



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.008>
УДК [616.155.294-08-06:616.151.511]:615.273.53



Дмитриев В.В.

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

Лабораторное обоснование редуцирования дозы антикоагулянта при тромбозе, осложнившем лечение пациентов с гемобластозами на фоне химиоиндуцированной тромбоцитопении

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 16.03.2023

Принята: 02.05.2023

Контакты: dmitrievhaematol@mail.ru

Резюме

Цель. Обосновать минимальный гемостатический порог содержания тромбоцитов, регламентирующий антикоагулянтную терапию тромбозов на фоне индуцированной тромбоцитопении у детей со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Обследовано 23 пациента (группа 1), имевших геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией (менее $50 \times 10^9/\text{л}$). Контрольную группу составил 21 пациент (группа 2) с аналогичным диагнозом, содержанием тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, данные пациенты не имели кровотечения. Все обследованные пациенты с гемобластозами имели признаки фебрильной нейтропении (ФН). Дополнительно в условиях стендового опыта готовили разведения тромбоцитарной донорской плазмы с содержанием тромбоцитов $5,0 \times 10^9/\text{л}$, $10,0 \times 10^9/\text{л}$, $20,0 \times 10^9/\text{л}$, $30,0 \times 10^9/\text{л}$, $40,0 \times 10^9/\text{л}$, $50,0 \times 10^9/\text{л}$, $60,0 \times 10^9/\text{л}$, $70,0 \times 10^9/\text{л}$, $80,0 \times 10^9/\text{л}$, $90,0 \times 10^9/\text{л}$, $100,0 \times 10^9/\text{л}$, $200,0 \times 10^9/\text{л}$. Подсчет тромбоцитов в периферической крови для каждого образца осуществляли на гематологическом анализаторе XN-3000 (производства Sysmex GmbH, Japan) импедансным методом, используя оригинальные реагенты (Sysmex GmbH). Эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) в тромбоцитарной плазме пациентов определяли методом Hemker на флуороскане Fluoroskanascent производства Thermo Electron Corporation (Maastricht, Netherlands) с использованием наборов реагентов фирмы Thrombinoscope BV.

Результаты. Между содержанием тромбоцитов в цельной крови и ЭПТ тромбоцитарной плазмы пациентов с гемобластозами выявлена зависимость, которую отражает уравнение регрессии: $y = 15,1356 + (0,0745 \times x)$, где y – содержание тромбоцитов в крови ($10^9/\text{л}$), а x – ЭПТ нмоль/лхмин в плазме венозной крови. Минимальное пороговое значение ЭПТ тромбоцитарной плазмы, обеспечивающее гемостаз, 250 нмоль/лхмин соответствовало минимальному содержанию тромбоцитов $30,0 \times 10^9/\text{л}$ в крови пациентов с ФН. Снижение содержания тромбоцитов в донорской плазме менее $20 \times 10^9/\text{л}$ привело к снижению ЭПТ менее 250 нмоль/лхмин. Между ЭПТ, генерируемым в тромбоцитарной донорской плазме, и содержанием

тромбоцитов в донорской плазме в диапазоне $(100,0-20,0) \times 10^9/\text{л}$ выявлена линейная зависимость. При содержании тромбоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$ генерируемый тромбоцитарной плазмой ЭПТ возрастал независимо от увеличения содержания тромбоцитов в исследуемой плазме.

Заключение. В случае тромбоза на фоне химиоиндуцированной тромбоцитопении в диапазоне $(100,0-20,0) \times 10^9/\text{л}$ пациент должен получать низкомолекулярный гепарин в дозе, редуцированной пропорционально содержанию тромбоцитов в крови.

Ключевые слова: эндогенный потенциал тромбина, тромбоцитопения, кровотечение, тромбоз

Dmitriev V.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

Laboratory Rationale for Anticoagulant Dose Reduction in Thrombosis Complicating Treatment in Patients with Hemoblastosis against Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding. The study was not sponsored.

Submitted: 16.03.2023

Accepted: 02.05.2023

Contacts: dmitrievhaematol@mail.ru

Abstract

Purpose. To substantiate the minimum hemostatic threshold for platelet count regulating anticoagulant therapy of thrombosis against induced thrombocytopenia in children with malignant neoplasms.

Materials and methods. 23 patients (group 1) with hemorrhagic syndrome caused by thrombocytopenia (less than $50 \times 10^9/\text{л}$) were examined. The control group consisted of 21 patients (group 2) with a similar diagnosis, platelet count less than $150 \times 10^9/\text{л}$, who did not have bleeding. All examined patients with hemoblastoses presented signs of febrile neutropenia. Additionally, under bench conditions, dilutions of platelet donor plasma were prepared with a platelet content of $5.0 \times 10^9/\text{л}$, $10.0 \times 10^9/\text{л}$, $20.0 \times 10^9/\text{л}$, $30.0 \times 10^9/\text{л}$, $40.0 \times 10^9/\text{л}$, $50.0 \times 10^9/\text{л}$, $60.0 \times 10^9/\text{л}$, $70.0 \times 10^9/\text{л}$, $80.0 \times 10^9/\text{л}$, $90.0 \times 10^9/\text{л}$, $100.0 \times 10^9/\text{л}$, $200.0 \times 10^9/\text{л}$. Platelets in peripheral blood were counted for each sample using an XN-3000 hematology analyzer (manufactured by Sysmex GmbH, Japan) by impedance method using original reagents (Sysmex GmbH). The endogenous thrombin potential (EPT) in patients' platelet plasma was determined by the Hemker method on a Fluoroskanascent fluoroscope manufactured by Thermo Electron Corporation (Maastricht, Netherlands) using reagent kits from Thrombinoscope BV.

Results. A correlation was revealed between the platelet content in whole blood and the platelet plasma EPT in patients with malignant neoplasms, as reflected by the regression



equation: $Y = 15.1356 + (0.0745 \times X)$, where Y is the platelet content in blood ($10^9/l$) and X is the EPT nmol/lxmin in venous blood plasma. The minimum threshold value of platelet plasma EPT providing hemostasis, 250 nmol/lxmin, corresponded to the minimum platelet count of $30.0 \times 10^9/l$ in the blood of patients with physical inactivity. Decrease in the content of platelets in donor plasma less than $20.0 \times 10^9/l$ led to a decrease in EPT less than 250 nmol/lxmin. A linear relationship was revealed between the EPT generated in platelet donor plasma and the platelet content in donor plasma in the range of $(100.0 - 20.0) \times 10^9/l$. At platelet counts above $100.0 \times 10^9/l$, the platelet plasma generated EPT increased irrespective of the increase in the platelet content in the plasma tested.

Conclusion. In case of thrombosis against the background of chemo-induced thrombocytopenia in the range $(100.0 - 20.0) \times 10^9/l$, the patient should receive LMWH at a dose reduced in proportion to the content of platelets in the blood.

In case of thrombosis against chemotherapy-induced thrombocytopenia in the range of $(100.0 - 20.0) \times 10^9/l$, patients should be given LMWH at a dose reduced in proportion to the blood platelet count.

Keywords: endogenous thrombin potential, thrombocytopenia, bleeding, thrombosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз – одно из наиболее частых осложнений рака и вторая ведущая причина смерти среди пациентов со злокачественными новообразованиями [1, 2], в том числе и у детей [3, 4]. По единодушному мнению ведущих специалистов в области онкогематологии, «золотым стандартом» противотромботической терапии признано использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) – как у взрослых, так и у детей. Клинические особенности основного заболевания и химиотерапия в ряде случаев приводят к гипокоагуляционным изменениям и тромбоцитопении, что требует редуцирования терапевтической дозы антикоагулянта, а в ряде случаев заместительной гемостатической терапии.

Комитет по стандартизации Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis [5]) предложил при подостром или хроническом канцер-ассоциированном тромбозе в случае тромбоцитопении менее $50,0 \times 10^9/l$ редуцировать на 50% терапевтическую дозу НМГ или перейти на профилактические дозы антикоагулянтов при числе тромбоцитов $(50,0 - 25,0) \times 10^9/l$. При числе тромбоцитов менее $25,0 \times 10^9/l$ прекращают введение НМГ, выполняют трансфузию концентрата донорских тромбоцитов, после чего возобновляют введение НМГ в профилактической или терапевтической дозе. Рекомендации, регламентирующие гемостатический порог содержания тромбоцитов крови, в большинстве случаев не имеют доказательной базы, будучи основанными на клиническом опыте и мнении ведущих специалистов в области трансфузиологии [6–8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обосновать минимальный гемостатический порог содержания тромбоцитов, регламентирующий антикоагулянтную терапию тромбозов на фоне индуцированной тромбоцитопении у детей со злокачественными новообразованиями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 23 пациента (группа 1), имевших геморрагический синдром (носовое, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение со слизистой рта). В группу включены пациенты, у которых тромбоцитопения (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) была одной из основных причин кровотечения. В качестве контроля обследован 21 пациент (группа 2) с аналогичным диагнозом, содержанием тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, данные пациенты не имели кровотечения. Пациенты обеих групп не получали заместительной гемостатической терапии в течение суток, предшествовавших включению в исследование. Все 44 обследованных пациента на фоне нейтропении (число гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) имели фебрильную лихорадку ($>38,5^\circ\text{C}$ не менее 2 раз в сутки на день исследования). Нозологическая структура групп пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) и другими онкологическими заболеваниями представлена в табл. 1.

Венозную кровь для исследования свертывания в объеме 5 мл набирали путем пункции периферической вены без наложения жгута, стабилизировали 3,8%-ным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 соответственно. Стабилизированную кровь центрифугировали при температуре $20\text{--}22^\circ\text{C}$ при ускорении 200 g в течение 10 минут для получения богатой тромбоцитами плазмы, после чего часть тромбоцитарной плазмы использовали для выполнения теста генерации тромбина. Оставшуюся тромбоцитарную плазму дополнительно центрифугировали при 2000 g в течение 10 минут для приготовления бедной (бестромбоцитарной) плазмы, использовавшейся для исследования свертывания.

Исследование свертывания включало: регистрацию турбидиметрическим методом хронометрических показателей (активированного парциального тромбопластинового времени – АПТВ, протромбинового времени – ПВ, тромбинового времени – ТВ), содержания плазменного фибриногена методом Claus автоматическими коагулометрами ACL-7000 и ACL-9000 фирмы Instrumentation Laboratory (IL)

Таблица 1
Нозологическая структура пациентов с гемобластомами
Table 1
Nosological structure of patients with hemoblastoses

Нозологическая характеристика онкогематологического заболевания	Гемсиндром	
	Да, группа 1, n=23	Нет, группа 2, n=21
ОЛЛ Л1, количество пациентов	2	2
ОЛЛ Л2, количество пациентов	4	4
ОМЛ М1, количество пациентов	2	1
ОМЛ М2, количество пациентов	1	0
ОМЛ М5, количество пациентов	2	1
ОМЛ М7, количество пациентов	1	1
Опухоль ЦНС, количество пациентов	2	4
Нейробластома, количество пациентов	4	2
Лимфома, количество пациентов	4	6
Тератома яичника, количество пациентов	1	0



с использованием диагностических наборов фирмы 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. По результату определения протромбинового времени с учетом чувствительности реагента анализатор автоматически рассчитывал активность факторов протромбинового комплекса и международное нормализованное отношение (МНО). За величину показателей гемостаза, отражающих возрастную норму, использовали результаты наблюдений, представленные в публикациях Andreu M. et al. (1992) [9] и Toulon P. et al. (2016) [10].

Для ответа на вопрос о взаимосвязи между содержанием тромбоцитов и эндогенным потенциалом тромбина (ЭПТ), генерируемым тромбоцитарной плазмой, проведен стендовый опыт по регистрации ЭПТ тромбоцитарной донорской плазмы с различным содержанием тромбоцитов. После получения информированного согласия на обследование перед предстоящей заготовкой венозную кровь 10 доноров стабилизировали цитратом натрия при температуре 20–22 °С, центрифугировали 5 минут при относительном центростремительном ускорении (ОЦУ) 200 g, после чего богатую тромбоцитами плазму переносили в пластиковую посуду. Оставшуюся часть крови центрифугировали 2000 g в течение 20 минут. Обедненную тромбоцитами плазму собирали в отдельную пластиковую посуду и использовали для приготовления серии разведений тромбоцитарной плазмы. Готовили разведения тромбоцитарной плазмы с содержанием тромбоцитов $5,0 \times 10^9/\text{л}$, $10,0 \times 10^9/\text{л}$, $20,0 \times 10^9/\text{л}$, $30,0 \times 10^9/\text{л}$, $40,0 \times 10^9/\text{л}$, $50,0 \times 10^9/\text{л}$, $60,0 \times 10^9/\text{л}$, $70,0 \times 10^9/\text{л}$, $80,0 \times 10^9/\text{л}$, $90,0 \times 10^9/\text{л}$, $100,0 \times 10^9/\text{л}$, $200,0 \times 10^9/\text{л}$. Для каждой серии разведений тромбоцитарной плазмы выполнено по 10 определений эндогенного потенциала тромбина.

Эндогенный потенциал тромбина тромбоцитарной плазмы определяли методом Hemker на флюороскане Fluoroskanascent производства Thermo Electron Corporation (Maastricht, Netherlands) с использованием наборов реагентов фирмы ThrombinoscopeBV. На 96-луночном планшете ThrombinoscopeBV (Maastricht, Netherlands) в первые 4 лунки вносили по 80 мкл исследуемой тромбоцитарной плазмы. В первые 2 лунки добавляли 20 мкл реагента PRP (кат. № TS42.00), содержащего смесь 0,5 pM раствора тканевого фактора и фосфолипидов. Во вторые 2 лунки добавляли калибратор тромбина (кат. № TS20.00). Реакцию инициировали после автоматического добавления на борту Fluoroskanascent 20 мкл смеси 2,5 mM флуосубстрата в 0,1 М растворе кальция хлорида (набор FluCa, кат. № TS50.00). Все манипуляции выполняли в соответствии с инструкцией к наборам реагентов и инструкцией по работе на Fluoroskanascent.

Подсчет тромбоцитов для каждого образца цельной крови и донорской плазмы в серии осуществляли на гематологическом анализаторе XN-3000 (производства SysmexGmbH, Japan) импедансным методом, используя оригинальные реагенты (SysmexGmbH). Параллельно осуществляли контроль содержания тромбоцитов в тромбоцитарной плазме, используя микроскоп с фазово-контрастной приставкой, методом G. Brecher et al. (1953).

Статистический анализ данных выполнен при помощи программ Statistica (версия 6.0). Для оценки степени достоверности различий между сопоставляемыми группами использовали двусторонний непараметрический тест Mann – Whitney.

Взаимосвязь между изменением значений анализируемых показателей оценивали по критерию ранговой корреляции R (Spearman). При оценке достоверности различий использовали порог значений для $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели свертывания крови у пациентов с кровотечением отличались от соответствующих значений контроля (табл. 2). Наиболее значимым отличием пациентов с кровотечением было увеличение АПТВ до 34,7 (25,0–54,0) сек. по сравнению ($p = 0,03$) с контролем – 31,0 (25,4–37,0) сек.

У пациентов с кровотечением, несмотря на гипокоагуляционную направленность изменений, по сравнению с контролем, показатели плазменного звена свертывания не могли быть самостоятельной причиной кровотечения. Среди 44 обследованных пациентов не выявлено взаимосвязи между фактом кровотечения и изменением коагуляционных показателей. Выявлена корреляционная зависимость между снижением содержания тромбоцитов ($R = -0,50$; $p = 0,000548$) и фактом кровотечения. Более тесная взаимосвязь выявлена между фактом геморрагического синдрома и снижением ЭПТ тромбоцитарной плазмы ($R = -0,79$; $p = 0,000001$) – до 123,0 (22,0–424,0) нмоль/лхмин у пациентов с кровотечением по сравнению с 645,0 (242,0–999,0) нмоль/лхмин у детей без кровотечения. У пациентов с кровотечением медиана содержания тромбоцитов в крови составила $28,0 \times 10^9/\text{л}$, а значение 90-го перцентиля – $50 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 1).

Таблица 2
Свертывание крови пациентов с кровотечением и в контроле, медиана (10-й–90-й перцентили)
Table 2
Blood clotting in patients with bleeding and in controls, median (10th–90th percentiles)

Анализируемый признак	Гемсиндром		Mann – Whitney U-test P(1–2)
	Да, группа 1, n=23	Нет, группа 2, n=21	
Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), сек.	34,7 (25,0–54,0)	31,0 (25,4–37,0)	0,030
Отношение АПТВ пациент / контроль, ед.	1,1 (0,85–1,6)	0,9 (0,8–1,1)	0,01
Международное нормализованное отношение, ед.	1,2 (0,95–1,5)	1,03 0,87–1,25	0,021
Активность факторов протромбинового комплекса, %	76,0 (66,0–108,0)	94,0 (70,0–128,0)	0,025
Тромбиновое время (ТВ), сек.	19,5 (14,0–35,0)	17,5 (14,7–23,0)	0,21
Отношение ТВ пациент / контроль, ед.	1,28 (0,78–1,8)	1,2 (0,87–1,5)	0,22
Фибриноген крови, г/л	3,0 (1,5–6,9)	3,6 (1,7–5,2)	0,63
Тромбоциты цельной крови, $\times 10^9/\text{л}$	28,0 (11,0–49,0)	74,5 (15,0–113,0)	0,0001
Эндогенный потенциал тромбина тромбоцитарной плазмы, нмоль/лхмин	123,0 (22,0–424,0)	645,0 (284,0–932,0)	0,00001

Примечание: P – достоверность различия показателей у пациентов с кровотечением (1) и без кровотечения (2), U-test.



У пациентов без кровотечения содержание тромбоцитов периферической крови изменялось от $15,0 \times 10^9/\text{л}$ до $125,0 \times 10^9/\text{л}$.

Более четкие различия между группами (гемсиндром – да/нет) были зарегистрированы при использовании в качестве диагностического критерия показателя эндогенного потенциала тромбина (ЭПТ), генерируемого в тромбоцитарной плазме пациентов. Геморрагического синдрома не было ни у одного пациента второй группы с величиной ЭПТ тромбоцитарной плазмы более $250,0$ нмоль/лхмин.

Величина ЭПТ менее $500,0$ нмоль/лхмин (рис. 2) зарегистрирована у подавляющего числа пациентов первой группы с кровотечением. У пациентов с кровотечением медиана ЭПТ тромбоцитарной плазмы составила $123,0$ нмоль/лхмин, а значение 90-го перцентиля не превышало 500 нмоль/лхмин. Между содержанием тромбоцитов в цельной крови и ЭПТ тромбоцитарной плазмы выявлена зависимость (рис. 3), которую отражает уравнение регрессии: $y = 15,1356 + (0,0745 \times x)$, где y – содержание тромбоцитов периферической крови пациента ($10^9/\text{л}$), а x – ЭПТ нмоль/лхмин тромбоцитарной плазмы пациента. Зная минимальное пороговое значение ЭПТ, обеспечивающее гемостаз 250 нмоль/лхмин, можно рассчитать необходимое минимальное содержание тромбоцитов в периферической крови.

Например, минимальное содержание тромбоцитов в крови (y), обеспечивающее защиту от кровотечения, составит: $y = (15,1356 + 0,0745 \times 250 = 33,76) \times 10^9/\text{л}$.

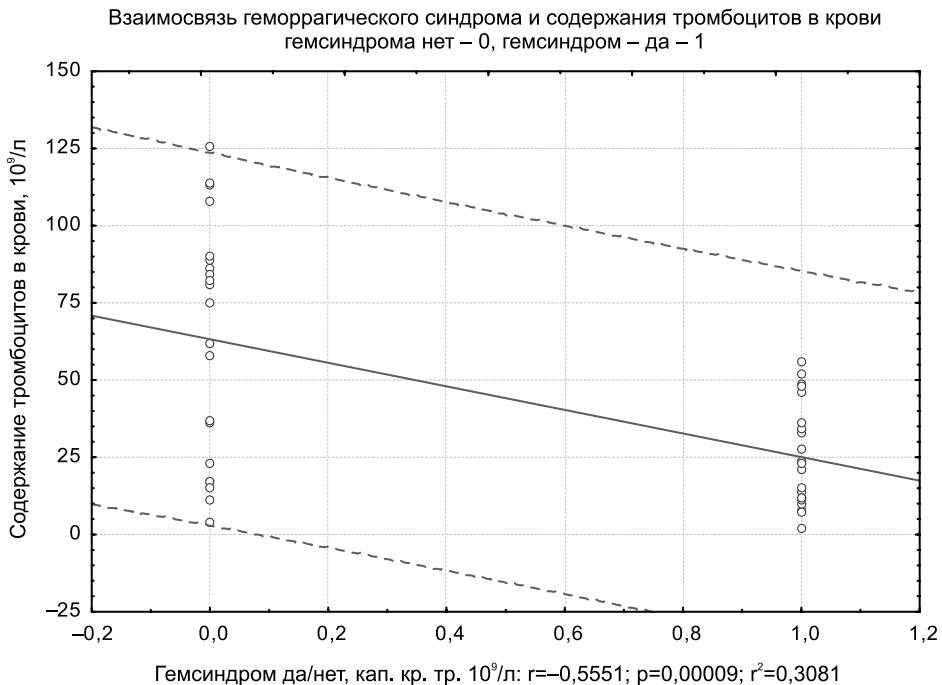


Рис. 1. Взаимосвязь между содержанием тромбоцитов в крови и геморрагическим синдромом (нет – 0, да – 1)

Fig. 1. Relationship between blood platelets count and hemorrhagic syndrome (no – 0, yes – 1)

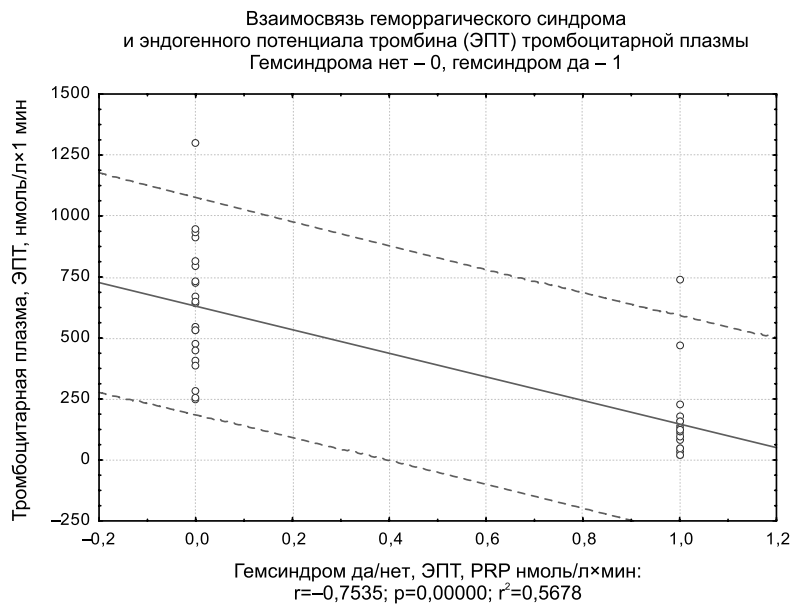


Рис. 2. Взаимосвязь эндогенного потенциала тромбина тромбоцитарной плазмы и геморрагического синдрома (нет – 0, да – 1)
Fig. 2. Relationship between endogenous thrombin potential of platelet plasma and hemorrhagic syndrome (no – 0, yes – 1)

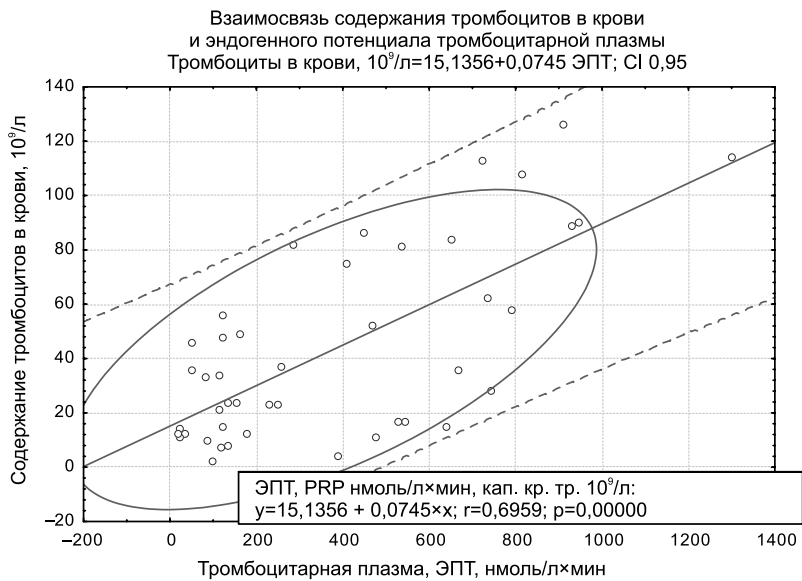


Рис. 3. Эндогенный потенциал тромбина тромбоцитарной плазмы и содержание тромбоцитов в цельной крови пациентов с гемобластозами
Fig. 3. Endogenous thrombin potential of platelet plasma and platelet count in whole blood in patients with hemoblastoses

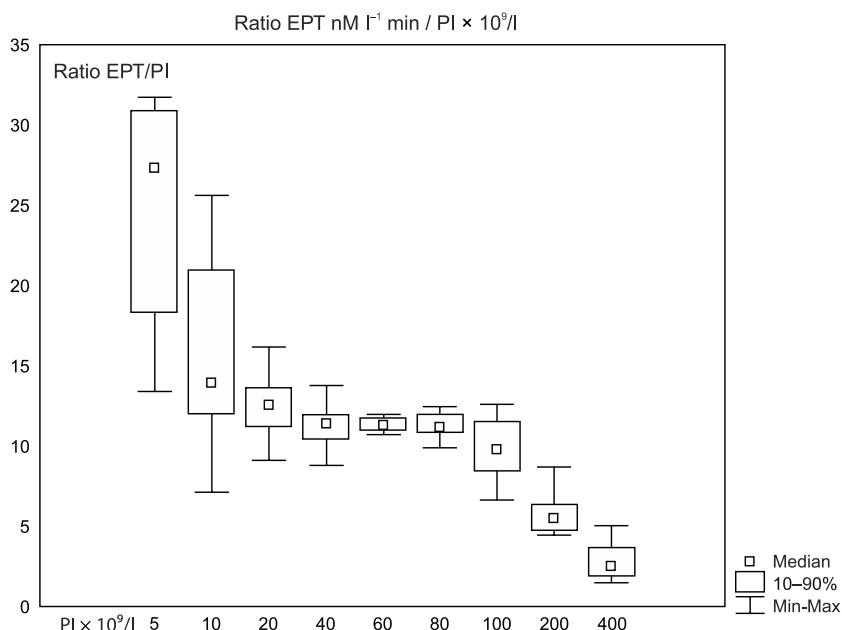


Рис. 4. Взаимосвязь ЭПТ с содержанием тромбоцитов in vitro
Fig. 4. Relationship between EPT and platelet count in vitro

Не было зарегистрировано гемсиндрома у подавляющего числа пациентов при величине ЭПТ тромбоцитарной плазмы более 500 нмоль/лхмин, чему соответствовало расчетное содержание тромбоцитов в цельной крови ($y = 15,1356 + 0,0745 \times 500 = 52,39$) $50 \times 10^9/\text{л}$.

Результаты стендового опыта показали, что наименьшая способность к генерации тромбина 117,0 (81,0–159,0) нмоль/лхмин зарегистрирована в донорской плазме, содержащей тромбоциты в концентрации $5,0 \times 10^9/\text{л}$. Максимальная способность тромбоцитарной плазмы генерировать тромбин в количестве 1105,0 (780,0–1820,0) нмоль/лхмин зарегистрирована в обогащенной тромбоцитарной плазме при содержании тромбоцитов $406,0 (376,0–570,0) \times 10^9/\text{л}$. При содержании тромбоцитов $100,0 \times 10^9/\text{л}$ величина ЭПТ 925,0 (743,0–1500,0) нмоль/лхмин мало отличалась ($p=0,35$; T-test) от ЭПТ 1066,0 (781,0–1450,0) нмоль/лхмин при содержании тромбоцитов $200,0 \times 10^9/\text{л}$ или от величины ЭПТ 1105,0 (780,0–1820,0) нмоль/лхмин ($p=0,25$; T-test), зарегистрированной при содержании тромбоцитов $406,0 (376,0–570,0) \times 10^9/\text{л}$.

При содержании тромбоцитов $(5,0–10,0) \times 10^9/\text{л}$ величина ЭПТ 142,0 (114,0–226,0) нмоль/лхмин была меньше порогового значения 250 нмоль/лхмин, а соотношение ЭПТ/тромбоциты значимо отличалось ($p=0,01$) от такового при содержании тромбоцитов $20,0 \times 10^9/\text{л}$. В диапазоне $(20,0–100,0) \times 10^9/\text{л}$ между содержанием тромбоцитов и способностью тромбоцитарной плазмы генерировать тромбин (ЭПТ) выявлена линейная зависимость (рис. 4). Наличие линейной зависимости подтверждал коэффициент отношения величины ЭПТ к содержанию тромбоцитов для каждой из серий разведения тромбоцитов в тромбоцитарной плазме (табл. 3).

Таблица 3
Эндогенный потенциал тромбина тромбоцитарной плазмы в зависимости от содержания тромбоцитов, медиана (10-й–90-й процентиля)
Table 3
Endogenous thrombin potential in platelet plasma depending on the platelet content, median (10th–90th percentile)

№ серии	Анализируемый признак			
	Разведение тромбоцитарной плазмы, ×10 ⁹ /л для каждой серии, n=10	Реальное содержание тромбоцитов (ТР), ×10 ⁹ /л для каждой серии, n=10	Эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ), нмоль/л×мин для каждой серии, n=10	Отношение ЭПТ/ТР, усл. ед. для каждой серии, n=10
1	5,0×10 ⁹ /л	6,0 (5,5–6,5)	117,0 (81,0–159,0)	27,4 (13,5–31,0) P ₁₋₃ =0,01*
2	10,0×10 ⁹ /л	10,0 (9,0–12,0)	142,0 (114,0–226,0)	14,0 (12,0–22,0) P ₂₋₃ =0,72
3	20,0×10 ⁹ /л	19,0 (17,0–21,0)	232,0 (187,0–251,0)	12,6 (9,2–16,0)
4	30,0×10 ⁹ /л	31,0 (26,0–32,0)	310,0 (287,0–451,0)	10,9 (9,2–12,0) P ₄₋₃ =0,72
5	40,0×10 ⁹ /л	40,0 (36,0–42,0)	353,0 (321,0–456,0)	11,5 (9,1–12,8) P ₅₋₃ =0,07
6	50,0×10 ⁹ /л	47,0 (44,0–52,0)	580,0 (486,0–820,0)	11,5 (10,0–13,6) P ₆₋₃ =0,72
7	60,0×10 ⁹ /л	58,0 (55,0–63,0)	700,0 (680,0–720,0)	10,0 (9,0–14,5) P ₇₋₃ =0,72
8	70,0×10 ⁹ /л	68,0 (63,0–75,0)	753,0 (593,0–1165,0)	12,0 (8,0–14,5) P ₈₋₃ =0,72
9	80,0×10 ⁹ /л	80,0 (77,0–83,0)	917,0 (815,0–987,5)	11,2 (10,0–12,5) P ₉₋₃ =0,62
10	90,0×10 ⁹ /л	90,0 (86,0–95,0)	983,0 (915,0–1165,0)	11,0 (9,5–13,0) P ₁₀₋₃ =0,45
11	100,0×10 ⁹ /л	97,0 (87,0–102,0)	998,0 (843,0–1500,0)	9,8 (8,3–11,7) P ₁₁₋₃ =0,29
12	200,0×10 ⁹ /л	197,0 (181,0–209,0)	1066,0 (781,0–1450,0)	5,5 (4,5–8,1) P ₁₂₋₃ =0,01*
13	Тромбоцитарная плазма	406,0 (376,0–570,0)	1105,0 (780,0–1820,0)	2,5 (1,5–5,1) P ₁₃₋₃ =0,04*

Примечания: P – достоверность различия попарно связанных вариантов по сравнению со значением для пробы в серии 3, парный Wilcoxon-test; * менее 0,05.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Геморрагические осложнения у 21 из 23 пациентов с химиоиндуцированной тромбоцитопенией на фоне ФН имели место при снижении способности тромбоцитарной плазмы к генерации тромбина менее 250 нмоль/л×мин. Минимальный гемостатический порог содержания тромбоцитов в крови в соответствии с уравнением регрессии составил ($y = 15,1356 + (0,0745 \times 250) = 33,76$) 30×10⁹/л. При величине ЭПТ тромбоцитарной плазмы более 500 нмоль/л×мин кровотечения практически не возникали. Пороговое значение содержания тромбоцитов с учетом уравнения регрессии приближалось ($y = 15,1356 + (0,0745 \times 500) = 52,39$) к 50×10⁹/л. Полученные



результаты объясняют необходимость профилактической трансфузии донорских тромбоцитов пациентам с фебрильной нейтропенией при содержании тромбоцитов в периферической крови менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Поэтому, если в случае тромбоза пациент с ФН получал бы НМГ, отмену антикоагулянта необходимо выполнять при снижении числа тромбоцитов в крови менее $30 \times 10^9/\text{л}$.

Минимальный гемостатический порог ЭПТ 250 нмоль/лхмин в стендовом опыте был зарегистрирован с учетом 90-го перцентиля для величины ЭПТ 232,0 (187,0–251,0) нмоль/лхмин при числе тромбоцитов донорской плазмы в пределах $20,0 \times 10^9/\text{л}$. Величина ЭПТ 250 нмоль/лхмин отражала гемостатический минимум содержания тромбоцитов тромбоцитарной плазмы $20,0 \times 10^9/\text{л}$, ниже которого возможно кровотечение, а пациент без признаков ФН нуждается в заместительной трансфузии донорских тромбоцитов.

Снижение величины ЭПТ тромбоцитарной плазмы параллельно снижению содержания тромбоцитов в диапазоне $(100,0-20) \times 10^9/\text{л}$ сопровождается торможением генерации тромбина в тромбоцитарной плазме пропорционально степени тромбоцитопении. Данное обстоятельство указывает на необходимость, в случае проведения противотромботического лечения, уменьшения терапевтической дозы НМГ пропорционально степени тромбоцитопении при снижении содержания тромбоцитов в крови менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$.

Снижение содержания тромбоцитов в плазме крови до $20 \times 10^9/\text{л}$ и менее приводит к снижению ЭПТ менее 250 нмоль/лхмин, что повышает риск кровотечения, связанного с тромбоцитопенией. В данном случае необходимо предусмотреть потенциальную целесообразность трансфузии донорских тромбоцитов пациенту с прогрессирующей химиоиндуцированной тромбоцитопенией. Если у пациента имел место тромбоз, то прогрессирующая тромбоцитопения со снижением числа тромбоцитов до значений менее $20 \times 10^9/\text{л}$ потребует отмены антикоагулянта во избежание кровотечения.

При содержании тромбоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$ генерируемый тромбоцитарной плазмой ЭПТ возрастал независимо от увеличения содержания тромбоцитов в исследуемой плазме. Поэтому в случае тромбоза пациент может получать полную терапевтическую дозу антикоагулянта. Кроме того, пациенту может быть выполнено любое хирургическое вмешательство без дополнительной трансфузии тромбоцитов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставление содержания тромбоцитов в цельной крови с ЭПТ тромбоцитарной плазмы позволило обосновать режим снижения суточной дозы (или отмены) антикоагулянта в зависимости от содержания тромбоцитов в крови у пациентов с тромбозами и определить пороговое значение тромбоцитопении, по достижении которого показана трансфузия донорских тромбоцитов:

- в случае тромбоза, осложнившего лечение пациентов со злокачественными новообразованиями, при содержании тромбоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$ обосновано применение антикоагулянтов в терапевтической дозе;
- снижение содержания тромбоцитов в диапазоне от $100,0 \times 10^9/\text{л}$ до $20 \times 10^9/\text{л}$ сопровождается торможением генерации тромбина тромбоцитарной плазмы пропорционально степени тромбоцитопении. В случае применения антикоагулянтов у пациентов с тромбозом необходимо редуцирование терапевтической

дозы низкомолекулярного гепарина пропорционально снижению концентрации тромбоцитов в крови;

- у пациентов с тромбозом без признаков синдрома системного воспалительного ответа при снижении содержания тромбоцитов в крови менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ для предупреждения кровотечения показана отмена антикоагулянта. Использование антикоагулянтов может быть возобновлено после заместительной трансфузии донорских тромбоцитов при повышении содержания тромбоцитов в крови более $20,0 \times 10^9/\text{л}$;
 - во время химиотерапии для защиты от кровотечения у пациентов с признаками фебрильной нейтропении трансфузию тромбоцитов следует предусмотреть при снижении содержания тромбоцитов в крови менее $30 \times 10^9/\text{л}$.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Campbell P.M., Ippoliti C., Parmar S. Safety of anticoagulation in thrombocytopenic patients with hematologic malignancies: a case series. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23:220–5.
2. Mantha S., Miao Y., Wills J. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43:514–8.
3. Kopolovic I., Lee A.Y., Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Ann Hematol.* 2015;94:329–36.
4. Khanal N., Bociek R.G., Chen B. Venous thromboembolism in patients with hematologic malignancy and thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2016;91:E468–E72.
5. Carrier M., Khorana A.A., Zwicker J.J., Subcommittee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis bleeding: guidance from the SSC of the ISTH: a reply to a rebuttal. *J Thromb Haemost.* 2014;12:116–7. doi: 10.1111/jth.12338
6. Babilonia K.M., Golightly L.K., Gutman J.A. Antithrombotic therapy in patients with thrombocytopenic cancer: outcomes associated with reduced-dose, low-molecular-weight heparin during hospitalization. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20:799–806. doi: 10.1177/1076029614543140
7. Delluc A., Le Gal G., Scarvelis D. Outcome of central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res.* 2015;135:298–302.
8. Estcourt L., Birchall J., Allard S. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol.* 2017;76(3):365–394. doi: 10.1111/bjh.14423
9. Andrew M., Vegh P., Johnston M. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood.* 1992;80(8):1998–2005.
10. Toulon P., Berruyer M., Brionne-Francois M. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. *Thromb Haemost.* 2016;116(1):9–17. doi: 10.1160/TH15-12-0964