрагический синдром различной степени тяжести характерен для всех пациентов и является основным диагностическим признаком ОПЛ.

Двумя основными механизмами коагулопатии при ОПЛ являются ТФ-индуцированный ДВС-синдром и первичный гиперфибринолиз. Промиелобласты на своей поверхности содержат большое количество ТФ, как показывают исследования клеточной линии NB4 и исследования на образцах пациентов [52]. Онкопротеин α -рецептора ретиноевой кислоты, уникальный для ОПЛ, активирует промотор ТФ [53]. Апоптоз является мощным индуктором экспрессии ТФ на промиелобластах [53]. Конечным результатом этой повышенной экспрессии ТФ является ДВС-синдром с потреблением факторов свертывания и фибриногена наряду с вторичным фибринолизом, который вызван появлением фибрина [51]. Помимо ТФ на поверхности бластов при лейкозах также экспрессируется так называемый раковый прокоагулянт (Са-зависимая цистеиновая протеаза, которая непосредственно активирует фактор X), наиболее высокий уровень которого отмечен на промиелобластах при ОПЛ. Механизм первичного гиперфибринолиза лежит в связывании

плазминогена и t-PA аннексином II, экспрессируемым на поверхности промиелобластов, что катализирует реакцию образования плазмينا в 60 раз. Помимо аннексина II промиелобласты также экспрессируют тканевый и урокиназный активаторы плазминогена на своей поверхности [54], в то время как концентрации α_2 -антиплазмينا и PAI-1 (основных ингибиторов фибринолиза) снижены у пациентов с ОПЛ [55]. Бласты активно везикулируют, микровезикулы при ОПЛ обладают теми же прокоагулянтными и фибринолитическими свойствами, что и первоначальные клетки, и усиливают генерацию тромбина у пациентов по сравнению со здоровыми контролями [51].

Тромбозы при ОПЛ встречаются чаще, чем при других типах ОМЛ. Их частота варьирует в достаточно широких пределах – 4–26 % [47]. Частоты артериальных и венозных тромбозов примерно равны, большая часть тромбозов происходит до начала терапии или на индукции. Примечательно, что большая часть венозных тромбозов при ОПЛ не являются катетер-ассоциированными. Тромбозы редко становятся причиной смерти пациента, исключение составляют ишемические инсульты и инфаркты [56]. Описание тромботических осложнений у детей с ОПЛ ограничено отдельными случаями.

Помимо прокоагулянтных свойств промиелобластов тромбозы при ОПЛ также могут быть частично связаны с особенностями назначаемой терапии. ATRA обладает прокоагулянтным эффектом благодаря усилению экспрессии адгезивных молекул как на промиелоцитах, так и на эндотелии, и увеличению производства цитокинов. Индуцированный антрациклинами апоптоз может способствовать тромбогенезу в ОПЛ за счет высвобождения ТФ-несущих микрочастиц из поврежденных лейкозных клеток [57].

На настоящий момент про- и антикоагулянтная терапия/профилактика при ОПЛ включает в себя трансфузии компонентов крови для поддержания концентрации тромбоцитов выше $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ и фибриногена выше 1,0–1,5 г/л [51]. Своевременное назначение ATRA в подавляющем большинстве случаев купирует геморрагический синдром. Прочие препараты, включающие в себя гепарин, антифибринолитики, рекомбинантный фактор VIIa, применялись в основном в эру «до ATRA» и в настоящий момент не используются. Существуют сравнительно новые данные, свидетельствующие о том, что рекомбинантный тромбомодулин может стать полезным дополнением при лечении коагулопатии при ОПЛ [58]. Гепарин и антиагрегантные препараты при ОПЛ могут применяться только для лечения уже возникшего тромбоза, их назначение должно быть основано на индивидуальной оценке риска для каждого пациента, а лечение проводится после стабилизации лабораторных параметров гемостаза [59].

В большинстве случаев лабораторные параметры гемостаза при манифестации ОПЛ выходят за пределы нормы. Для пациентов характерна тромбоцитопе-

ния, часто тяжелая, средняя концентрация тромбоцитов составляет $30 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон – $4\text{--}135 \times 10^9/\text{л}$). Наблюдается заметное удлинение ПВ (медиана – 63 с, диапазон – 38–124 с) при нормальном АЧТВ (медиана – 26 с, диапазон – 21,5–36 с) и варьирующем фибриногене (медиана – 2,58 г/л, диапазон – 0–8,80 г/л) [60]. У многих людей с ОПЛ концентрация фибриногена в норме, хотя широкий диапазон наблюдаемых значений также указывает на то, что некоторые пациенты испытывают глубокую гипофибриногемию. Маркеры активации коагуляции, включая D-димеры, F1+2, комплекс ТАТ и фибринопептид А, как правило, повышены при манифестации ОПЛ. Эти параметры улучшаются вскоре после начала лечения АТРА. По сравнению с прочими подтипами ОМЛ при ОПЛ средние показатели фибриногена у пациентов ниже, а концентрации D-димеров и продуктов деградации фибрина выше, что указывает на гиперфибринолиз как уникальный механизм коагулопатии при ОПЛ. Исследований, посвященных глобальным тестам гемостаза у таких больных, к сожалению, не существует.

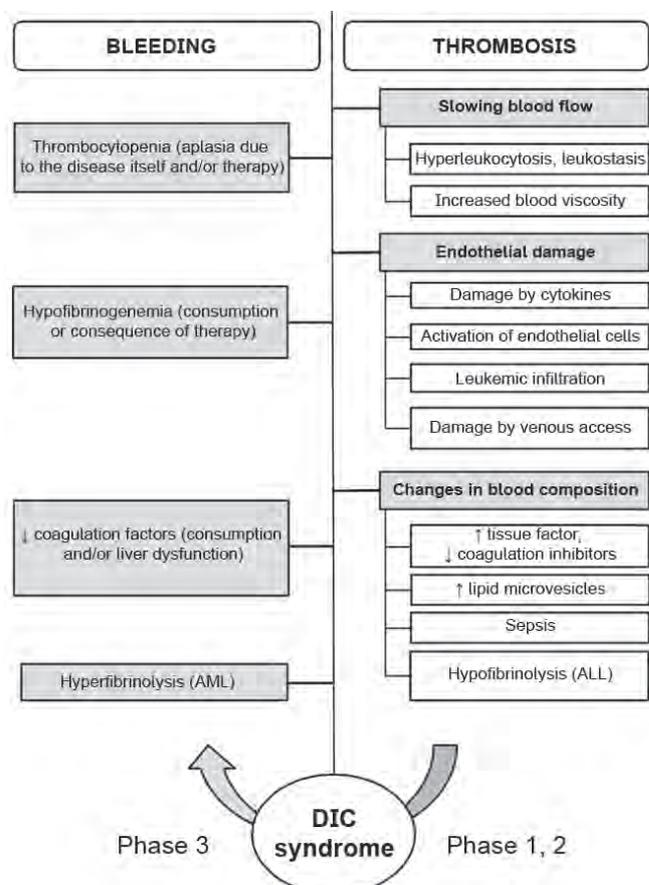
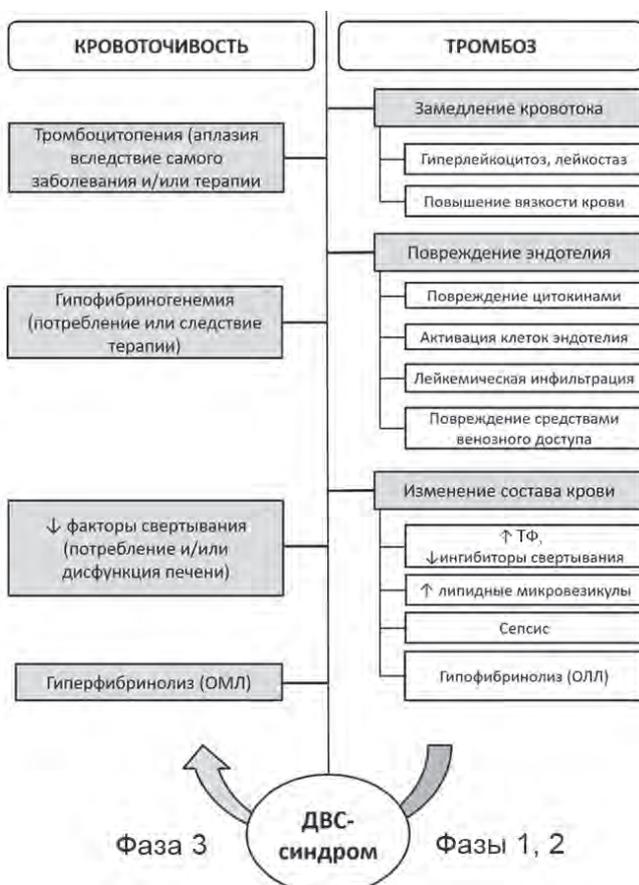
Уровень фосфатидилсерина, низкий уровень тромбоцитов, высокий уровень лейкоцитов, низкий уровень фибриногена, высокий уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, удлиненное РТ и высокое значение D-димера ассоциированы с риском массивного кровотечения у пациентов с ОПЛ. Балл по шкале ISTH DIC выше 5 является достоверным предиктором кровотечения, выше 6 – ранней смерти

вследствие геморрагии у пациентов с ОПЛ [60]. Балл ниже 5 является предиктором венозного тромбоза [56], для артериального тромбоза достоверных предикторов не было обнаружено.

Общие особенности возникновения нарушений гемостаза у детей с лейкозами

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями как в детском, так и во взрослом возрасте сталкиваются с высокими рисками развития тромботических и геморрагических осложнений. На рисунке представлена общая схема механизма возникновения нарушений гемостаза у пациентов с гемобластомами.

Лабораторная диагностика гемостаза затруднена из-за сочетанного характера осложнений – у каждого конкретного пациента с гемобластомом можно ожидать одновременно кровоточивость, тромбоз и даже ДВС-синдром (сочетающий в себе одновременно гипер- и гипокоагуляционные фазы). Из-за длительного характера лечения и варьирующей интенсивности различных блоков терапии состояние гемостаза пациента при манифестации заболевания не позволяет с какой-либо достоверностью предсказать осложнения на терапии индукции или консолидации. Вовлечение в патологический процесс сразу всех звеньев системы гемостаза – сосудистого, тромбоцитарного и плазменного – делает невозможным предикцию и диагностику тромбогеморрагических осложнений при помощи стандартных тестов гемостаза



Механизм нарушения гемостаза при острых лейкозах

Mechanism of hemostatic disorders in acute leukemia

за и общего анализа крови, поскольку данные тесты предназначены для оценки концентраций отдельных белков и функционирования отдельных компонентов системы гемостаза и никак не оценивают баланс между ее прокоагулянтными и антикоагулянтными составляющими. Стоит также отметить, что если сдвиг системы в сторону гипокоагуляции и необходимость назначения прокоагулянтной профилактики или терапии можно грубо оценить по концентрации тромбоцитов в периферической крови и концентрации фибриногена в плазме, то лабораторных тестов, чувствительных к гиперкоагуляционным изменениям, в стандартной коагулограмме на данный момент не представлено.

Обе проблемы могут быть решены при использовании глобальных тестов гемостаза, которые оценивают интегральную работу системы свертывания и чувствительны к гиперкоагуляционным нарушениям. Наш опыт показывает, что применение глобального теста тромбодинамика в сочетании со стандартными параметрами концентрации D-димеров как маркера функционирования системы фибринолиза и концентрации АТIII может служить эффективным инструментом для

предикции тромбозов у детей с гемобластозами (неопубликованные данные). Внедрение глобальных тестов в рутинную клиническую практику требует дальнейшего проведения большего количества клинических исследований, а также повышения квалификации медицинского персонала, однако уже сейчас можно сказать о высоком потенциале данного типа лабораторных тестов для диагностики сложных коагулопатий, вовлекающих разные звенья системы гемостаза.

Заключение

Критерии назначения антикоагулянтной и прокоагулянтной профилактики в детской гематологии-онкологии весьма расплывчаты и основаны на оценке полуэмпирических «факторов риска», которые пока что даже не сформулированы в виде шкалы. На данный момент объективных критериев назначения, дозирования и продолжительности подобной профилактики для данной группы пациентов не существует. Разработка таких критериев и выделение групп риска по клиническим и лабораторным параметрам является первоочередной задачей на стыке гемостазиологии и детской гематологии-онкологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Truelove E., Fielding A.K., Hunt B.J. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2013;27:553–9. doi: 10.1038/leu.2012.290.
- Nowak-Göttl U., Kenet G., Mitchell L.G. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:103–14. doi: 10.1016/j.beha.2009.01.003.
- Aderka D., Praff G., Santo M., Weinberger A., Pinkhas J. Bleeding due to thrombocytopenia in acute leukemias and reevaluation of the prophylactic platelet transfusion policy. *Am J Med Sci* 1986;291:147–51. doi: 10.1097/00000441-198603000-00001.
- Payne J.H., Vora A.J. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2007;138:430–45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06677.x.
- Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A., Storti S., Mariani G., de Gaetano G., Donati M.B. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006;108:2216–22. doi: 10.1182/blood-2006-04-015511.
- Sehgal S., Sharma S., Chandra J., Nangia A. Coagulation profile during induction chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pathol Microbiol* 2017;60:50–6. doi: 10.4103/0377-4929.200029.
- Kuhle S., Massicotte P., Chan A., Adams M., Abdollell M., de Veber G., Mitchell L. Systemic thromboembolism in children. Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. *Thromb Haemost* 2004;92:722–8. doi: 10.1160/TH04-04-0207.
- Bushman J.E., Palmieri D., Whinna H.C., Church F.C. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2000;24:559–65. doi: 10.1016/S0145-2126(00)00017-5.
- Mitchell L.G., Halton J.M., Vegh P.A., Barr R.D., Venneri T., Pai K.M., Andrew M.E. Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:120–6. PMID: 8166364.
- Appel I.M., Hop W.C.J., van Kessel-Bakvis C., Stigter R., Pieters R. L-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost* 2008;100:330–7. doi: 10.1160/TH07-10-0620.
- Mall V., Thomas K.B., Sauter S., Niemeyer C.M., Sutor A.H. Effect of glucocorticoids, *E. coli*- and Erwinia L-asparaginase on hemostatic proteins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 1999;211:205–10. doi: 10.1055/s-2008-1043789.
- Lipets E.N., Ataullakhanov F.I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thromb J* 2015;13(1):4. doi: 10.1186/s12959-015-0038-0.
- Pantelev M.A., Hemker H.C. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: promises, successes, problems and prospects. *Thromb J* 2015;13:5. doi: 10.1186/s12959-014-0032-y.
- Rozen L., Noubouossie D., Dedeken L., Huybrechts S., Lê P.Q., Ferster A., Demulder A. Different profile of thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with native or pegylated asparaginase: A cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:294–301. doi: 10.1002/psc.26228.
- Gheldof D., Haguet H., Dogné J.M., Bouvy C., Graux C., George F., Sonet A., Chatelain C., Chatelain B., Mullier F. Procoagulant activity of extracellular vesicles as a potential biomarker for risk of thrombosis and DIC in patients with acute leukaemia. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:224–32. doi: 10.1007/s11239-016-1471-z.
- Tullius B.P., Athale U., van Ommen C.H., Chan A.K.C., Palumbo J.S., Balagtas J.M.S.; Subcommittee on Hemostasis and Malignancy and the Subcommittee on Pediatric/Neonatal Thrombosis and Hemostasis. The identification of at-risk patients and prevention of venous thromboembolism in pediatric cancer: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017;16(1):175–80. doi: 10.1111/jth.13895.
- Wiegering V., Schmid S., Andres O., Wirth C., Wiegering A., Meyer T., Winkler B., Schlegel P.G., Eyrich M. Thrombosis as a complication of central venous access in pediatric patients with malignancies: a 5-year single-center experience. *BMC Hematol* 2014;14(1):18. doi: 10.1186/2052-1839-14-18.
- Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г., Исаев В.Г., Соколов А.Н., Куликов С.М., Клясова Г.А. Итоги многоцентрового исследования по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. *Терапевтический архив* 2007;79:14–9. [Parovichnikova E.N., Savchenko V.G., Isaev V.G., Sokolov A.N., Kulikov S.M., Klyasova G.A. Results of

- a multicenter study on the treatment of adult acute myeloid leukemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2007;79:14–9. (In Russ.).
19. Madhusoodhan P.P., Carroll W.L., Bhatla T. Progress and Prospects in Pediatric Leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016;46:229–41. doi: 10.1016/j.cppeds.2016.04.003.
 20. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Malignancies in Russia in 2016 (morbidity and mortality). A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). M.: MNI OI named after P.A. Gertsens – affiliate FGBU NMIC radiology, Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russ.).]
 21. Slats A.M., Egeler R.M., van der Does-van den Berg A., Korbijn C., Hählen K., Kamps W.A., Veerman A.J.P., Zwaan C.M. Causes of death – other than progressive leukemia – in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia* 2005;19(4):537–44. doi: 10.1038/sj.leu.2403665.
 22. Creutzig U., Rössig C., Dworzak M., Stary J., von Stackelberg A., Wössmann W., Zimmermann M., Reinhardt D. Exchange Transfusion and Leukapheresis in Pediatric Patients with AML With High Risk of Early Death by Bleeding and Leukostasis. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:640–5. doi: 10.1002/pbc.25855.
 23. Lieberman F., Villgran V., Normolle D., Boyiadzis M. Intracranial Hemorrhage in Patients Newly Diagnosed with Acute Myeloid Leukemia and Hyperleukocytosis. *Acta Haematol* 2017;138:116–8. doi: 10.1159/000478690.
 24. Dicke C., Amirkhosravi A., Spath B., Jiménez-Alcázar M., Fuchs T., Davila M., Francis J.L., Bokemeyer C., Langer F. Tissue factor-dependent and -independent pathways of systemic coagulation activation in acute myeloid leukemia: a single-center cohort study. *Exp Hematol Oncol* 2015;4:1–15. doi: 10.1186/s40164-015-0018-x.
 25. López-Pedraza C., Jardí M., del Mar Malagón M., Inglés-Esteve J., Dorado G., Torres A., Féliz J., Velasco F. Tissue factor (TF) and urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and bleeding complications in leukemic patients. *Thromb Haemost* 1997;77:62–70. doi: 10.1055/s-0038-1655908.
 26. Negaard H.F., Iversen P.O., Ostenstad B., Mowinckel M.C., Sandset P.M. Increased acquired activated protein C resistance in unselected patients with hematological malignancies. *J Thromb Haemost* 2008;6:1482–7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03060.x.
 27. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest* 2012;122:2331–6. doi: 10.1172/JCI60229.
 28. Stucki A., Rivier A., Gikic M., Monai N., Schapira M., Spertini O. Endothelial cell activation by myeloblasts : molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination Endothelial cell activation by myeloblasts : molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 2001;97:2121–9. doi: 10.1182/blood.V97.7.2121.
 29. Röllig C., Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125(21):3246–52. doi: 10.1182/blood-2014-10-551507.
 30. Comont T., Tavitian S., Bardiaux L., Fort M., Debiol B., Morère D., Bérard E., Delabesse E., Luquet I., Martinez S., Huguet F., Récher C., Bertoli S. Platelet transfusion refractoriness in patients with acute myeloid leukemia treated by intensive chemotherapy. *Leuk Res* 2017;61:62–7. doi: 10.1016/j.leukres.2017.08.015.
 31. Psaila B., Bussel J.B., Frelinger A.L., Babula B., Linden M.D., Li Y., Barnard M.R., Tate C., Feldman E.J., Michelson A.D. Differences in platelet function in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia compared to equally thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2011;9:2302–10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04506.x.
 32. Hudák R., Debreceni I.B., Deák I., Szabó G.G., Hevessy Z., Antal-Szalmás P., Osterud B., Kappelmayer J. Laboratory characterization of leukemic cell procoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1215–23. doi: 10.1515/cclm-2017-0021.
 33. Falanga A., Barbuti T., Rickles F.R. Hypercoagulability and tissue factor gene upregulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:204–10. doi: 10.1055/s-2008-1079262.
 34. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;110:2339–46. doi: 10.1002/cncr.23062.
 35. Bang O.Y., Chung J.W., Lee M.J., Kim S.J., Cho Y.H., Kim G.M., Chung C.S., Lee K.H., Ahn M.J., Moon G.J. Cancer cell-derived extracellular vesicles are associated with coagulopathy causing ischemic stroke via tissue factor-independent way: The OASIS-CANCER study. *PLoS One* 2016;11(7):e0159170. doi: 10.1371/journal.pone.0159170.
 36. Liaw P.C., Ito T., Iba T., Thachil J., Zeerleder S. DAMP and DIC: The role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. *Blood Rev* 2016;30:257–61. doi: 10.1016/j.blre.2015.12.004.
 37. De Stefano V., Sorà F., Rossi E., Chiusolo P., Laurenti L., Fianchi L., Zini G., Pagano L., Sica S., Leone G. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: Occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost* 2005;3:1985–92. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01467.x.
 38. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого миелоидного лейкоза, 2014 [Электронный ресурс]: http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР_дата_обращения_20.06.2018. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia, 2014 [Electronic resource]: http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР_дата_обращения_20.06.2018. (In Russ.).]
 39. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A., Storti S., Mariani G., de Gaetano G., Donati M.B. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006;108:2216–22. doi: 10.1182/blood-2006-04-015511.
 40. Tsunaka M., Shinki H., Koyama T., Maraveyas A., Madden L., Willems G. Cell-based evaluation of changes in coagulation activity induced by antineoplastic drugs for the treatment of acute myeloid leukemia. *PLoS One* 2017;12:e0175765. doi: 10.1371/journal.pone.0175765.
 41. Athale U., Chan A. Thromboembolic Complications in Pediatric Hematologic Malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:416–26. doi: 10.1055/s-2007-976177.
 42. Monagle P., Chan A.K.C., Goldenberg N.A., Ichord R.N., Journeycake J.M., Nowak-Göttl U., Vesely S.K. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e737S–e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308.
 43. Speiser W., Pabinger-Fasching I., Kyrle P.A., Kapiotis S., Kottas-Heldenberg A., Bettelheim P., Lechner K. Hemostatic and fibrinolytic parameters in patients with acute myeloid leukemia: Activation of blood coagulation, fibrinolysis and unspecific proteolysis. *Blut* 1990;61:298–302. PMID: 2271776.
 44. Weltermann A., Pabinger I., Geissler K., Jäger U., Gisslinger H., Knöbl P., Eichinger S., Kyrle P.A., Valent P., Speiser W., Schwarzhinger I., Mannhalter C., Lechner K. Hypofibrinogenemia in non-M3 acute myeloid leukemia. Incidence, clinical and laboratory characteristics and prognosis. *Leukemia* 1998;12:1182–6. doi: 10.1038/sj.leu.2401101.
 45. Reddy V.B., Kowal-Vern A., Hoppensteadt D.A., Kumar A., Walenga J.M., Fareed J., Schumacher H.R. Global and molecular hemostatic markers in acute myeloid leukemia. *Am J Clin Pathol* 1990;94:397–403. doi: 10.1177/1076029607302435.
 46. Larsen A.M., Leinøe E.B., Johansson P.I., Birgens H., Ostrowski S.R. Haemostatic function and biomarkers of endothelial damage before and after RBC transfusion in patients with haematologic disease. *Vox Sang* 2015;109:52–61. doi: 10.1111/vox.12249.
 47. Libourel E.J., Klerk C.P.W., van Norden Y., de Maat M.P.M., Kruij M.J., Sonneveld P., Löwenberg B., Leebeek F.W.G. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for both arterial and venous thrombosis in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 2016;128:1854–61. doi: 10.1182/blood-2016-02-701094.
 48. Testi A.M., D'Angiò M., Locatelli F., Pession A., Lo Coco F. Acute promyelocytic leukemia (APL): comparison between children and adults. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6:e2014032. doi: 10.4084/mjhid.2014.032.
 49. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Хачатрян Л.А. Федеральные клинические рекомендации по лечению острого промиелоцитарного лейкоза у детей, 2015. [Электронный ресурс]: http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР_дата_обращения_20.06.2018. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Khachatryan L.A. Federal clinical guidelines for the

- treatment of acute promyelocytic leukemia in children, 2015 [Electronic resource]: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР> (appeal date 20.06.2018). (In Russ.).
50. Stein E.M., Tallman M.S. Acute promyelocytic leukemia in children and adolescents. *Acta Haematol* 2014;132:307–12. doi: 10.1159/000365117.
51. Mantha S., Tallman M.S., Soff G.A. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol* 2016;23:121–6. doi: 10.1097/MOH.0000000000000221.
52. Kwaan H.C. The unique hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:332–6. doi: 10.1055/s-0034-1370792.
53. Yan J., Wang K., Dong L., Liu H., Chen W., Xi W., Ding Q., Kieffer N., Caen J.P., Chen S., Chen Z., Xi X. PML/RARalpha fusion protein transactivates the tissue factor promoter through a GAGC-containing element without direct DNA association. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:3716–21. doi: 10.1073/pnas.0915006107.
54. Dombret H., Scrobahaci M.L., Ghorra P., Zini J.M., Daniel M.T., Castaigne S., Degos L. Coagulation disorders associated with acute promyelocytic leukemia: corrective effect of all-trans retinoic acid treatment. *Leukemia* 1993;7:2–9. PMID: 8418375.
55. Sakata Y., Murakami T., Noro A., Mori K., Matsuda M. The specific activity of plasminogen activator inhibitor-1 in disseminated intravascular coagulation with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1991;77:1949–57. PMID: 1708294.
56. Mitrovic M., Suvajdzic N., Elezovic I., Bogdanovic A., Djordjevic V., Miljic P., Djunic I., Gvozdenov M., Colovic N., Virijevec M., Lekovic D., Vidovic A., Tomin D. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2015;135:588–93. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.026.
57. Rashidi A., Silverberg M.L., Conkling P.R., Fisher S.I. Thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2013;131:281–9. doi: 10.1016/j.thromres.2012.11.024.
58. Yokoyama H., Takahashi N., Katsuoaka Y., Inomata M., Ito T., Meguro K., Kameoka Y., Tsumanuma R., Murai K., Noji H., Ishizawa K., Ito S., Onishi Y., Harigae H. Evaluation of the safety and efficacy of recombinant soluble thrombomodulin for patients with disseminated intravascular coagulation associated with acute leukemia: multicenter prospective study by the Tohoku Hematology Forum. *Int J Hematol* 2017;105:606–13. doi: 10.1007/s12185-017-2190-8.
59. Chang H., Kuo M.C., Shih L.Y., Wu J.H., Lin T.L., Dunn P., Tang T.C., Hung Y.S., Wang P.N. Acute promyelocytic leukemia-associated thrombosis. *Acta Haematol* 2013;130:1–6. doi: 10.1159/000345833.
60. Mitrovic M., Suvajdzic N., Bogdanovic A., Kurtovic N.K., Sretenovic A., Elezovic I., Tomin D. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation ≥ 6 : A new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol* 2013;30(1):478. doi: 10.1007/s12032-013-0478-y.

Статья поступила в редакцию: 25.07.2018. Принята в печать: 29.10.2018.
Article was received by the editorial staff: 25.07.2018. Accepted for publication: 29.10.2018.

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;
- www.akc.ru — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.