Свертывание крови и антикоагулянтная терапия при венозных тромбозах, осложнивших лечение детей, подростков и молодых взрослых с лимфомами

В.В. Дмитриев, А.С. Федорова, Н.В. Липай, И.В. Бегун, И.А. Дунаев, Е.В. Дмитриев

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

Контакты: *Вячеслав Васильевич Дмитриев dmitrievhaematol@mail.ru*

Цель исследования *– провести сравнительный анализ параметров свертывания крови у пациентов с венозным тромбозом (ВТ) и без него, оценить продолжительность и исход антикоагулянтной терапии при ВТ, осложнивших программное лечение детей, подростков и молодых взрослых с лимфомами.*

Материалы и методы. *В анализ включены данные 28 пациентов (с лимфомой Ходжкина – 5, с неходжкинской лимфомой – 23) в возрасте от 2 до 25 лет (медиана 16 лет), программное лечение которых с 2005 по 2017 г. было осложнено ВТ. Сравнение параметров свертывания крови проводили исследованием случай–контроль. Контрольную группу составили 22 пациента в возрасте от 2 до 20 лет (медиана 15,5 года) с аналогичным диагнозом, полом, протоколом и этапом лечения, не имевших тромботических осложнений. Группу сравнения составили 35 здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет (медиана 14 лет).*

Результаты. *Значения большинства показателей свертывания крови на момент выявления ВТ не отличались от таковых у пациентов контрольной группы. Повышенное содержание D-димеров отличало пациентов с лимфомой, независимо от наличия или отсутствия тромбоза, от здоровых детей такого же возраста (p <0,05). Антикоагулянтную терапию с преимущественным использованием дальтепарина натрия продолжительностью до 3 мес получали 10 пациентов, в течение 4–6 мес – 4, 7–12 мес – 12, до 18 мес – 2. Без учета времени 1 взрослый с гомозиготной мутацией 20210G>A гена фактора II после рецидива ВТ продолжает прием варфарина. Полная реканализация тромбированного сосуда наступила в течение первых 3 мес у 9 пациентов, за 4–6 мес – у 1, за 7–12 мес – у 4, частичная реканализация в течение 3–12 мес – у 8 пациентов. Облитерация вены, преимущественно внутренней яремной, как исход тромбоза наступила у 6 пациентов в течение 4–12 мес.*

Заключение. *Определение рутинных показателей свертывания крови не позволяет выявить пациентов с тромбозом среди детей, подростков и молодых взрослых с лимфомой. У пациентов с лимфомой содержание D-димеров было значимо выше, чем у здоровых детей. Антикоагулянтная терапия привела к полной или частичной реканализации ВТ в течение 3–12 мес у 79 % пациентов. Регистрация показателей свертывания крови при развитии тромбоза, а также выявление и учет в динамике транзиторных и постоянно действующих факторов риска необходимы для уточнения причины ВТ и определения тактики антикоагулянтной терапии.*

Ключевые слова: *венозный тромбоз, свертывание крови, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, антикоагулянтная терапия*

Для цитирования: *Дмитриев В.В., Федорова А.С., Липай Н.В. и др. Свертывание крови и антикоагулянтная терапия при венозных тромбозах, осложнивших лечение детей, подростков и молодых взрослых с лимфомами. Онкогематология 2018;13(4):37–45.*

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-4-37-45

Blood coagulation in venous thrombosis, complicating treatment of children, adolescents and young adults with lymphomas

V.V. Dmitriev, A.S. Fedorova, N.V. Lipay, I.V. Begun, I.A. Dunaev, E.V. Dmitriev

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyani, Minsk region 223053, Republic of Belarus

Objective *of the study was to compare blood clotting parameters in lymphoma patients with or without venous thrombosis (VT), as well as to analyze the duration and outcome of anticoagulant therapy in children, adolescents and young adults with lymphoma, whose program treatment was complicated by VT.*

Materials and methods. *The analysis included 28 patients with lymphoma (Hodgkin lymphoma – 5, non-Hodgkin lymphoma – 23), aged from 2 to 25 years (median – 16.0 years), whose program treatment in 2005–2017 was complicated by VT. The case-control study was carried out to compare the parameters of blood coagulation. The control group consisted of 22 patients, aged from 2 to 20 years (median – 15.5 years) with the same diagnosis, age, therapy protocol and phase of treatment who had no thrombotic complications. The comparison group consisted of 35 healthy children aged from 3 to 18 years (median – 14.0 years).*

Results. *There was no difference in majority of blood clotting parameters in lymphoma patients with or without VT. Hyperfibrinogenemia and an increased D-dimers level distinguished patients with lymphoma, regardless of the presence or absence of thrombosis, from healthy children*

of the same age (p <0.05). Anticoagulant therapy up to 3 months received 10 patients, for 4–6 months – 4, for 7–12 months – 12, up to 18 months – 2. One adult patient with a homozygous mutation 20210G>A gene of the factor II takes warfarin continuously for a long time after relapse of VT. Complete recanalization of the thrombosed vessel occurred within the first 3 months in 9 patients, within 4–6 months – in 1, within 7–12 months – in 4. Partial recanalization within 3–12 months was confirmed in 8 patients. Vein obliteration, mainly the internal jugular vein, as the outcome of VT occurred in 6 patients within 4–12 months.

Conclusion. *Detection of routine blood clotting parameters does not allow identifying patients with thrombosis among children, adolescents and young adults with lymphoma. Fibrinogen and D-dimers levels were significantly higher in lymphoma patients, than in healthy children. Anticoagulant therapy for 3–12 months led to the complete or partial recanalization of VT in 79 % of patients. To detect blood clotting parameters by thrombosis development, as well as to reveal and monitor transient and permanent risk factors are necessary to specify the cause of VT and to determine the appropriate anticoagulant therapy.*

Key words: *venous thrombosis, blood clotting, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, anticoagulant therapy*

For citation: *Dmitriev V.V., Fedorova A.S., Lipay N.V. et al. Blood coagulation in venous thrombosis, complicating treatment of children, adolescents and young adults with lymphomas. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(4):37–45.*

Введение

Тромбоз – одно из наиболее частых осложнений рака и 2-я ведущая причина смерти среди пациентов со злокачественными новообразованиями, в том числе и у детей [1–3]. По данным популяционного когортного исследования, использовавшего национальные базы данных Великобритании, частота венозной тромбоэмболии на 1000 человеко-лет у здоровых детей составила 0,06 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,02–0,15), что в 25 раз ниже, чем у детей с онкологическими заболеваниями в целом (1,5; 95 % ДИ 0,6–4,1), и в 15 раз ниже, чем у детей с лейкозами и лимфомами (0,9; 95 % ДИ 0,6–6,1) [4]. В многочисленных публикациях детально освещены вопросы патогенеза тромбозов, роли злокачественного новообразования и сопутствующих факторов риска в возникновении венозной тромбоэмболии, а также рекомендации по профилактике и противотромботической терапии у взрослых [5–7].

Рекомендации по использованию антикоагулянтов у детей в значительной степени экстраполированы из результатов рандомизированных контролируемых исследований, проведенных для взрослых пациентов, или базируются на мнении авторитетных экспертов [8–10]. Длительность антикоагулянтной терапии, выбор дозы низкомолекулярного гепарина с учетом химиоиндуцированной тромбоцитопении у детей отражены в единичных сообщениях. Данные по анализу параметров свертывания и антикоагулянтной терапии у детей и подростков, у которых развился тромбоз на этапе диагностики или лечения лимфомы, в публикациях не представлены.

Цель исследования – провести сравнительный анализ параметров свертывания крови на момент выявления тромбоза, оценить продолжительность и исход антикоагулянтной терапии при тромбозах, осложнивших программное лечение детей, подростков и молодых взрослых с лимфомами.

Материалы и методы

За 13-летний период (2005–2017 гг.) 513 пациентов с лимфомой (с лимфомой Ходжкина (ЛХ) – 284 (55,4 %), с неходжкинской лимфомой (НХЛ) – 229 (44,6 %)) получали специальное лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. Из них венозный тромбоз (ВТ) был диагностирован у 28 (5,5 ± 1,0 %) пациентов, в том числе у 5 (1,8 ± 0,8 %) с ЛХ и у 23 (10,0 ± 2,0 %) с НХЛ. На момент выявления ВТ у 16 из 28 пациентов была медиастинальная опухоль, в том числе у 12 пациентов – большая опухолевая масса в средостении, так называемая bulky disease, обозначаемая в случае превышения размеров объемного образования более 1/3 кардиоторакального коэффициента или более 10 см на сканах, полученных при компьютерной томографии [11].

Наличие ВТ верифицировали при первом появлении клинических признаков (отек, ограничение движений из-за боли в заинтересованной зоне, изменение окраски кожи, болезненность и повышение температуры кожи при пальпации по ходу вены) путем проведения диагностического ультразвукового исследования [12]. Для визуализации магистральных вен применяли широкополосные линейные датчики высокого разрешения в комплекте со сканерами Logiq 500, Logiq 9 (GEMS). Объем ультразвукового исследования включал дуплексное сканирование нижней полой вены и ее ветвей, магистрального поверхностного и глубокого венозного русла конечностей, югулярных вен. Основными диагностическими критериями тромботического поражения участка глубокого магистрального венозного русла для большинства пациентов было наличие обтурирующих просвет сосуда гипоизоэхогенных тканевых масс, отсутствие либо неполная реакция на компрессию, отсутствие кровотока в режимах цветового доплеровского картирования. Неокклюзивный тромбоз проявлялся наличием относительно однородных тромбомасс, которые частично не соприкасались со стенками пораженной вены. Тромботическая окклюзия вен характеризовалась обтурацией вены гипоэхогенными или среднеэхогенными массами, акустическая плотность и эхоструктура которых зависела от давности процесса.

Ассоциированный с венозным катетером (ВК+) ВТ имели 15 пациентов (с НХЛ – 13, с ЛХ – 2), из них 7 детей были в возрасте 2–12 лет, 7 – в возрасте 13–17 лет и 1 молодой взрослый 22 лет. ВТ, не связанный с пункцией и катетеризацией вен (ВК–), имели 13 пациентов (с НХЛ – 10, с ЛХ – 3), из них 12 пациентов были в возрасте 13–17 лет и 1 пациент 24 лет.

ВК+ тромбоз выявлен в первые 5 нед лечения у 7 пациентов (у 1 из них тромбоз возник в 1-й день лечения преднизолоном, после постановки центрального венозного катетера), на 6–12-й неделях лечения – у 3, через 13 нед и более – у 5. ВК– тромбоз зарегистрирован в первые 5 нед лечения у 9 пациентов, на 6–12-й неделях – у 2, через 13 нед и более – у 2. У 4 из 13 пациентов с тромбозом, не связанным с катетеризацией вены, тромбоз ВК– был диагностирован при поступлении в стационар.

Длительность стояния внутрисосудистого катетера в случаях тромбоза ВК+ менее 1 нед была у 1 пациента, 1–2 нед – у 4, 3–5 нед – у 2, 6 нед и более – у 8. Подключичная вена при ВТ ВК+ была поражена у 7 пациентов (левая – у 5, правая – у 2), внутренняя яремная вена – у 4 (левая – у 2, правая – у 2), глубокие вены правой руки – у 3. Тромбоз правой бедренной вены с распространением тромба до общей подвздошной вены справа имел 1 подросток.

Вне связи с попыткой катетеризации вен тромбоз подвздошно-бедренной вены случился у 4 пациентов, внутренней яремной вены – у 7 (левой – у 4, правой – у 3), глубоких вен плеча – у 2.

Заместительную гемостатическую терапию препаратами и компонентами крови в течение недели, предшествовавшей выявлению тромбоза, получили 8 из 15 пациентов с тромбозом ВК+: однократная трансфузия донорской криоплазмы от 5 до 15 мл/кг (в среднем 12,5 мл/кг в сутки) выполнена 5 пациентам, однократно концентрат донорских тромбоцитов от 5 до 12 мл/кг (в среднем 8,5 мл/кг в сутки) введен 3 пациентам. Из 13 пациентов с тромбозом ВК– заместительную терапию в течение предшествующей ВТ недели получали только 2 пациента: однократно 1 больному была введена донорская криоплазма 8,5 мл/кг, второму – эритроцитарная масса 12,5 мл/кг.

Венозную кровь для исследования свертывания в объеме 3 мл набирали путем пункции периферической вены без наложения жгута, стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 соответственно. Стабилизированную кровь центрифугировали при ускорении 200g в течение 10 мин для получения богатой тромбоцитами плазмы, после чего тромбоцитарную плазму в отдельной пробирке дополнительно центрифугировали при 2000g в течение 10 мин для приготовления бедной (бестромбоцитарной) плазмы, использовавшейся для исследования. Исследование свертывания включало: регистрацию турбидиметрическим методом хронометрических показателей (активированного парциального тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени), содержание плазменного фибриногена методом Claus, волчаночного антикоагулянта автоматическими коагулометрами ACL-7000 и ACL-9000 (Instrumentation Laboratory (IL), США) с использованием диагностических наборов фирмы IL.

Количественным методом по тесту агглютинации частиц латекса с адсорбированными на них моноклональными антителами определяли содержание D-димеров набором D-Dimerkit (IL, США). Спектрофотометрически с использованием хромогенных субстратов, входящих в диагностические наборы IL, на анализаторах ACL-7000 и ACL-9000 регистрировали активность антитромбина III, протеина С, анти-Ха-активность. Клоттинговым методом на анализаторах ACL-7000 и ACL-9000 регистрировали активность свободного протеина S наборами реагентов ProteinS (IL, США). Выполняли качественную реакцию на присутствие растворимых комплексов мономеров фибрина с использованием стандартного набора F.S. TEST (Stago, Франция). По тесту агглютинации частиц латекса с адсорбированными моноклональными антителами проводили количественное определение в плазме крови ранних продуктов деградации фибриногена и фибрина набором PDF Plasma (Stago, Франция). Подсчет тромбоцитов периферической крови выполняли на автоматическом анализаторе MICROS-60. Для коагуляционных показателей в качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов IL.

Представление результатов хронометрических тестов в виде относительной величины (R), равной отношению исследуемого хронометрического показателя к величине соответствующего показателя контрольной плазмы, позволило сравнивать результаты, независимо от времени проведения исследования и активности используемых реагентов. За величину показателей гемостаза, отражающих возрастную норму, использовали результаты наблюдений, представленные в публикациях M. Andrew и соавт. и P. Toulon и соавт. [13, 14].

Полиморфизм гена фактора II (20210G>A) и гена фактора V (FVLeiden 1691G>A) у всех пациентов выявляли реагентами производства Life Technologies (США, Германия) на амплификаторе Thermocycler T3 (Biometra, Германия) согласно ранее описанным методам [15, 16]. У всех пациентов, включенных в исследование, наличие антикардиолипиновых антител (АКЛа) (IgG, IgM) и антител к β_2-гликопротеину I (IgG, IgM) выявляли иммуноферментным анализатором ChorusTrio оригинальными наборами фирмы Chorus (Италия). Присутствие волчаночного антикоагулянта регистрировали путем расчета нормализованного отношения dRVVT Screen/dRVVT confirm с использованием наборов HemosIL на коагулометре ACL-7000 и ACL-9000 (IL, США).

После разрешения тромбоза успешно закончили протокольное лечение лимфомы 19 из 28 пациентов. От опухолевой прогрессии (уже после реканализации и полного восстановления кровотока) умерли 7 пациентов. ВТ магистрального сосуда усугубил течение сепсиса и септического шока у 2 пациентов, что привело к летальному исходу.

С учетом того, что независимо от возраста более половины случаев ВТ связаны с ВК, среди обследованных пациентов были выделены 2 группы. Первую группу составили 15 пациентов, у которых тромбоз был выявлен в зоне стояния ВК, 2-ю группу – 13 пациентов, у которых тромбоз осложнил основное заболевание вне связи с попыткой пункции или катетеризации вены. В контрольную группу (по типу исследования случай–контроль) вошли 22 пациента в возрасте от 2 до 20 лет (медиана 15,5 года) без тромбоза с аналогичным диагнозом, полом, протоколом и этапом лечения. Пациенты контрольной группы не имели осложнений, связанных с отклонением показателей свертывания от нормы, в процессе протокольного лечения и не получали с заместительной целью на этапах исследования препаратов и компонентов крови, из них с НХЛ – 18 больных, с ЛХ – 4. Среди 18 пациентов с НХЛ L-аспарагиназу получали 9 больных. В контрольной группе на момент включения в исследование периферический ВК имели 10 пациентов, центральный ВК – 12. При медиастинальной локализации опухоли центральный ВК в бассейне верхней полой вены имели 4 пациента, периферический ВК – 8. В группу сравнения были включены 35 здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет (медиана 14 лет), обследование которых проведено после оформления информированного согласия в процессе планового медицинского осмотра перед началом посещения детского коллектива. У пациентов контрольной группы и группы сравнения результаты всех тестов на маркеры антифосфолипидного синдрома (АФС) и тромбофилию были отрицательны.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы Statistica 10.0. Для оценки степени достоверности различий между сопоставляемыми группами использовали двусторонний непараметрический тест Манна–Уитни. Взаимосвязь изменения значений анализируемых показателей оценивали по критерию ранговой корреляции G, χ^2-критерию с поправкой Йетса. Различия считали достоверными при p <0,05. Результат представлен как медиана, 10–90-й перцентили.

Результаты и обсуждение

Свертывание крови. Значения большинства хронометрических показателей у пациентов с лимфомой в случае тромбоза не отличались от аналогичных показателей, зарегистрированных у пациентов без тромбоза (табл. 1). При тромбозе ВК+ содержание фибриногена (4,3 г/л (0,96–6,1 г/л)) и D-димеров (0,5 мкг/мл (0,13–3,0 мкг/мл)) было таким же, как и у пациентов с тромбозом ВК– (4,3 г/л (1,5–7,3 г/л); U-test; p = 0,16 и 0,7 мкг/мл (0,07–4,0 мкг/мл); p = 0,6 соответственно), а также у пациентов контрольной группы без тромбоза (5,1 г/л (0,74–5,8 г/л); p = 0,42 и 0,9 мкг/мл (0,5–2,0 мкг/мл); p = 0,53 соответственно), превышая (p <0,05) значения аналогичных показателей здоровых детей и подростков, не имевших злокачественного новообразования из группы сравнения (3,1 г/л (2,5–3,6 г/л) и 0,085 мкг/мл (0,04–0,2 мкг/мл) соответственно). Активность факторов протромбинового комплекса при тромбозе ВК+ не отличалась от таковой у пациентов с тромбозом ВК– (75 % (48–101 %) и 87,5 % (71–93 %) соответственно; p = 0,42), а также у пациентов контрольной группы и группы сравнения.

Активность антитромбина III (62 % (36–123 %)) в случае тромбоза ВК+ была ожидаемо ниже, чем у пациентов с тромбозом ВК– (86 % (71–133 %); p = 0,06) и у пациентов контрольной группы с лимфомой без тромбоза (89 % (78–115 %); p = 0,014), и значительно ниже, чем у здоровых детей из группы сравнения (110 % (91–120 %); p = 0,009).

Активность протеина С (78 % (44–127 %)) в группе пациентов с ВТ+ тромбозом не отличалась от соответствующих значений в группе с ВТ– тромбозом (98 % (60–120 %); p = 0,18), у пациентов с лимфомой без тромбоза (96 % (85–105 %); p = 0,44) и контрольной группы (90 % (73–108 %); p =0,65).

В случае тромбоза ВК+ активность свободного протеина S (81,5 % (56–108 %)) была ниже, чем у пациентов с тромбозом ВК– (107 % (62–114 %); p = 0,02).

Снижение активности антитромбина III, протеина С и протеина S в различном сочетании в момент выявления тромбоза зарегистрировано у 9 пациентов с тромбозом ВК+ и у 3 пациентов с тромбозом ВК– (табл. 2). Динамическое наблюдение за закончившими протокольное лечение пациентами с ВТ выявило последующую нормализацию активности естественных антикоагулянтов во всех случаях, что исключало у них врожденный характер патологии. Значимой корреляционной связи между изменением величин проанализированных показателей свертывания и наличием (или отсутствием) тромбоза у пациентов с лимфомой не обнаружено. Также не выявлено корреляционной связи (G = 0,25; p = 0,16) между тромбозом и фактом проведения накануне заместительной гемостатической терапии.

Изменения свертывания, связанные с проведением программной химиотерапии в группе контроля у пациентов без тромбоза и у пациентов с ВТ (как ВК+, так и ВК–), возникали не синхронно, поэтому коагуляционный статус ВТ и парного контроля на фиксированный день от начала лечения, характеризуя состояние групп в целом, не всегда отражал индивидуальную активность прокоагулянтов и естественных антикоагулянтов. Согласно протоколу лечения лимфобластных лимфом L-аспарагиназу получали

Таблица 1. *Показатели свертывания крови при лимфомах у пациентов с тромбозом и без тромбоза по сравнению со здоровыми детьми и подростками. Результат представлен медианой, 10–90-м перцентилем*

Table 1. *Blood coagulation parameters in lymphoma patients with and without thrombosis compared with healthy children and adolescents. Result is represented by median, 10–90th percentile*

Сравниваемый показатель Compare parameter	Пациенты с лимфомой и тромбозом ВК+ (группа 1) (n = 15) Patients with lymphoma and thrombosis VC+ (group 1) (n = 15)	Пациенты с лимфомой и тромбозом ВК– (группа 2) (n = 13) Patients with lymphoma and thrombosis VC– (group 2) (n = 13)	Пациенты с лимфомой без тромбоза (группа 3) (n = 22) Patients with lymphoma and without thrombosis (group 3) (n = 22)	Пациенты без лимфомы (группа 4) (n = 35) Patients without lymphoma (group 4) (n = 35)
АПТВ APTT	29,0 (23,0–31,0) p_{1-3} = 0,36 p_{1-2} = 0,98	29,8 (27,2–36,7) p_{2-3} = 0,95	30,0 (26,0–34,0) p_{3-4} = 0,65	31,2 (28,0–32,0)
Отношение АПТВ, пациент/контроль APTT ratio, patient/control	0,96 (0,76–1,16) p_{1-3} = 0,97 p_{1-2} = 0,63	0,98 (0,82–1,29) p_{2-3} = 0,82	1,07 (0,87–1,19) p_{3-4} = 0,09	1,02 (0,91–1,15)
МНО, ЕД INR	1,19 (0,99–1,66) p_{1-3} = 0,97 p_{1-2} = 0,66	1,1 (1,04–1,27) p_{2-3} = 0,35	1,4 (1,05–2,1) p_{3-4} = 0,36	1,05 (0,99–1,1)
Активность ФПК, % PC activity, %	75 (48–101) p_{1-3} = 0,59 p_{1-2} = 0,87	87,5 (71–93) p_{2-3} = 0,22	64 (40–95) p_{3-4} = 0,41	79 (71–84)
Тромбиновое время, с Thrombin time, s	16,9 (13,0–19,0) p_{1-3} = 0,22	14,5 (12,7–18,7) p_{2-3} = 0,54	13,6 (11,0–23,0) p_{3-4} = 0,30	14,5 (13,5–16,6)
Отношение тромбинового времени, пациент/контроль Thrombin time ratio, patient/control	1,27 (1,03–1,55) p_{1-3} = 0,11 p_{1-2} = 0,62	1,2 (1,02–1,38) p_{2-3} = 0,23	1,23 (0,82–1,8) p_{3-4} = 0,31	1,15 (1,1–1,24)
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	4,3 (0,96–6,1)* p_{1-3} = 0,42 p_{1-2} = 0,16	4,3 (1,5–7,3)* p_{2-3} = 0,63	5,1 (0,74–5,8)* p_{3-4} = 0,04	3,1 (2,5–3,6)
D-димер, мкг/мл D-dimer, μg/ml	0,5 (0,13–3,0)* p_{1-3} = 0,53 p_{1-2} = 0,6	0,7 (0,07–4,0)* p_{2-3} = 0,65	0,9 (0,5–2,0)* p_{3-4} = 0,001	0,085 (0,04–0,2)
ПДФ, мкг/мл FDP, μg/ml	5,0 (5,0–25,0)* p_{1-3} = 0,85 p_{1-2} = 0,78	10,0 (4,9–30,0)* p_{2-3} = 0,85	15,0 (5,0–40,0)* p_{3-4} = 0,045	4,9 (4,9–5,0)
Положительные РКМФ, n SFMC positive, n	0	0	0	0
Активность антитромбина III, % Antithrombin III activity, %	62 (36–123)* p_{1-3} = 0,014 p_{1-2} = 0,06	86 (71,0–135)* p_{2-3} = 0,12	89 (78–115) p_{3-4} = 0,98	110 (91–120)
Активность протеина С, % Protein C activity, %	78 (44–127) p_{1-3} = 0,44 p_{1-2} = 0,18	98 (60–120) p_{2-3} = 0,80	96 (85–105) p_{3-4} = 0,49	90 (73–108)
Активность свободной формы протеина S, % Free form of protein S activity, %	81,5 (56–108) p_{1-3} = 0,31 p_{1-2} = 0,02	107 (62–114) p_{2-3} = 0,91	110 (91–115) p_{3-4} = 0,21	93 (71–119)
Тромбоциты венозной крови, 10^9/л Venous blood platelets, 10^9/L	167 (84–132)* p_{1-3} = 0,83 p_{1-2} = 0,003	200 (119–671)* p_{2-3} = 0,09	202 (92–240)* p_{3-4} = 0,009	289 (260–331)

Примечание. *ВК – венозный катетер; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ФПК – факторы протромбинового комплекса; ПДФ – продукты деградации фибриногена/фибрина; РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина; p – достоверность различия между группами 1–2, 1–3, 2–3, 3–4 (парный U-test).*

Note. *VC – venous catheter; APTT – activated partial thromboplastin time; INR – international normalized ratio; PC – prothrombin complex; FDP – fibrin degradation products; SFMC – soluble fibrin monomers complexes; p – significance of differences between groups 1–2, 1–3, 2–3, 3–4 (paired U-test).*

**p <0,05 для пациентов с лимфомой по сравнению (U-test) с группой сравнения (пациенты без лимфомы).*

**p <0.05 for patients with lymphoma compared (U-test) with a comparison group (patients without lymphoma).*

Таблица 2. *Факторы риска, сопутствовавшие венозному тромбозу, n*

Table 2. *Risk factors associated with venous thrombosis, n*

Известный фактор риска у числа пациентов Known risk factor in the number of patients	Тромбоз ВК+ и ВК– срок выявления от начала лечения Thrombosis VC+ and VC– was detected from therapy start						*Всего* *Total*	
	<6 нед <6 weeks		6–12 нед 6–12 weeks		>12 нед >12 weeks			
	ВК+ VC+	ВК– VC–	ВК+ VC+	ВК– VC–	ВК+ VC+	ВК– VC–	*ВК+* *VC+*	*ВК–* *VC–*
20210G>A	1			1			*1*	*1*
FVLeiden 1691G>A	1						*1*	
ВА-положительные больные LA-positive patients		1				1		*2*
IgG к β_2-гликопротеину I IgG to $\beta_2$glycoprotein I		1						*1*
IgG к кардиолипину IgG to cardiolipin		1						*1*
AT III <60 %	1		1				*2*	
PrC <60 %								
PrS <60 %	1	1	1	1			*2*	*2*
(AT III + PrC) <60 %	2		1	1			*3*	*1*
(AT III + PrS) <60 %	1						*1*	
(PrS + PrC) <60 %	1						*1*	
Bulky disease	5	7					*5*	*7*
Опухолевые массы в средостении, число пациентов Mediastinum tumor masses			2	1		1	*2*	*2*
Получали L-аспарагиназу Receive L-asparaginase	7		2	2	1		*10*	*2*
Число пациентов с тромбозом The number of patients with thrombosis	7	9	3	2	5	2	*15*	*13*
Всего *Total*	*16*		*5*		*7*		*28*	

Примечание. *ВК – венозный катетер; 20210G>A – мутация гена фактора протромбина; FVLeiden 1691G>A – мутация гена фактора V; ВА – волчаночный антикоагулянт; IgG – антитела класса иммуноглобулин G; AT III – активность антитромбина III; PrC – активность протеина C; PrS – активность протеина S.*

Note. *VC – venous catheter; 20210G>A – mutation of prothrombin factor gene; FVLeiden 1691G>A – mutation of factor V gene; LA – lupus anticoagulant; IgG – immunoglobulin G class antibodies; AT III – antithrombin III activity; PrC – protein C activity; PrS – protein S activity.*

2/3 (10 из 15) пациентов с ВТ ВК+ и лишь 1/5 (2 из 13) пациентов с тромбозом ВК–. В то же время у 4 из 13 пациентов с тромбозом ВК– тромбоз был выявлен при поступлении, а у 1 пациента с ВК+ – в 1-й день лечения через 12–18 ч после постановки центрального венозного катетера, задолго до назначения аспарагиназы. Следует учесть, что показатели свертывания крови были зарегистрированы на момент появления клинической картины и ультразвуковой верификации венозной окклюзии, а не в момент образования ВТ. Разнородность морфологических форм лимфом в анализируемых группах и вследствие этого ограниченное (у 12 из 28 пациентов) применение аспарагиназы не позволили выявить четкие различия в активности большинства естественных антикоагулянтов и прокоагулянтов у пациентов с тромбозом и без него.

Рядом исследователей рекомендованы шкалы для выявления среди взрослых и лиц преклонного возраста с онкологическим заболеванием пациентов с потенциальным риском возникновения венозной тромбоэмболии. Эти шкалы основаны на сопоставлении данных, отражающих клиническую ситуацию, состояние

пациента и содержание D-димеров [17–19]. Алгоритм расчета клинической вероятности тромбоза у детей, базирующийся на сопоставлении клинических симптомов венозной окклюзии, пола ребенка, наличия ВК и злокачественного новообразования, не предусматривает необходимость определения коагуляционного статуса, включая регистрацию D-димеров из-за низкой специфичности признака [12].

Таким образом, отсутствие различий между значениями большинства соответствующих показателей у пациентов с тромбозами и без них не позволяет рекомендовать проанализированные рутинные показатели свертывания крови (включая определение D-димеров) в качестве диагностических тестов для выявления тромбозов среди детей, подростков и молодых взрослых с лимфомами.

Генетически доказанная тромбофилия среди 23 пациентов с НХЛ и тромбозом была зарегистрирована в 3 случаях, из них мутации 20210G>A гена, ответственного за синтез фактора II, – у 2 (8,6 ± 5,8 %) пациентов, мутация FVLeiden 1691G>A гена фактора V, резистентного к протеину C, – у 1 (4,3 ± 4,2 %). Среди взрослых пациентов с тромбозами мутацию FVLeiden 1691G>A гена фактора V исследователи обнаружили в 12–30 % случаев, что превышало частоту выявления (5–8 %) генетической аномалии среди лиц кавказской популяции [6]. Мутация 20210G>A была зарегистрирована исследователями у 7–18 % пациентов с тромбозами, по сравнению с частотой встречаемости (0,7–4,0 %) этого дефекта в европейской популяции здоровых лиц [5]. Частота генетических аномалий среди обследованных нами пациентов с тромбозами практически не превышала приведенную в публикациях [5, 6] частоту полиморфизмов анализируемых генов в популяции здоровых лиц.

Антифосфолипидные антитела (IgG) к β_2-гликопротеину I в количестве 28 МЕ/мл (норма менее 14 МЕ/мл) были выявлены у 1 из 23 (4,34 ± 4,24 %) пациентов с НХЛ, антитела (IgM) к кардиолипину в титре 36 МЕ/мл (норма менее 14 МЕ/мл) – у 1 из 5 (20,0 ± 17,9 %) подростков с ЛХ. При лимфомах у взрослых пациентов АКЛа были зарегистрированы в 39 % наблюдений, при этом тромботические события среди АКЛа-положительных пациентов выявлены исследователями в 2 раза чаще, чем среди АКЛа-отрицательных [20]. Исследователи обнаружили отрицательную корреляционную связь ($p = 0,02$) у пациентов с лимфомой и тромбозом старшего и преклонного возраста между повышением титра АКЛа на момент диагностики лимфомы и снижением общей двухлетней выживаемости [21]. В то же время ряд авторов продемонстрировали присутствие АКЛа у пациентов с лимфомой и острым миелоидным лейкозом, не имевших тромбозов [22].

Сочетанное влияние тромбогенных факторов (см. табл. 2) констатировано в каждом случае ВТ. Кроме лимфомы как основного заболевания, большой опухолевой массы в средостении (12 из 16 пациентов с медиастинальной локализацией), приема химиопрепаратов, несколько других факторов риска развития тромбоза (ВК, тромбофилия, наличие антифосфолипидных антител, не считая снижения активности естественных антикоагулянтов) в различном сочетании было у 4/5 (22 из 28) пациентов с ВТ. У 2 из 15 пациентов с ВТ ВК+ была гетерозиготная мутация 1691G>A и 20210G>A в сочетании с центральным ВК, тромбоз ВК+ на фоне снижения активности протеина S (56 и 54 %) наблюдали у 2 пациентов, сочетанное снижение активности антитромбина III (от 36 до 50 %) и протеина C (от 44 до 50 %) – у 3. Катетер-независимый ВТ на фоне гомозиготной мутации 20210G>A имел 1 пациент, сочетанное снижение антитромбина III (69 и 71 %) и протеина S (54 и 52 %) – 2. Мы наблюдали по 1 случаю тромбоза ВК– и повышенного титра IgG к β_2-гликопротеину I (28 МЕ/мл), повышенного титра IgM к кардиолипину (36 МЕ/мл), а также 2 пациентов с положительным волчаночным антикоагулянтом. Результаты повторного анализа через 12 нед подтвердили повышенный титр маркеров АФС, включая волчаночный антикоагулянт; перед отменой антикоагулянтов тесты на присутствие маркеров АФС были отрицательны.

Таким образом, полученные нами результаты исследования стали основанием для регистрации перечисленных показателей свертывания крови, а также учета транзиторных и постоянно действующих факторов риска только по факту возникновения венозной окклюзии в целях уточнения причины тромбоза и определения тактики антикоагулянтной терапии.

Антикоагулянтная терапия. Все 28 пациентов с ВТ получали антикоагулянтную терапию лекарственными средствами, содержащими нефракционированный и низкомолекулярный гепарин. По факту выявления тромбоза натриевую соль нефракционированного гепарина методом круглосуточной внутривенной инфузии с постоянной скоростью, в дозе, обеспечивающей увеличение активированного парциального тромбопластинового времени в 2,0–2,5 раза по сравнению с контролем, получали 7 пациентов, в последующем нефракционированный гепарин был заменен на подкожные введения дальтепарина натрия. Все 28 пациентов в остром периоде (<1 мес от момента выявления тромбоза) получали терапевтическую дозу дальтепарина натрия 200 анти-Ха МЕ/кг в сутки. В подостром периоде, начиная со 2-го месяца антикоагулянтной терапии, суточную дозу дальтепарина натрия 150–200 анти-Ха МЕ/кг вводили путем выполнения 2 подкожных инъекций. У 4 пациентов в динамике лечения была зарегистрирована химиоиндуцированная тромбоцитопения со снижением содержания тромбоцитов в периферической крови от 100 до 45 тыс/мкл продолжительностью от 7 до 30 дней (медиана 18 дней). Пациентам с опухолевоассоциированным тромбозом, согласно инструкции по медицинскому применению дальтепарина натрия, суточную терапевтическую дозу дальтепарина натрия при числе тромбоцитов от 100

до 50 тыс/мкл снижали до 5000 анти-Ха МЕ для пациентов с массой тела менее 56 кг, что в перерасчете на единицу массы тела (5000 МЕ/56 кг = 89 МЕ/кг) составляло 90–100 МЕ/кг в сутки. После восстановления числа тромбоцитов более 100 тыс/мкл возобновляли противотромботическое лечение дальтепарином натрия в суточной дозе 150–200 анти-Ха МЕ/кг. Ни в одном случае не зарегистрировано никаких геморрагических осложнений (в том числе представлявших угрозу для жизни, требовавших восполнения объема циркулирующей крови или гемотрансфузий), связанных с проведением антикоагулянтной терапии.

Полная реканализация тромбированного сосуда, доказанная данными ультразвукового исследования, наступила у половины пациентов (у 14 из 28 (50,0 ± 9,4 %)), из них в течение первых 3 мес – у 9, за 4–6 мес – у 1, за 7–12 мес – у 4. Частичная реканализация была доказана на фоне противотромботического лечения в течение 3–12 мес у 8 (28,5 ± 8,5 %) пациентов. Облитерация вены, преимущественно внутренней яремной, как исход ВТ наступила у 6 (21,4 ± 7,7 %) пациентов за 4–12 мес. Антикоагулянтную терапию с преимущественным использованием низкомолекулярных гепаринов продолжительностью 3 мес получали 10 пациентов, в течение 4–6 мес – 4, 7–12 мес – 12, до 18 мес – 2. После восстановления кровотока и отмены антикоагулянтов у 2 пациентов с ранним рецидивом лимфомы был зарегистрирован новый тромбоз другой локализации, в связи с чем применение низкомолекулярного гепарина 2 пациентам было продлено суммарно до 18 мес. Одному молодому взрослому пациенту с гомозиготной мутацией 20210G>A был назначен варфарин бессрочно в связи с рецидивом ВТ в месте первого тромбоза, наступившим через 4 мес после завершения программного лечения лимфомы и прекращения антикоагулянтной терапии. Была выявлена тесная корреляционная связь (G = 0,8; p = 0,001) продолжительности антикоагулянтной терапии с временем наступления полной или частичной реканализации в зоне тромбоза.

Таким образом, лечение антикоагулянтами в терапевтической дозе от 3 мес до 1 года необходимо для разрешения ВТ. Бессрочное применение антикоагулянтов подразумевается при рецидивирующем тромбозе на фоне генетически обусловленной тромбофилии.

Несмотря на то что наше исследование по анализу результатов антикоагулянтной терапии у пациентов с лимфомами имеет ряд существенных ограничений (ретроспективное, одноцентровое, не рандомизированное), оно относится к наиболее крупным и детальным из ныне опубликованных по данному вопросу.

Заключение

Значения большинства показателей свертывания крови у больных с лимфомой после развития ВТ не отличаются от значений соответствующих показателей у пациентов без тромбоза. Данное обстоятельство не позволяет рекомендовать коагулограмму как метод выявления тромбоза у детей, подростков и молодых взрослых с лимфомой. По сравнению со здоровыми детьми у пациентов с лимфомой повышено содержание фибриногена и D-димеров. Регистрация рутинных показателей свертывания, а также учет транзиторных и постоянно действующих факторов риска ВТ оправданы в целях уточнения причины тромбоза и определения тактики антикоагулянтной терапии. Антикоагулянтная терапия приводит к разрешению ВТ в течение 3–12 мес.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khorana A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. Thromb Res 2010;125(6):490–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.12.023. PMID: 20097409.
2. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood 2013;122(10):1712–23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121. PMID: 23908465.
3. Athale U., Siciliano S., Thabane L. et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. Pediatr Blood Cancer 2008;51(6):792–7. DOI: 10.1002/pbc.21734. PMID: 18798556.
4. Walker A., Grainge M., Card T. et al. Venous thromboembolism in children with cancer – a population-based cohort study. Thromb Res 2014;133(3):340–4. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.12.021. PMID: 24388573.
5. Kenet G., Lütkhoff L.K., Albisetti M. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation 2010;121(16):1838–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673. PMID: 20385928.
6. Holmes M.V., Newcombe P., Hubacek J.A. et al. Effect modification by population dietary folateon the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomized trials. Lancet 2011;378(9791):584–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60872–6. PMID: 21803414.
7. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013;31(17):2189–204. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.1118. PMID: 23669224.
8. 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. PMID: 26867832.
9. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. et al. 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–801S. DOI: 10.1378/chest.11–2308. PMID: 22315277.

10. Carrier M., Khorana A., Zwicker J. et al. Management of challenging cases of patients with cancerassociated 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. PMID: 23809334.
11. Cazals-Hatem D., Lepage E., Brice P. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte") study. Am J Surg Pathol 1996;20(7):877–88. PMID: 8669537.
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 2015;77(3):463–71. DOI: 10.1038/pr.2014.198. PMID: 25518012.
13. Andrew M., Vegh P., Johnston M. et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood 1992;80(8):1998–2005. PMID: 1391957.
14. Toulon P., Berruyer M., Brionne-Franqois M. et al. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. Thromb Haemost 2016;116(1):9–17. DOI: 10.1160/TH15-12-0964. PMID: 26988943.
15. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996;88(10):3698–703. PMID: 8916933.
16. Nasiruddin, Zahur-ur-Rehman, Anwar M. et al. Frequency of factor V Leiden mutation. J Coll Physicians Surg Pak 2005;15(1):15–7. DOI: 01.2005/JCPSP.1517. PMID: 15670517.
17. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008;111(10):4902–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327. PMID: 18216292.
18. Bahl V., Hu H., Henke H.R. et al. A Validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg 2010;251(2):344–50. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b7fca6. PMID: 19779324.
19. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. Blood 2010;116(24):5377–82. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270116. PMID: 20829374.
20. Pusterla S., Previtali S., Marziali S. et al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. Hematol J 2004;5(4):341–6. DOI: 10.1038/sj.thj.6200377. PMID: 15297851.
21. Bairey O., Blickstein D., Monselise Y. et al. Antiphospholipid antibodies may be a new prognostic parameter in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol 2006;76(5):384–91. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00620.x. PMID: 16466368.
22. Genvresse I., Leftner D., Shelth-Schwalbe E., Buttgereit F. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin and anti-β_2-glycoprotein I antibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol 2002;68(2):84–90. PMID: 12038453.

Вклад авторов
В.В. Дмитриев, А.С. Федорова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
Н.В. Липай: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;
И.В. Бегун, И.А. Дунаев: предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи;
Е.В. Дмитриев: сбор и обработка данных, окончательное одобрение рукописи.
Authors' contributions
V.V. Dmitriev, A.S. Fedorova: study concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, analysis and interpretation of data, preparation of a manuscript, final approval of a manuscript;
N.V. Lipay: provision of research materials, analysis and interpretation of data, final approval of a manuscript;
I.V. Begun, I.A. Dunaev: provision of research materials, final approval of a manuscript;
E.V. Dmitriev: data collection and processing, final approval of a manuscript.

ORCID авторов/ORCID of authors
В.В. Дмитриев/V.V. Dmitriev: https://orcid.org/0000-0002-2738-429X
А.С. Федорова/A.S. Fedorova: https://orcid.org/0000-0002-1559-8223
Н.В. Липай/N.V. Lipay: https://orcid.org/0000-0002-8304-1005
И.В. Бегун/I.V. Begun: https://orcid.org/0000-0001-6966-1892
Е.В. Дмитриев/E.V. Dmitriev: https://orcid.org/0000-0003-0233-7718

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты или родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients or parents of patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 11.04.2018. **Принята к публикации:** 03.10.2018.
Article received: 11.04.2018. **Accepted for publication:** 03.10.2018.