

# Профилактика тромботических осложнений у пациентов с AL-амилоидозом

В.А. Хышова<sup>1</sup>, И.Г. Рехтина<sup>1</sup>, Н.И. Зозуля<sup>1</sup>, И.В. Грибова<sup>2</sup>, Л.П. Менделеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

<sup>2</sup>ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

**Контакты:** Виктория Александровна Хышова [khyshova.v@blood.ru](mailto:khyshova.v@blood.ru)

**Введение.** Проблема патологии системы гемостаза у пациентов с AL-амилоидозом имеет важное практическое значение. В настоящее время отсутствуют рекомендации, касающиеся показаний и способов профилактики тромботических осложнений.

**Цель исследования** – изучить основные параметры свертывающей системы крови у пациентов с AL-амилоидозом, определить показания к назначению антикоагулянтной терапии, оценить эффективность и безопасность профилактического применения апиксабана на фоне противоопухолевой терапии.

**Материалы и методы.** В проспективное одноцентровое исследование были включены 65 пациентов с впервые диагностированным системным AL-амилоидозом. Медиана возраста составила 58 (34–74) лет. Индукционную терапию по программе VorCyDex (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) проводили 59 (90 %) больным, из них 5 пациентов получали комбинацию VorCyDex с моноклональным антителом к CD38 – даратумумабом. У остальных 6 (10 %) больных применяли схемы терапии с мелфаланом. Больным с лабораторными признаками гиперкоагуляции или тромботическими осложнениями назначали апиксабан в лечебной или профилактической дозе.

Показания для терапии апиксабаном в лечебной дозе (10 мг/сут): фибрилляция предсердий, артериальный тромбоз или тромбоэмболия легочной артерии давностью менее 1 года. Показаниями для назначения апиксабана в профилактической дозе (5 мг/сут) считали наличие 1 или более факторов: гипоальбуминемия <20 г/л, повышение содержания D-димера >500 нг/мл без инструментально верифицированного артериального или венозного тромбоза, повышение содержания D-димера >500 нг/мл в течение 3 мес после разрешившегося эпизода тромбоза, повышение содержания фибриногена >4 г/л, увеличение активности фактора свертывания крови VIII (FVIII) >150 %. При наличии 2 и более факторов к терапии апиксабаном добавляли антиагрегант (ацетилсалициловую кислоту). Медиана периода наблюдения составила 6 (4–9) мес.

**Результаты.** До начала противоопухолевой терапии тромботические осложнения диагностированы у 15 (23 %), кровотечения – у 3 (5 %) пациентов. При исследовании гемостаза у 92 % больных выявлено повышение 1 или более лабораторных параметров, отражающих гиперкоагуляцию. Увеличение содержания фибриногена обнаружено у 70 %, D-димера – у 72 %, активности FVIII – у 92 % пациентов. Лечебную дозу апиксабана назначали 3 (5 %), профилактическую дозу – 58 (89 %) больным. Терапию апиксабаном и антиагрегантом проводили 10 (15 %) больным. В период наблюдения у 3 пациентов развились осложнения, связанные с нарушением системы гемостаза: у 1 (2 %) больного зарегистрирован тромбоз (ишемический инсульт), у 2 (3 %) – желудочно-кишечные кровотечения легкой степени тяжести. Все эти пациенты получали профилактическую дозу апиксабана, назначенную им вследствие наличия 1 фактора риска тромбоза – повышения активности FVIII >150 %.

**Заключение.** Клинические признаки патологии системы гемостаза наблюдались у 28 % пациентов с AL-амилоидозом, лабораторные признаки гиперкоагуляции – у 92 %. Разработанные нами показания к профилактике тромбозов при AL-амилоидозе оказались эффективными. Вопрос о повышении активности FVIII в качестве единственного показания к назначению антикоагулянтной терапии пациентам с AL-амилоидозом требует дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** AL-амилоидоз, тромбоз, антикоагулянтная терапия, апиксабан, гиперкоагуляция

**Для цитирования:** Хышова В.А., Рехтина И.Г., Зозуля Н.И. и др. Профилактика тромботических осложнений у пациентов с AL-амилоидозом. Онкогематология 2023;18(4):225–32. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-225-232>

## Prevention of thrombotic complications in patients with AL amyloidosis

V.A. Khyshova<sup>1</sup>, I.G. Rekhtina<sup>1</sup>, N.I. Zozulya<sup>1</sup>, I.V. Gribkova<sup>2</sup>, L.P. Mendeleeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zыkovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department;

9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

**Contacts:** Viktoriya Aleksandrova Khyshova [khyshova.v@blood.ru](mailto:khyshova.v@blood.ru)

**Background.** The problem of hemostasis system pathology in patients with AL amyloidosis (AL-A) is of great practical importance. Currently, there are no recommendations concerning indications and methods of prevention of thrombotic complications.

**Aim.** To study the main parameters of blood coagulation system in patients with AL amyloidosis, to determine the indications for anticoagulant therapy, to evaluate the efficacy and safety of apixaban prophylactic use during antitumor therapy.

**Materials and methods.** A prospective single-center study included 65 patients with newly diagnosed systemic AL amyloidosis. The median age was 58 (34–74) years. Induction therapy according to the program BorCyDex (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone) was given to 59 (90 %) patients, of which 5 patients received the combination of BorCyDex with a monoclonal antibody to CD38 – daratumumab. The remaining 6 (10 %) patients were treated with melphalan. Patients with laboratory signs of hypercoagulability or thrombotic complications were treated with apixaban in therapeutic or prophylactic dose.

Indications for apixaban therapy in therapeutic dose (10 mg/day): atrial fibrillation, arterial thrombosis or pulmonary embolism less than 1 year ago. Indications for apixaban therapy in prophylactic dose (5 mg/day) were considered the presence of one or more factors: hypoalbuminemia less than 20 g/L; increase in D-dimer level more than 500 ng/mL without instrumentally verified arterial or venous thrombosis; increase in D-dimer level more than 500 ng/mL within 3 months after resolved episode of thrombosis; increase in fibrinogen level more than 4 g/L; increase in FVIII activity more than 150 %. When two or more factors were present, an antiplatelet agent (acetylsalicylic acid) was added to apixaban therapy. The follow-up period was 4–9 months (median 6 months).

**Results.** Before the start of antitumor therapy, thrombotic complications were diagnosed in 15 (23 %), bleeding – in 3 (5 %) patients. Hemostasis study revealed an increase in one or more laboratory parameters reflecting hypercoagulability in 92 % of patients. Increase in fibrinogen level was found in 70 %, D-dimer – in 72 %, FVIII activity – in 92 % of patients. 3 (5 %) patients received a therapeutic dose of apixaban, 58 (89 %) patients – a prophylactic dose. Therapy with apixaban and antiplatelet agent was performed in 10 (15 %) patients. During the follow-up 3 patients developed complications related to hemostasis system disorders: 1 (2 %) patient had thrombosis (ischemic stroke), 2 (3 %) – gastrointestinal bleeding of mild severity. All these patients received a prophylactic dose of apixaban due to the presence of 1 thrombosis risk factor: an increase in FVIII activity of more than 150 %.

**Conclusion.** Clinical signs of hemostasis system pathology were observed in 28 % of AL amyloidosis patients, and laboratory signs of hypercoagulability were detected in 92 %. Our developed indications for thrombosis prophylaxis in AL amyloidosis were effective. The issue of FVIII activity increase as the only indication for anticoagulant therapy in AL amyloidosis patients requires further research.

**Keywords:** AL amyloidosis, thrombosis, anticoagulant therapy, apixaban, hypercoagulability

**For citation:** Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Zozulya N.I. et al. Prevention of thrombotic complications in patients with AL amyloidosis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):225–32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-225-232>

## Введение

Нарушения системы гемостаза у пациентов с AL-амилоидозом (AL-A) и связанные с этим осложнения остаются важной нерешенной проблемой. В настоящее время нет четкого понимания, что является основной причиной развития нарушений в свертывающей системе крови при AL-A и не определены показания к профилактике тромбозов и кровотечений.

Частота геморрагических осложнений у пациентов с AL-A, по данным литературы, сильно варьирует и составляет 5–50 % [1, 2]. Описаны случаи развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта, реже развиваются спонтанные гематомы. У 8–14 % пациентов с AL-A выявляют дефицит фактора свертывания крови X, патогенез которого остается невыясненным [3–5]. Важно отметить, что геморрагический синдром развивается лишь у 30 % пациентов с дефицитом фактора X (при его содержании <10 % от нормы) [5]. Другими причинами

развития гипокоагуляционных нарушений гемостаза у больных AL-A могут быть нарушение функции печени, а также синдром мальабсорбции при поражении тонкой кишки, что приводит к дефициту витамина К и снижению активности факторов свертывания крови, зависящих от витамина К [6–8]. Профилактика геморрагических осложнений направлена на восполнение недостающих факторов свертывания крови.

У 23–50 % больных AL-A выявляют кожно-слизистый геморрагический синдром [7]. В качестве основной причины данных проявлений рассматривают амилоидную ангиопатию. Развитие экхимозов и геморрагий на коже и слизистых оболочках сопровождается преимущественно гиперкоагуляционными нарушениями гемостаза и, возможно, является признаком тромбирования мелких сосудов [7, 8].

Тромботические осложнения диагностируют у 6–30 % пациентов с AL-A [9–11]. По данным литературы,

тромбоэмболии развиваются чаще при поражении сердца и формировании диастолической дисфункции, сердечной недостаточности, аритмии. У 33–51 % пациентов с кардиальным амилоидозом при аутопсии обнаруживали тромбы в полостях сердца. Летальность от тромбоэмболий у пациентов с AL-A в 3 раза выше, чем при других типах кардиального амилоидоза (26 % против 8 %;  $p < 0,03$ ), несмотря на схожие морфологические изменения в сердце [9, 10, 12].

Нефротический синдром (НС), развивающийся у 52–90 % больных AL-A с поражением почек, также ассоциирован с повышенным риском тромбозов [13, 14]. В патогенезе гиперкоагуляционного синдрома рассматривают потерю с мочой естественных антикоагулянтов (антитромбина III, плазмина, протеина S) [3, 5, 6]. Для пациентов с НС характерна гиперфибриногенемия, которая опосредована гипоальбуминемией и стимуляцией выработки фибриногена в печени [15]. Также возможно снижение фибринолитической активности плазмы вследствие изменения молекулярной структуры сгустка [16].

Таким образом, нарушения в системе гемостаза могут быть обусловлены дисфункцией внутренних органов, развивающейся вследствие AL-A. В частности, наличие фибрилляции предсердий или НС с гипоальбуминемией  $< 20$  г/л независимо от причины являются абсолютными показаниями к назначению антикоагулянтной терапии [17, 18].

Помимо показаний к профилактике тромбозов в виде клинических синдромов существуют дополнительные факторы риска, обусловленные AL-A как плазмноклеточной неоплазией. В соответствии с клиническими рекомендациями по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений при онкологических заболеваниях к факторам высокого риска, применимых для пациентов с AL-A, относят ранее перенесенный артериальный тромбоз или тромбоэмболию легочной артерии, а также лабораторные признаки гиперкоагуляционных нарушений плазменного звена гемостаза — содержание D-димера  $> 500$  нг/мл и фибриногена  $> 4$  г/л [19–21].

Стандартные схемы специфического лечения, применяемые при плазмноклеточных дискразиях, не предусматривают назначение антикоагулянтной терапии. Исключением является применение иммуномодулирующих препаратов [22]. В связи с этим оценка факторов риска развития тромботических осложнений и разработка принципов антикоагулянтной терапии для пациентов с AL-A являются важными практическими задачами.

В недавних исследованиях показаны эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) для снижения тромбоэмболического риска и лечения тромбозов у онкологических пациентов [23–25]. Однако в современной литературе очень мало данных об эффективности и безопасности ПОАК у больных AL-A.

**Цель исследования** — изучение основных параметров свертывания крови пациентов с AL-A, анализ показаний к назначению антикоагулянтной терапии, а также эффективности и безопасности применения ПОАК у этих пациентов на фоне специфической противоопухолевой терапии.

### Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включены 65 пациентов с впервые выявленным системным AL-A. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ гематологии (Москва). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз AL-A был подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим методами. Стадия AL-A и вовлечение внутренних органов установлены на основании общепринятых критериев (Palladini, 2016). Медиана возраста составила 58 (34–74) лет. Соотношение по гендерному признаку — 1:1. Поражение почек диагностировано у 57 (87 %) пациентов, из них НС — у 27 (41 %). Вовлечение в системный процесс сердца выявлено у 50 (77 %) пациентов (I стадия — у 2 (3 %), II стадия — у 30 (46 %), IIIA — у 18 (28 %)). Поражение печени установлено в 13 (20 %) случаях. Всем пациентам до начала лечения выполняли фиброгастродуоденоскопию в целях исключения эрозивного поражения желудочно-кишечного тракта. При наличии показаний проводили гастропротективную терапию с контрольной визуализацией.

До начала терапии определяли параметры плазменного звена гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, антитромбина III, D-димера, активность факторов свертывания крови VIII (FVIII) и X, фактора фон Виллебранда (vWF:RCo).

Исследование полиморфизмов генов фолатного обмена и тромбофилии (мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, в гене факторов II, V и мутация ингибитора активатора плазминогена) методом полимеразной цепной реакции выполняли 57 (88 %) пациентам.

Терапию по программе BorCyDex (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) проводили 59 (90 %) больным, из них 5 пациентов получали комбинацию BorCyDex с моноклональным антителом к CD38 — даратумумабом. У остальных 6 (10 %) больных применяли схемы терапии с мелфаланом. Пациентов, получавших иммуномодулирующие препараты, в данное исследование не включали.

В качестве антикоагулянтной терапии назначали ингибитор фактора свертывания крови Ха — апиксабан в лечебной или профилактической дозе. При необходимости добавления антиагрегантной терапии использовали кишечнорастворимую форму ацетилсалициловой кислоты в дозе 1 мг/кг/сут.

Всем пациентам с диагностированным тромбозом до начала специфической терапии назначали нефракционированный гепарин в лечебной дозе до полного разрешения тромбоза или реканализации >50 % просвета сосуда.

Показания для терапии апиксабаном в лечебной дозе (10 мг/сут): фибрилляция предсердий, или артериальный тромбоз, перенесенный менее 1 года назад, или тромбоэмболия легочной артерии, перенесенная менее 1 года назад.

Показаниями для терапии апиксабаном в профилактической дозе (5 мг/сут) считали наличие 1 или более факторов:

- гипоальбуминемия <20 г/л;
- повышение содержания D-димера >500 нг/мл без инструментально верифицированного артериального или венозного тромбоза;
- повышение содержания D-димера >500 нг/мл в течение 3 мес после разрешившегося эпизода тромбоза;
- повышение содержания фибриногена >4 г/л;
- увеличение активности FVIII >150 %.

При наличии 2 и более факторов к терапии апиксабаном добавляли антиагрегант.

Статистическую часть исследования проводили с использованием системного обеспечения IBM SPSS Statistics 2017 (SPSS, США).

## Результаты

До начала противоопухолевой терапии тромботические осложнения диагностированы у 15 (23 %) пациентов, в том числе тромбозы — у 6 (9 %), тромбоз глубоких вен — у 8 (12 %), 1 (2 %) пациент перенес тромбоэмболию легочной артерии.

У 31 (46 %) пациента наблюдали кожно-слизистый геморрагический синдром (гематомы и петехии на коже и слизистых оболочках). Стоит отметить, что все пациенты, которые перенесли тромбоз в дебюте заболевания, имели геморрагии на коже и слизистых оболочках.

У 3 (5 %) пациентов до начала терапии были зарегистрированы кровотечения: рецидивирующее легочное кровотечение, спонтанная субдуральная гематома и рецидивирующее носовое кровотечение. У 2 пациентов с активным кровотечением имелись лабораторные признаки гипокоагуляции в виде снижения протромбинового индекса, у обоих диагностировано поражение печени. В целом гипокоагуляционные нарушения гемостаза зарегистрированы у 4 пациентов: снижение протромбинового индекса (медиана 40 (20–53) % при контрольных значениях 70–130 %) и удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (медиана 37,5 (36,7–46,0) с при контрольных значениях 25,1–36,5 с). У всех этих больных в системный процесс была вовлечена печень.

Таким образом, у пациентов с AL-A значительно чаще развивались тромбозы, кровотечения были достаточно редки.

При исследовании гемостаза у большинства больных выявлено повышение 1 или более лабораторных параметров, отражающих гиперкоагуляцию. Увеличение содержания фибриногена обнаружено у 70 %, D-димера — у 72 %, активности FVIII — у 92 % пациентов (табл. 1).

Подтверждена отчетливая связь HC с гиперкоагуляционным синдромом ( $p < 0,001$ ). У пациентов с HC содержание фибриногена и D-димера было достоверно больше, чем у пациентов без HC (5,2 г/л против 4,1 г/л;  $p = 0,001$ , 470 нг/мл против 296 нг/мл;  $p = 0,05$  соответственно). Также у больных с HC активность FVIII была выше, чем у пациентов с поражением почек, но без HC (254 % против 193 %;  $p = 0,05$ ).

Значимой связи показателей гемостаза с вовлечением в системный процесс сердца или со стадией поражения сердца не обнаружено.

Частота встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов с AL-A представлена в табл. 2. Взаимосвязи между исследуемыми полиморфизмами генов тромбофилии и частотой тромбозов или лабораторными коагулологическими нарушениями не выявлено.

Лечебную дозу апиксабана назначали 3 (5 %) больным: 2 — с фибрилляцией предсердий и 1 — с тромбоэмболией легочной артерии, перенесенной менее 1 года назад. Профилактическую дозу апиксабана применяли у 58 (89 %) больных. У 10 из них были выявлены одновременно 2 и более факторов риска тромбоза, в связи с чем дополнительно к апиксабану им была назначена кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты. Среди пациентов с 1 фактором риска следует отметить 15 больных, у которых наблюдали повышение активности FVIII. У 3 пациентов этой группы в течение периода противоопухолевого лечения (4–9 мес, медиана 6 мес) развились осложнения, связанные с нарушением системы гемостаза. У других пациентов осложнений не наблюдали.

Тромбоз был зарегистрирован у 1 (2 %) больного. На фоне приема профилактической дозы апиксабана, назначенной вследствие наличия повышения активности FVIII, у пациента развился ишемический инсульт. Важно отметить, что у больных с перенесенным ранее тромбозом повторных эпизодов на фоне проводимой антитромботической терапии не отмечалось. У пациентов с кожно-слизистым геморрагическим синдромом наблюдался полный регресс петехий и экхимозов на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.

У 2 (3 %) пациентов, получавших профилактическую дозу апиксабана, назначенную вследствие наличия повышения активности FVIII, лечение осложнилось развитием желудочно-кишечных кровотечений легкой степени тяжести, не требовавших заместительной трансфузионной терапии. В обоих случаях кровотечение появилось в течение первых 3 мес терапии, что послужило поводом к отмене препарата.



Таблица 1. Состояние гемостаза у пациентов с AL-амилоидозом

Table 1. Hemostasis status in patients with AL amyloidosis

Параметр (референсное значение) Parameter (reference)	Значение параметра у пациентов, медиана (диапазон) Parameters in patients, median (range)	Число пациентов с показателем выше референса, <i>n</i> (%) Number of patients with parameter value above the reference, <i>n</i> (%)	Число пациентов с показателем ниже референса, <i>n</i> (%) Number of patients with parameter value below the reference, <i>n</i> (%)
Активированное частичное тромбопластиновое время (25,1–36,5), с Activated partial thromboplastin time (25.1–36.5), seconds	32,3 (23–46)	4 (6)	1 (1)
Фибриноген (2,0–3,93), г/л Fibrinogen (2.0–3.93), g/L	4,6 (1,8–11,1)	46 (70)	4 (6)
Протромбиновый индекс (70–130), % Prothrombin index (70–130), %	88 (20–121)	0	4 (6)
Тромбиновое время (10,3–16,6), с Thrombin time (10.3–16.6), seconds	15,4 (11,6–20,3)	4 (6)	0
Антитромбин III (80–130), % Antithrombin III (80–130), %	99,5 (46–146)	3 (5)	8 (15)
Активность фактора фон Виллебранда (48,2–239,8), % Von Willebrand factor activity (48.2–239.8), %	98 (67–285)	0	0
Активность FVIII (50–150), % FVIII activity (50–150), %	239 (81–432)	60 (92)	0
D-димер (0–243), нг/мл D-dimer (0–243), ng/mL	395 (48–5778)	47 (72)	0
Тромбоциты (180–320), тыс/мкл Platelets (180–320), thousand/ $\mu$ L	279 (108–836)	9 (14)	2 (3)

**Примечание.** FVIII — фактор свертывания крови VIII.

**Note.** FVIII — blood coagulation factor VIII.

Таблица 2. Частота встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов с AL-амилоидозом

Table 2. Frequency of thrombophilia gene polymorphisms in patients with AL amyloidosis

Параметр Parameter	Полиморфизм генов тромбофилии, <i>n</i> (%) Polymorphism of thrombophilia genes, <i>n</i> (%)		
	не обнаружен not detected	гетерозиготная мутация heterozygous mutation	гомозиготная мутация homozygous mutation
Мутация в гене <i>MTHFR</i> (A1298C, C677T) Mutation in <i>MTHFR</i> gene (A1298C, C677T)	12 (21)	37 (65)	8 (14)
Мутация в гене <i>FV</i> (G1691A) Mutation in <i>FV</i> gene (G1691A)	54 (95)	3 (5)	0
Мутация Thr165Met в гене <i>F2</i> Thr165Met mutation in the <i>F2</i> gene	45 (79)	12 (21)	0
Мутация протромбина (G20210A) Prothrombin mutation (G20210A)	57 (100)	0	0
Мутация PAI-1 PAI-1 mutation	10 (17)	36 (63)	11 (20)

## Обсуждение

Полученные нами результаты демонстрируют преобладание гиперкоагуляционных нарушений в системе гемостаза у пациентов с AL-A. Это подтверждают как данные коагулологических исследований, так и высокая частота тромботических осложнений (23 %)

в дебюте заболевания. По данным литературы, тромбозы регистрируют у 6–30 % больных AL-A, что соответствует нашим результатам.

Вовлечение в системный процесс сердца считают основным фактором риска развития тромботических осложнений при AL-A [9–11, 26]. Этот факт не подтвердился

в нашем исследовании. Однако была подтверждена отчетливая взаимосвязь гиперкоагуляционного синдрома и НС. По данным литературы, тромбозы при НС вне зависимости от причины наблюдают в 24–37 % случаев [27, 28]. НС в качестве причины тромбообразования при AL-A рассматривали лишь в 1 исследовании, в котором авторы, как и мы, нашли закономерность между НС и частотой тромбозов [26].

К значимым факторам риска тромбозов при AL-A относят повышение содержания D-димера и активности фактора фон Виллебранда [29, 30]. В нашем исследовании повышенное содержание D-димера выявлено у 72 % больных, что в 1,5 раза чаще, чем по результатам других авторов [30]. Мы исследовали ристоцетин-кофакторную активность фактора фон Виллебранда, однако ее аномалий среди пациентов с AL-A в нашей группе не обнаружено.

Частота выявления генетических маркеров тромбофилии у пациентов с AL-A в целом сопоставима с общепопуляционной для европейского населения и не может рассматриваться как основная причина повышения тромбогенности [31].

По данным литературы, частота встречаемости геморрагических осложнений у пациентов с AL-A сильно варьирует (5–50 %) [1, 2]. В нашем исследовании геморрагические осложнения наблюдали в 5 % случаев. Несмотря на тот факт, что вовлечение печени в системный процесс при AL-A наблюдалось примерно в 1/3 случаев, чаще всего поражение печени протекало бессимптомно. Тяжелое поражение печени, влекущее за собой выраженную коагулопатию, по данным литературы, наблюдается лишь в 5 % случаев [6].

Важным является положительная динамика у пациентов с кожно-слизистым геморрагическим синдромом на фоне антикоагулянтной терапии. Это подтверждает предположение о том, что в основе патогенеза геморрагий на коже и слизистых оболочках у больных AL-A лежит тромбирование мелких сосудов.

В настоящее время отсутствуют клинические исследования, касающиеся эффективности и безопасности антитромботической терапии при AL-A. Антагонисты витамина К, несмотря на их эффективность, характеризуются узким терапевтическим диапазоном, необходимостью лабораторного контроля и соблюдения ограничений в диете. Инъекции низкомолекулярного гепарина обременительны для пациента при длительной терапии. Кроме этого, значительное уменьшение активности антитромбина III вследствие НС и поражения печени может привести к снижению эффективности низкомолекулярного гепарина. ПОАК имеют преимущество перед антагонистами витамина К и гепарином ввиду отсутствия необходимости в регулярном мониторинге и меньшего взаимодействия с продуктами питания и лекарственными препаратами. Небольшой опыт применения ПОАК при AL-A, представленный в мировой литературе, показал отсутствие различий в частоте тромботических и геморрагических

событий при использовании ПОАК по сравнению с антагонистами витамина К у пациентов с амилоидозом сердца [32, 33]. В данных работах на фоне антикоагулянтной терапии наблюдали 2–7 % тромботических и 10–12 % геморрагических осложнений. Согласно некоторым международным исследованиям, возможно повышение частоты крупных кровотечений при использовании дабигатрана и ривароксана [34, 35], однако применение апиксабана не было связано с увеличением частоты тяжелых кровотечений у онкологических больных по сравнению с гепарином [36]. В связи с этим мы в качестве антикоагулянта использовали апиксабан.

У большей части наших пациентов имелись показания к назначению апиксабана. Сомнения вызывали 15 (23 %) пациентов, у которых было выявлено лишь увеличение активности FVIII. В рутинной практике повышение активности FVIII не является показанием к проведению антикоагулянтной терапии. В литературе же имеются данные, подтверждающие увеличение риска развития тромбоза при повышении активности FVIII. Показано, что связанное со злокачественным новообразованием тромбофилическое состояние (в частности, цитокин-индуцированная высокая активность FVIII) приводит к увеличению частоты тромбозов [1]. Помимо этого, у онкологических пациентов с повышенной активностью FVIII кумулятивная вероятность развития венозных тромбоэмболических осложнений составила 14 % по сравнению с 4 % у пациентов с нормальной активностью FVIII ( $p = 0,001$ ) [37]. Эти данные послужили основанием для назначения профилактической дозы апиксабана этим пациентам в нашем исследовании.

В течение периода наблюдения осложнения, связанные с антикоагулянтной терапией, наблюдали у 5 % пациентов (у 2 % – тромботические, у 3 % – геморрагические). Все эти пациенты получали профилактическую дозу апиксабана вследствие наличия у них повышения активности FVIII.

### Заключение

Нарушения в системе гемостаза наблюдаются у большинства пациентов с AL-A, причем гиперкоагуляционные состояния преобладают над гипокоагуляционными. Согласно принятым нами критериям, у 71 % больных были выявлены показания к проведению антитромботической терапии. Апиксабан является удобным в применении и достаточно эффективным и безопасным препаратом для профилактики тромбозов у пациентов с AL-A. Тем не менее у 5 % пациентов, которым апиксабан был назначен только вследствие наличия повышения активности FVIII, развились как геморрагические осложнения (легкой степени тяжести) (3 %), так и тромбозы (2 %). Таким образом, вопрос о назначении профилактики тромбозов пациентам с повышением активности FVIII требует дальнейших исследований.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Zangari M., Elice F., Fink L., Tricot G. Hemostatic dysfunction in paraproteinemias and amyloidosis. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(4):339–49. DOI: 10.1055/s-2007-976169
- Sucker C., Hetzel G.R., Grabensee B. et al. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis* 2006;47(6):947–55. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.03.036
- Thompson C.A., Kyle R., Gertz M. et al. Systemic AL amyloidosis with acquired factor X deficiency: a study of perioperative bleeding risk and treatment outcomes in 60 patients. *Am J Hematol* 2010;85(3):171–3. DOI: 10.1002/ajh.21603
- Dejhansathit S., Suvannasankha A. Acquired factor X deficiency in patients with primary light chain amyloidosis. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019;7:2324709619832332. DOI: 10.1177/2324709619832332
- Choufani E.B., Sanchorawala V., Ernst T. et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood* 2001;97(6):1885–7. DOI: 10.1182/blood.v97.6.1885
- Premkumar M., Rangegowda D., Vyas T. et al. Primary hepatic amyloidosis presenting as acute-on-chronic liver failure. *ACG Case Rep J* 2017;4:e22. DOI: 10.14309/crj.2017.22
- Хышова В.А., Рехтина И.Г., Зозуля Н.И., Менделеева Л.П. Генерализованная васкулопатия у пациентов с AL амилоидозом. *Вестник гематологии* 2022;18(2):92. Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Zozulya N.I., Mendeleva L.P. Generalized vasculopathy in patients with AL amyloidosis. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2022;18(2):92. (In Russ.).
- Хышова В.А., Рехтина И.Г., Зозуля Н.И. и др. Нарушения гемостаза у пациентов с системным AL амилоидозом. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(2):82. Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Zozulya N.I. et al. Hemostasis disorders in patients with systemic AL amyloidosis. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2022;67(2):82. (In Russ.).
- Feng D., Syed I.S., Martinez M. et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009;119(18):2490–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014
- Cappelli F., Tini G., Russo D. et al. Arterial thrombo-embolic events in cardiac amyloidosis: a look beyond atrial fibrillation. *Amyloid* 2021;28(1):12–8. DOI: 10.1080/13506129.2020.1798922
- Martinez-Naharro A., Gonzalez-Lopez E., Corovic A. et al. High prevalence of intracardiac thrombi in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(13):1733–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.035
- Feng D., Edwards W.D., Oh J.K. et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis [published correction appears in *Circulation* 2008;118(8):e131]. *Circulation* 2007;116(21):2420–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697763
- Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. *Kidney Int* 2002;61(1):1–9. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00085.x
- Хышова В.А., Рехтина И.Г., Фирсова М.В., Менделеева Л.П. Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза. *Онкогематология* 2021;16(3):74–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82 Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Firsova M.V., Mendeleva L.P. Difficulties in diagnosis of primary AL-amyloidosis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):74–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82
- Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(10):956–8. DOI: 10.1056/NEJMcibr1209459
- Colle J.P., Mishal Z., Lesty C. et al. Abnormal fibrin clot architecture in nephrotic patients is related to hypofibrinolysis: influence of plasma biochemical modifications: a possible mechanism for the high thrombotic tendency? *Thromb Haemost* 1999;82(5):1482–9.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083 Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020;25(11):4083. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив* 2020;92(6):105–16. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000667 Bobrova L.A., Kozlovskaya N.L. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. *Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic Archive* 2020;92(6):105–16. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000667
- Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Дженина О.В., Лобанов В.Н. Вторичная профилактика острого венозного тромбоза. Современные тенденции. *Амбулаторная хирургия* 2016;(3–4):56–62. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Dzhenina O.V., Lobanov V.N. Secondary prevention of acute venous thrombosis. Modern trends. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery* 2016;(3–4):56–62. (In Russ.).
- Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданыан А.В. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3s2–2):145–55. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47 Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V. et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Zlokachestvennye opukholy = Malignant Tumors* 2021;11(3s2–2):145–55. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47
- Chen C., Li J., Li J. et al. Application of an elevated plasma D-dimer cut-off value improves prognosis prediction of advanced non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med* 2020;8(18):1153. DOI: 10.21037/atm-20-5947
- Национальное гематологическое общество. Множественная миелома. Клинические рекомендации. 2021. National Society of Hematology. Multiple myeloma. Clinical recommendations. 2021. (In Russ.).
- Raskob G.E., Büller H.R., Segers A. Edoxaban for cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;379(1):95–6. DOI: 10.1056/NEJMc1806646
- Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
- McBane R.D. 2nd, Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G. et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411–21.
- Halligan C.S., Lacy M.Q., Vincent Rajkumar S. et al. Natural history of thromboembolism in AL amyloidosis. *Amyloid* 2006;13(1):31–6. DOI: 10.1080/13506120500537285
- Kerlin B.A., Ayoob R., Smoyer W.E. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(3):513–20. DOI: 10.2215/CJN.10131011
- Singhal R., Brimble K.S. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006;118(3):397–407. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.03.030
- Kastritis E., Papassotiropoulos I., Terpos E. et al. Clinical and prognostic significance of serum levels of von Willebrand factor and ADAMTS-13 antigens in AL amyloidosis. *Blood* 2016;128(3):405–9. DOI: 10.1182/blood-2016-02-702696
- Pudusseri A., Sanchorawala V., Sloan J.M. et al. Prevalence and prognostic value of D-dimer elevation in patients with AL

- amyloidosis. *Am J Hematol* 2019;94(10):1098–103. DOI: 10.1002/ajh.25576
31. Arachchillage D.J., Mackillop L., Chandratheva A. et al. Thrombophilia testing: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2022;198(3):443–58. DOI: 10.1111/bjh.18239
  32. Mitrani L.R., De Los Santos J., Driggin E. et al. Anticoagulation with warfarin compared to novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in adults with transthyretin cardiac amyloidosis: comparison of thromboembolic events and major bleeding. *Amyloid* 2021;28(1):30–4. DOI: 10.1080/13506129.2020.1810010
  33. Cariou E., Sanchis K., Rguez K. et al. New oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists among patients with cardiac amyloidosis: prognostic impact. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:742428. DOI: 10.3389/fcvm.2021.742428
  34. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342–52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598
  35. EINSTEIN-PE Investigators, Büller H.R., Prins M.H. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1113572
  36. Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103
  37. Vormittag R., Simanek R., Ay C. et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(12):2176–81. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.190827

#### Вклад авторов

В.А. Хышова, И.Г. Рехтина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;  
Н.И. Зозуля: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;  
И.В. Грибкова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;  
Л.П. Менделеева: утверждение окончательного варианта статьи.

#### Authors' contributions

V.A. Khyshova, I.G. Rekhtina: research design development, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing, reviewing publications on the article topic;  
N.I. Zozulya: research design development, article writing;  
I.V. Gribkova: article writing, reviewing publications on the article topic;  
L.P. Mendelev: final article approval.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Хышова / V.A. Khyshova: <https://orcid.org/0000-0002-1008-5007>  
И.Г. Рехтина / I.G. Rekhtina: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>  
Н.И. Зозуля / N.I. Zozulya: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>  
И.В. Грибкова / I.V. Gribkova: <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>  
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.