

# СЕЛЕКТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

В.В. Дмитриев, И.А. Дунаев

ГУ Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

**Контакты:** Дмитриев Вячеслав Васильевич [dmitrievhaematol@mail.ru](mailto:dmitrievhaematol@mail.ru)

Концентрат факторов неактивированного протромбинового комплекса, содержащий факторы II, X и IX, из-за отсутствия в составе препарата фактора VII позволяет остановить или предотвратить кровотечение только в половине случаев. При снижении активности факторов протромбинового комплекса до 40% и менее за счет преимущественного дефицита фактора VII препаратом выбора следует признать лекарственное средство, в состав которого кроме факторов II, X, IX и VII входят протеины C и S, что потенциально предотвращает развитие тромботических осложнений. Диффузное кровотечение со всей раневой поверхности во время хирургического вмешательства или вероятность мгновенного развития фатального легочного кровотечения, в том числе и у больных с тромбоцитопенией, определяют показания для применения препарата, содержащего рекомбинантный активированный фактор rVIIa.

**Ключевые слова:** гемобластозы, новообразования, дети, свертывание крови, кровотечение

## SELECTIVE CORRECTION OF HAEMOSTATIC DEFECTS IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA AND MALIGNANT NEOPLASMS

V.V. Dmitriev, I.A. Dunaev

Republic Centre for Paediatric Oncology and Haematology, Minsk, Belarus

Treatment of children with acute leukemia or other malignant neoplasm can be complicated with bleeding, caused by decreased vitamin K-dependent coagulations factors. Administration of prothrombin complex concentrate seems more convenient than transfusion of fresh frozen plasma with regard to volume overload and speed of administration. Recombinant rVIIa has been successfully used in patients with uncontrolled bleeding during surgery, including patients with thrombocytopenia.

**Key words:** childhood acute leukemia, malignant neoplasm, haemostatic defects, bleeding, treatment

Массивное кровотечение представляет реальную угрозу для жизни больного. Развитие геморрагических осложнений обусловлено нарушением синтеза коагуляционных факторов [1, 2]. Серьезное влияние на синтез факторов свертывания оказывают злокачественные новообразования и заболевания системы крови, а также специфическая химиотерапия (ХТ) [3]. Изменения гемостаза, формирующиеся в процессе лечения пациентов, в ряде случаев вызваны комбинированным дефектом плазменного звена, вследствие выраженного нарушения синтеза и потребления факторов (II, VII, IX, X) свертывания, на фоне тромбоцитопении [4–6]. С учетом ведущего механизма приобретенных нарушений плазменного звена системы свертывания крови и влияния на систему свертывания лекарственных средств оправдано селективное применение препаратов, содержащих концентрат факторов протромбинового комплекса — ФПК (II, VII, X) [7, 8].

**Цель исследования** — обоснование выбора гемостатических препаратов на основе концентрата ФПК для предупреждения или остановки кровоте-

чения, возникшего на различных этапах программного лечения детей с солидными опухолями и лейкозами.

### Материалы и методы

Обследованы 72 ребенка в возрасте от 4 до 17 (медиана — 14) лет, находившихся на лечении в ГУ РНПЦДОГ в период с 2000 по 2008 г., у которых на день включения в исследование было зарегистрировано кровотечение с объемом кровопотери от 5 до 10 мл/кг массы тела в течение суток ( $n=57$ ) или требовалась коррекция показателей, отражающих функциональное состояние системы свертывания крови, в связи с предстоящей операцией ( $n=15$ ). Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) диагностирован у 23 детей: тип L1 — у 11, тип L2 — у 12. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) зафиксирован у 15 больных: тип M2 — у 5, M4 — у 5, M5 — у 4 и M7 — у 1. Миелодиспластический синдром имел место в 2 случаях, лимогранулематоз — также в 2. Злокачественные новообразования выявлены у 30 пациентов: медуллобластома — у 5, неходжкинская лимфома — у 9, нейробластома — у 3, злокачественная опухоль яичников — у 3, гепатобласто-

ма — у 5, рабдомиосаркома — у 3, краниофарингиома — у 2. На этапе проведения индукционной ХТ в исследование включены 26 больных, в период разгара основного заболевания — 17, на этапе осуществления ХТ по поводу рецидива основного заболевания — 16 пациентов, после трансплантации костного мозга — 10, аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток — 13. Показания для введения гемостатических препаратов были следующими: профилактика кровотечения перед плановой операцией ( $n=15$ ), остановка кровотечения во время операции или в первые 12 ч после вмешательства ( $n=8$ ), остановка кровотечения на протоколе ХТ ( $n=49$ ). Желудочно-кишечное кровотечение было у 40 детей, легочное — у 8, обширное кровоизлияние в вещество головного мозга с распространением крови в боковые желудочки — у 1, кровотечение возникло во время операции — у 7, гемоторакс после плевральной пункции — у 1 пациента. Удалось избежать развития кровотечения после адекватной коррекции свертывания крови у 15 детей. Из 57 больных с клинической картиной системного воспалительного ответа подтвержденный положительными результатами бактериологического исследования крови бактериальный сепсис имел место у 22 пациентов, бактериально-кандидозный сепсис — у 26.

Изучено влияние на показатели свертывания крови следующих препаратов: Уман Комплекс Д.И. («Kedrion», Италия) — у 21 пациента 1-й группы, Октаплекс («Octapharma», Австрия) — у 10 больных 2-й группы, Фейба Тим 4 Иммуно («Baxter», Австрия) — у 14 пациентов 3-й группы, и рекомбинантного активированного фактора VII (rVIIa, НовоСэвен; «Novo Nordisc», Дания) — у 15 больных 4-й группы.

Дополнительно у 12 пациентов (5-я группа) оценено состояние свертывания крови до и после инфузии однократно дозированной криоплазмы в объеме 10 мл/кг массы тела в течение 1 ч. Коагуляционный статус оценивали перед введением лекарственного средства и через 15 мин после завершения инфузии, выполнявшейся в соответствии с инструкцией к каждому конкретному препарату.

Оценка функционального состояния системы свертывания крови включала: регистрацию структурных и хронометрических показателей автоматическими коагулометрами ACL-200 и ACL-9000 («Instrumentation Laboratory», США) с использованием диагностических наборов той же фирмы; определение содержания в плазме крови фибриногена, коагулируемого тромбином, методом Клауса; определение D-димеров по тесту агглютинации с латексом (J. Soria и соавт., 1983) набором D-Dimer kit («Instrumentation Laboratory», США). Одностадийным клоттинговым методом у всех пациентов регистрировали активность факторов VIII и IX, а также ФПК II, V, VII и X с применением соответ-

ствующих диагностических наборов той же фирмы. Качественную реакцию на присутствие растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) выполняли методом агглютинации лиофилизированных донорских эритроцитов с использованием набора F.M. Test («Diagnostica Stago», Франция). Количественное определение ранних продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме крови по тесту агглютинации частиц латекса с фиксированными на частицах антителами к ПДФ осуществляли с помощью набора PDF/PLASMA («Diagnostica Stago», Франция). Для коагуляционных показателей в качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов фирмы «Instrumentation Laboratory» (США). Представление результатов хронометрических тестов в виде относительной величины (R), равной отношению исследуемого хронометрического показателя к величине соответствующего показателя контрольной плазмы, позволило сравнить результаты (независимо от времени проведения исследования) активности используемых реагентов без применения в качестве контроля показателей гемостаза здоровых детей аналогичного возраста. За величину показателей гемостаза, отражающих возрастную норму, были приняты результаты наблюдений, представленные в публикации M. Andrew и соавт. [9].

Статистический анализ данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ Statistica (версия 6.0). Количественные показатели описательной статистики представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиля. Достоверность различия показателей в сравниваемых группах оценивали по критерию Манна — Уитни (U), а для попарно связанных — вариант по парному критерию Вилкоксона (T). Значимыми признаны различия для  $p < 0,05$ .

### Результаты

Снижение активности ФПК и тромбоцитопения определили ведущий механизм нарушений свертывания крови у больных 1-й группы перед введением препарата Уман Комплекс Д.И. В целом по группе низкая суммарная активность ФПК — 45% (32—57%) была обусловлена снижением активности факторов II до 51,5% (23—70%), X — до 46% (26—71%) и VII — до 37% (21—55%). Болюсное введение концентрата факторов II, X и IX в количестве 30 (20—40) МЕ/кг массы тела 11 больным первой группы не отразилось на суммарной активности ФПК (табл. 1). Отсутствие значимого прироста суммарной активности ФПК было обусловлено сохраняющимся дефицитом фактора VII, о чем свидетельствовал сниженный до 30% (16—40%) уровень фактора VII после введения препарата. Введение препарата Уман Комплекс Д.И. способствовало частичному восстановлению коагуляционного потенциала у 10 детей 1-й группы, у которых меди-

Таблица 1. Сравнительная оценка эффективности применения препаратов Уман Комплекс Д.И. и Октаплекс, медиана (25-й и 75-й перцентили)

Показатель	Препарат					
	Уман Комплекс Д.И. (II, X, IX) n=11		n=10		Октаплекс (II, VII, X, IX, Pr C, PrS), n=10	
	до введения	после введения	до введения	после введения	до введения	после введения
Доза, МЕ/кг / мкг/кг	—	30 (20—40)	—	25 (22,5—44,5)	—	23 (22—26)
R АПТВ, ЕД	1,17 (0,08—1,31)	1,19 (1,08—1,4)	1,29 (1,06—1,47)	1,13 (1,08—1,2)**	1,36 (0,95—1,46)	1,27 (1,2—1,77)
МНО	1,8 (1,56—2,6)	1,67 (1,54—2,22)	2,1 (1,8—2,5)	1,56 (1,37—1,81)*	2,3 (1,49—4,5)	1,6 (1,48—1,9)*
Активность ФПК, %	49 (29—57)	48,5 (36,4—58,0)	37,5 (28,5—45)	55 (43—63)*	41 (19—61)	68 (56—71)*
Прирост активности, %	—	2 (1—5)	—	19 (10—30)	—	23 (20—31)
Протеин, %						
С	74 (56—85)	68 (55—83)	58 (40—70)	61 (48—72)	74 (58—89)	95 (72—112)**
S	86 (66,5—126)	103,5 (85,5—34)	65 (55—75)	81 (61—92)	67 (39—99)	115 (103—120)**
РФМК, n (абс.):						
положительная	0	0	0	0	0	0
отрицательная	11	11	12	12	9	9
Фактор, %						
II	56 (21—71)	92 (67—110)*	47,5 (40—59)	77,5 (66—99)*	60 (40—85)	90 (71—124)*
V	68 (36—92)	69 (42—111)	77,5 (56—97,5)	84 (67—92)	68 (58—92)	74 (51—89)
VII	41 (19—52)	30 (16—40)**	46,5 (32,5—59)	49 (30—58)	35 (17—62)	64 (53—85)*
X	58 (13—74)	94 (75—104)*	41 (30,5—54)	81 (66,5—92)*	67 (52—83)	109 (78—132)*
IX	88 (46—114)	110 (75—120)*	70 (48,5—102)	111 (80—133)*	64 (16—64)	72 (33—103)

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение. \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$  — достоверность различия по сравнению с исходным значением соответствующего показателя для парного критерия Вилкоксона (T).

ана исходного уровня активности фактора VII превышала 45%. На фоне достоверного повышения ( $p=0,008$ ) активности ФПК до 55% (43—63%) кровотечение было предупреждено или остановлено у всех пациентов данной подгруппы.

После введения препарата Октаплекс в дозе 23 (22—26) МЕ/кг зарегистрировано сокращение МНО до 1,6 (1,48—1,9) и повышение ( $p=0,004$ ) активности ФПК до 68% (56—71) соответственно. Прирост активности ФПК составил 23% (20—31). Ограничивал повышение активности ФПК прирост ( $p=0,007$ ) уровня фактора VII до 64% (53—85). Зарегистрировано повышение активности протеина С до 95% (72—112) —  $p=0,012$  по сравнению с исходной величиной — и S — до 115% (103—120) —  $p=0,0117$  по сравнению с исходной величиной, что приближалось к значениям возрастной нормы здоровых детей. После введения препарата кровотечение прекратилось у 7 больных, инвазивные процедуры (катетеризация центральной вены и дренирование плевральной полости) выполнены без осложнений 3 пациентам.

После болюсного введения 25 (22—30) МЕ/кг препарата Фейба Тим 4 Иммуно у 12 из 14 больных зарегистрировано повышение активности ФПК до 67% (53—77) по сравнению с исходным уровнем 44% (36—56), что отражено в табл. 2. Суммарный прирост активности ФПК составил 15% (10—23). Достижение коагулологического эффекта у 12 из 14 детей в группе позволило выполнить хирургиче-

ское вмешательство ( $n=3$ ) или остановить кровотечение, возникшее на этапе проведения ХТ ( $n=9$ ). Не отмечено эффекта после введения концентрата ФПК у 2 детей в связи с выраженным снижением исходной активности фактора V до 10—15% по сравнению с возрастной нормой [9]. Анализ изменений суммарной активности ФПК в динамике заболевания позволил говорить о приобретенном снижении активности фактора V. Дефицит фактора V вынужденно восполняли криоплазмой до 10 мл/кг в течение 1—2 ч, так как других альтернативных вариантов не существует. После восполнения дефицита фактора V повторное введение препарата Фейба Тим 4 Иммуно этим больным позволило достигнуть восстановления активности ФПК и остановки кровотечения.

После введения препарата НовоСэвен в количестве 50 (25—75) мкг/кг массы тела у всех больных отмечено повышение активности фактора VII до 245% (170—257).

Через 15 мин после введения препарата рекомбинантного активированного фактора VII зарегистрировано снижение протеинов С до 74% (27—80) по сравнению с исходным значением 96% (61—102,  $p=0,046$ ) и S до 46% (40—75) по сравнению с исходным значением 87,5% (70—112,  $p=0,048$ ). При повторном исследовании гемостаза, выполненном через 1 ч после завершения инфузии, у 8 пациентов выявлено восстановление уровня протеинов С и S до исходного значения у всех этих

Таблица 2. Сравнительная оценка эффективности применения препаратов Фейба Тим 4 Иммуно, НовоСэвен и криоплазмы, медиана (25-й и 75-й перцентили)

Показатель	Фейба Тим 4 Иммуно (II, VIIa, X, IX), n=14		Препарат Новосэвен (rVIIa), n=15		Криоплазма, n=12	
	до введения	после введения	до введения	после введения	до введения	после введения
Доза, МЕ/кг/мкг/кг, мл/кг/ч	—	25 (22—30)	—	50 (25—75)	—	10 (9—11)
R АПТВ, ЕД	1,25 (1,06—1,71)	1,08 (0,95—1,15)*	1,24 (1,12—1,4)	1,1 (1—1,2)	1,14 (0,98—1,38)	1,07 (0,88—1,38)
МНО	1,95 (1,81—2,2)	1,34 (1,24—1,7)*	1,5 (1,4—1,9)	1,02 (0,97—1,15)*	1,91 (1,63—2,25)	1,85 (1,22—2)
Активность ФПК, %	44 (36—56)	67 (53—77)*	56 (43—62)	98 (82—105)*	47,3 (40,9—53,5)	53,4 (45,8—68)**
Прирост активности, %	—	15 (10—23)	—	40 (24—56)	—	5,5 (3—11)
Протеин, %						
С	63 (45—91)	52 (39—78)	96 (61—102)	74 (27—80)**	—	—
S	77 (59—110)	59 (38—82)	87,5 (70—112)	46 (40—75)**	—	—
РФМК, n (абс.)						
положительная	3	3	2	1	0	0
отрицательная	11	11	13	14	12	12
Фактор, %						
II	52 (37—72)	98 (68—116)*	71,5 (61—97)	100 (76—115)*	71,5 (41—77)	81,5 (70—86)**
V	73 (40—79)***	71 (56—113)***	80 (60—109)	87,5 (63—102)	95 (81—98)	106 (92—110)
VII	33 (29—55)	70 (45—98)**	60 (35—78)	245 (170—257)*	37,5 (14—42)	45 (39—48)**
X	67 (37—87)	100 (82—119)*	81 (69—96)	110 (97—125)*	43,5 (41—53)	62 (52—80)**
IX	46 (35—83)	96 (95—165)*	86 (69—113)	102 (86—114)	77 (60,5—102)	88 (68,5—127)**

\*\*\*n=12.

детей. В целом, после введения препарата гемостатический эффект был зарегистрирован у всех пациентов. Клиническая эффективность препарата была наиболее выраженной у 4 больных с легочным кровотечением и у 2 — в процессе остановки интраоперационного кровотечения.

Введение болуосом криоплазмы в объеме до 10 мл/кг/ч больным с кровотечением сопровождалось умеренным ростом активности ФПК на 5,5% (3—11% у всех пациентов по сравнению с исходным значением. Судить о клиническом гемостатическом эффекте трансфузии донорской криоплазмы трудно, так как объем кровопотери в ближайшие 2—3 ч после трансфузии у большинства пациентов данной группы существенно не изменился.

Снижение активности ФПК, обусловленное спадом активности факторов II, X и IX без выраженного дефицита фактора VII, определило показания для использования препарата Уман Комплекс Д.И. — концентрата ФПК, содержащего факторы II, X и IX.

При уменьшении активности ФПК до 40% и менее, с преимущественным дефицитом фактора VII, целесообразно применение концентрата ФПК, содержащего факторы II, X, IX и VII. Приоритет при выборе препарата принадлежит лекарственной форме, не вызывающей снижения уровня естественных антикоагулянтов, таких как протеины С и S. Данное обстоятельство определяет показания для возможного использования в качестве препара-

та выбора лекарственного средства Октаплекс, созданного на основе неактивированных факторов II, VII, X, IX, протеинов С и S с целью остановки кровотечения, в том числе и у больных в гипокоагуляционной стадии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Введение концентрата ФПК, включающего факторы II, X, IX и активированный фактор VIIa, сопровождается относительным снижением активности протеина S на фоне чрезмерного роста активности фактора VIII. Подобная реакция системы гемостаза больных лейкозом или злокачественным новообразованием на введение препарата Фейба Тим 4 Иммуно может привести к развитию тромбоза. По этой причине нецелесообразным является расширение показаний для применения данного препарата с целью остановки кровотечения, осложнившего лечение онкологических или гематологических больных, в том числе и пациентов с лабораторными признаками диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Диффузное кровотечение со всей раневой поверхности, возникшее во время хирургического вмешательства, или вероятность мгновенного развития фатального легочного кровотечения, в том числе и у больных с тромбоцитопенией, определили показания для применения препарата НовоСэвен. Использование препарата, содержащего рекомбинантный активированный фактор VII, способствовало качественным изменениям активно-

сти ФПК, что сопровождалось выраженным клинически локальным гемостатическим эффектом.

При трансфузии донорской криоплазмы до 10 мл/кг/ч больным с кровотечением наблюдался прирост активности ФПК в среднем на 5–7%. Период полураспада фактора II составил 72–96 ч, X — 24–48 ч, V — до 36 ч, неактивированного фактора VII — 4–5 ч. При инфузии криоплазмы со скоростью 1,5–2 мл/кг/ч для введения 10 мл плазмы на единицу массы тела пациента понадобилось до 7–5 ч. При медленном введении препарата достижение гемостатического эффекта, связанного с восполнением дефицита фактора VII, сомнительно. У пациентов с исходной суммарной активностью ФПК 40% для достижения уровня активности 55–60% необходимо вводить криоплазму в количестве 20–25 мл/кг в течение 1–2 ч. Такой режим инфузионной терапии может привести у ряда больных к появлению тяжелых гемодинамических нарушений, представляющих угрозу для жизни [10, 11]. Кроме того, следует помнить о посттрансфузионном повреждении легких (Transfusion-induced lung injury), которое может возникнуть из-за присутствия лейкоцитов в донорской плазме перед ее замораживанием [12].

Таким образом, для коррекции нарушений свертывания крови в экстренной ситуации у пациентов с кровотечением в качестве стартового гемостатического препарата оправдано использование криоплазмы. При болюсном введении криоплазмы со скоростью до 10 мл/кг/ч суммарная активность ФПК повышается на 5–7%. В случае если состояние центральной гемодинамики не позволяет выполнить трансфузию криоплазмы в объемно-скоростном режиме 10 мл/кг/ч, для восстановления активности ФПК пациента необходимо использовать концентрат факторов протромбинового комплекса. Препаратом выбора для коррекции нарушений свертывания, ставших причиной кровотечения и обусловленных снижением активности ФПК, является концентрат, содержащий факторы II, X, IX и VII в сочетании с протеинами С и S Октаплекс. Для остановки кровотечения, в том числе интраоперационного, легочного, а также кровотечения, развившегося на фоне тромбоцитопении, осложнившейся лечением больных со злокачественными новообразованиями на этапах проведения ХТ, показан рекомбинантный препарат активированного фактора rVIIa НовоСэвен.

### Л и т е р а т у р а

- Buchanan G.R. Hematologic supportive care of the pediatric cancer patient. In: Pediatric oncology. P.A. Pizzo, D.G. Poplack. J.B.: Lippincott Company, 1993. p. 980–1.
- Sutor A.H., Niemeyer C., Sauter S. et al. Gerinnungsveränderungen bei Behandlung mit den Protokollen ALL-BFM-90 und NHL-BFM-90. Klinische Padiatrie 1992;204(4):264–73.
- Esmon C.T. Regulation of blood coagulation. Biochim Biophys Acta 2000;1477:349–60.
- Varadi K., Negrier C., Berntorp E. et al. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. J Thromb Haemost 2003;1(11):2374–80.
- Turecek P.L., Varadi K., Schwarz H.P. Update on mechanism of action and future of activated prothrombin complex concentrates. Cur Hematol Rep 2004;3:331–7.
- Johannessen M., Nielsen G., Nordfang O. Comparison of the factor VII:C clot analysis and a modified activated factor VII analysis for monitoring factor VII activity in patients treated with recombinant activated factor VII. Blood Coagul Fibrinol 2000;11(Suppl 1):159–64.
- Aldouri M. The use of recombinant factor VIIa in controlling surgical bleeding in non-haemophilic patients. Pathophysiol Haemost Thromb 2002;32(Suppl 1):41–6.
- Regazzoni C.J., Khoury M., Irrazabal C. et al. Neutropenia and the development of the systemic inflammatory response syndrome. Intensive Care Med 2003;29(1):135–8.
- Andrew M., Vegh P., Johnston M. et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood 1992;80(8):1998–2005.
- Octermann H., Haetel S., Knaub S. Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. Thromb Haemost 2007;98:790–7.
- Youssef W.I., Salazar F., Dasarathy S. et al. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: A dual phase study. Am J Gastroenterol 2003;98(6):1391–4.
- Dara S.I., Rana R., Afessa B. et al. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. Crit Care Med, 2005;33:2667–71.