

Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых с острым лимфобластным лейкозом, получающих программную химиотерапию в Республике Беларусь

В.В. Дмитриев, Н.В. Мигаль, О.И. Быданов, Н.В. Липай, Е.В. Дмитриев

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

Контакты: Вячеслав Васильевич Дмитриев dmitrievhaematol@mail.ru

Цель исследования – уточнить условия возникновения тромбозов и оценить влияние антикоагулянтной терапии на выживаемость и исход тромбоза у детей, подростков и молодых взрослых с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), получающих программную химиотерапию.

Материалы и методы. В исследование включены 592 пациента, получавших терапию по поводу ОЛЛ в РНПЦ ДОГИ (Минск, Беларусь) с 2008 по 2017 г. Из них у 42 пациентов на различных этапах терапии зарегистрировано развитие венозного тромбоза различной локализации.

Результаты. Кумулятивная частота выявления тромбоза составила $7,5 \pm 1,1$ %. Применение пегелированной аспарагиназы (PEG-asp) в дозе 1000 МЕ/м² на этапе индукционной терапии увеличило относительный риск возникновения тромбоза в первые 5 нед лечения в 3 раза (относительный риск 3,4; 95 % доверительный интервал 0,98–11,9) по сравнению с пациентами, не получавшими PEG-asp. Кумулятивная частота выявления тромбозов у пациентов с режимом постиндукционной L-аспарагиназы (L-asp) в дозе 25 000 МЕ/м² составила $14,7 \pm 2,6$ %, что было выше ($p = 0,0536$), чем при использовании L-asp в других режимах дозирования. Кроме ОЛЛ как основного заболевания, приема химиопрепаратов, другие факторы риска развития тромбоза (тромбофилия, наличие антифосфолипидных антител, снижение активности естественных антикоагулянтов) в различном сочетании были у половины (23 из 42) пациентов с венозным тромбозом. Терапевтическую дозу низкомолекулярных гепаринов (НМГ) 150–200 МЕ/кг получали 30 пациентов. На период тромбоцитопении от 100 до 35×10^9 /л продолжительностью до 4 нед редуцированную суточную дозу НМГ получали 12 пациентов. Редукция дозы НМГ проводилась пропорционально содержанию тромбоцитов в крови. После восстановления содержания тромбоцитов более 100×10^9 /л пациенты продолжали лечение НМГ в суточной дозе 150–200 анти-Ха МЕ/кг. Редукция дозы НМГ на этапе химиоиндуцированной тромбоцитопении не повлияло на исход тромбоза ($\chi^2 = 0,494$; $p = 0,78$). Завершили поддерживающую терапию 38 из 42 пациентов с тромбозом, бессобытийная выживаемость составила $83,0 \pm 8,0$ %, что не отличалось ($p = 0,654$) от таковой у пациентов без тромбозов ($81,0 \pm 2,0$ %).

Заключение. Наличие венозного тромбоза на фоне предлагаемой схемы противотромботической терапии с применением НМГ не привело к снижению бессобытийной выживаемости пациентов с ОЛЛ по сравнению с пациентами, не имевшими тромбозов. Редукция терапевтической дозы НМГ не повлияло на исход тромбоза в анализируемых группах.

Ключевые слова: венозный тромбоз, острый лимфобластный лейкоз, дети, подростки, молодые взрослые, антикоагулянтная терапия, низкомолекулярный гепарин

Для цитирования: Дмитриев В.В., Мигаль Н.В., Быданов О.И. и др. Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых с острым лимфобластным лейкозом, получающих программную химиотерапию в Республике Беларусь. Онкогематология 2019;14(2):13–23.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-13-23

Venous thrombosis in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy in the Republic of Belarus

V.V. Dmitriev, N.V. Migal, O.I. Bydanov, N.V. Lipay, E.V. Dmitriev
Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology;
43 Frunzenskaya St., Borovlyany, Minsk region 223053, Republic of Belarus

Objective: to clarify the conditions for the occurrence of thrombosis and assess the effect of anticoagulant therapy on the survival and outcome of thrombosis in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL) receiving program chemotherapy.

Materials and methods. The study included 592 patients with ALL received program chemotherapy from 2008 to 2017 in the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk, Belarus). Of them, in 42 patients various localization venous thrombosis was detected at different therapy phase.

Results. The cumulative detection rate of thrombosis was 7.5 ± 1.1 %. The use of pegelated asparaginase (PEG-asp) at a dose of 1000 IU/m² in induction therapy increased the relative risk of thrombosis in the first 5 weeks of treatment by 3 times (relative risk 3.4; 95 % confidence

interval 0.98–11.9), compared to patients not receiving PEG-asp. The cumulative detection rate of thrombosis in patients with the post-induction L-asparaginase (L-asp) 25,000 IU/m² regimen was 14.7 ± 2.6 %, which was higher ($p = 0.0536$) than when using L-asp in other dosing regimens. In addition to ALL as the main disease, taking chemotherapy drugs, other risk factors for thrombosis (thrombophilia, the presence of antiphospholipid antibodies, a decrease of natural anticoagulants activity) in various combinations were in half (23 of 42) patients with venous thrombosis. Therapeutic dose of low molecular weight heparins (LMWH) 150–200 IU/kg received 30 patients. Reduced for the period of thrombocytopenia from 100 to 35 × 10⁹/L for up to 4 weeks, a daily dose of LMWH was received by 12 patients. The dose of LMWH was reduced in proportion to the blood platelets count. After the recovery of the platelet count of more than 100 × 10⁹/L, patients continued treatment of LMWH in a daily dose of 150–200 anti-Xa IU/kg. Reducing of LMWH dose during thrombocytopenia period did not affect the outcome of thrombosis ($\chi^2 = 0.494$; $p = 0.78$). Among 42 patients with thrombosis, 38 completed maintenance therapy, event-free survival was 83.0 ± 8.0%, which did not differ ($p = 0.654$) from that (81.0 ± 2.0 %) in patients without thrombosis.

Conclusion. The presence of venous thrombosis with the use of LMWH as antithrombotic therapy did not lead to a decrease in the event-free survival of ALL patients, compared with those without thrombosis. Reducing the therapeutic dose of LMWH did not affect the outcome of thrombosis in the analyzed groups.

Key words: venous thrombosis, acute lymphoblastic leukemia, children, adolescents, young adults, anticoagulant therapy, low molecular weight heparin

For citation: Dmitriev V.V., Migal N.V., Bydanov O.I. et al. Venous thrombosis in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy in the Republic of Belarus. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):13–23.

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – наиболее распространенное злокачественное заболевание, на долю которого у детей приходится до 30 % всех злокачественных опухолей и до 75 % гемобластозов [1, 2]. Переход на протокольное лечение с учетом типа заболевания, группы риска, снижение токсичности химиотерапии и профилактика осложнений способствовали повышению общей 5-летней выживаемости до 85 %, а для пациентов из группы низкого риска – 5-летней бессобытийной выживаемости до 93 % [1, 3]. Частота возникновения тромботических осложнений среди детей и подростков с ОЛЛ составляет от 1,8 до 15,0 % (в среднем 6 %) [4–6], а в возрасте старше 15 лет – 21 % [6]. Большая часть тромбозов (83 %) выявлена исследователями во время индукционной терапии с использованием различных цитостатических препаратов, в том числе лекарственных средств, содержащих L-аспарагиназу (L-asp) [6–8]. Ассоциированные с введением аспарагиназы гипофибриногемия, гипопротромбинемия [9, 10] и тромбоцитопения в сочетании со снижением содержания (активности) протеина С, протеина S, антитромбина III [11] способствуют развитию как тромбозов [12], так и геморрагических осложнений [9]. Одним из резервов улучшения результатов сопроводительного лечения являются рациональный подход к коррекции нарушений свертывания крови, связанных с применением L-asp, и антикоагулянтная терапия по поводу тромбозов в условиях химиоиндуцированной тромбоцитопении и гипокоагуляционных нарушений. Рекомендации по использованию антикоагулянтов у детей в значительной степени экстраполированы из результатов рандомизированных контролируемых исследований, проведенных для взрослых пациентов [13], или базируются на мнении авторитетных экспертов [14, 15]. Длительность

антикоагулянтной терапии, выбор дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) с учетом химиоиндуцированной тромбоцитопении у взрослых и детей отражены в единичных сообщениях.

Цель исследования – уточнить условия возникновения тромбозов и оценить влияние антикоагулянтной терапии на выживаемость и исход тромбоза у детей, подростков и молодых взрослых с ОЛЛ на протоколах ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015.

Материалы и методы

С 2008 по 2017 г. были пролечены 592 пациента с ОЛЛ (*de novo*), получивших интенсивную полихимиотерапию на базе РНПЦ ДОГИ (Минск, Беларусь). Распределение пациентов по возрасту: от 1 года до 17 лет 11 мес и 29 дней – 528 детей, с 18 лет до 29 лет 11 мес и 29 дней – 64 молодых взрослых. Из 592 пациентов с ОЛЛ лечение 42 было осложнено развитием венозного тромбоза различной локализации. Венозный тромбоз выявлен в возрастной группе до 10 лет у 17 пациентов, 10–15 лет – у 8, 15–18 лет – у 5, 18–29 лет – у 12 (табл. 1).

Тромбоз зарегистрирован на этапе индукционной терапии у 16 (38,1 %) пациентов, консолидации I – у 10 (23,8 %), консолидации II – у 4 (9,5 %), консолидации III – у 6 (14,3 %), на других этапах лечения (блоки) для пациентов из группы высокого риска – у 6 (14,3 %) пациентов. На этапе поддерживающей терапии тромбозов не выявлено. У 2 из 42 пациентов с венозными тромбозами после завершения лечения ОЛЛ и отмены антикоагулянтной терапии на этапе диагностики и лечения очень раннего/раннего рецидива возник новый катетерассоциированный тромбоз иной локализации. Из 44 случаев катетерассоциированный тромбоз вен выявлен в 29 (65,9 %) наблюдениях: тромбоз подключичной вены имели 11 пациентов (слева – 4, справа – 7), внутренней яремной вены – 8 (слева – 2,

Таблица 1. Возрастная структура обследованных пациентов (n = 592)

Table 1. Age structure of the examined patients (n = 592)

Характеристика Characteristic	Пациенты с тромбозом (n = 42), n (%) Patients with thrombosis (n = 42), n (%)		Пациенты без тромбоза (n = 550), n (%) Patients without thrombosis (n = 550), n (%)		Скорректированная поправка Йетса χ^2 ; p Yates corrected χ^2 ; p
Пол: Gender:					
мужской male	28 (66,7)		312 (56,7)		1,2; 0,27
женский female	14 (33,3)		238 (43,3)		1,2; 0,27
Возраст, лет: Age, years					
<3	6	14,2	125	22,7	1,16; 0,28
≥3<7	9	21,4	216	39,3	9,8; 0,002
≥7<10	2	4,7	61	11,1	1,04; 0,307
<10	17	40,5	402	73,1	18,5; 0,0001
≥10<15	8	19,0	69	12,5	0,94; 0,23
≥15<18	5	11,9	27	4,9	2,49; 0,14
≥18	12	18,6	52	9,4	12,9; 0,0003

справа – 6), глубоких вен правой руки – 1, бедренной вены – 2, бедренной вены с распространением до наружной подвздошной вены – 7 (слева – 3, справа – 4). Тромбоз венных синусов выявлен методом магнитно-резонансной ангиографии у 8 пациентов в связи с прогрессированием общемозговой симптоматики: в первые 5 нед индукционной терапии – у 6 (2 детей и 4 молодых взрослых), с 6 по 12-ю неделю – у 2 (1 ребенок и 1 молодой взрослый пациент). Вне связи с попыткой катетеризации вен илеофemorальный тромбоз имели 2 пациента, тромбоз глубоких вен ног – 4, поверхностных вен ног – 1 ребенок.

Наличие венозного тромбоза верифицировали при первом появлении клинических симптомов (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 [16]. Для визуализации магистральных вен применяли широкополосные линейные датчики высокого разрешения в комплекте со сканерами Logiq500, Logiq9 (GEMS, США). 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 венозного русла для большинства пациентов были наличие обтурирующих просвет сосуда гипо-/изоэхогенных 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. Тромботиче-

ская окклюзия вен характеризовалась обтурацией вены гипоехогенными или среднеэхогенными массами, акустическая плотность и эхоструктура которых зависела от давности процесса.

Пациенты за анализируемый период времени получали полихимиотерапию по нескольким протоколам: с апреля 2008 г. по октябрь 2014 г. – ALL-MB-2008, с ноября 2014 г. по 2017 г. – ALL-MB-2015 (табл. 2). Молодым взрослым с ОЛЛ проводили терапию по протоколу ALL-MB-2008 по ветви либо для группы промежуточного риска, либо для группы высокого риска.

Во всех протоколах как на этапе индукционной терапии, так и на этапах консолидации использовали лекарственные средства, содержащие L-asp: *Escherichia coli* L-asp (L-asp. coli) Medac производства mbH (Ведель, Германия) и пегилированную аспарагиназу (PEG-asp) Medac Oncaspar производства mbH (Гамбург, Германия). На протоколах кооперативной исследовательской группы по изучению ОЛЛ у детей и подростков использовали следующие комбинации: на этапе индукции – PEG-asp только на 3-й день от начала терапии в дозе 1000 МЕ/м² в течение 1 ч (у молодых взрослых обязательно) на фоне перорального приема дексаметазона в дозе 6 мг/м² в течение 36 дней; на этапах консолидации – L-asp. coli в дозе 10000 МЕ/м² или 5000 МЕ/м² внутримышечно ежедневно (№ 18) без применения дексаметазона. Для групп высокого риска – препарат L-asp. coli в дозе 25000 МЕ/м². Решение о выборе дозы и формы глюкокортикостероидов, а также лекарственного средства, содержащего L-asp, принимали на основе метода слепой рандомизации только в ходе протокола ALL-MB-2008. На этапе индукционной терапии протокола ALL-MB-2015 PEG-asp является обязательным препаратом (табл. 3).

Таблица 2. Распределение пациентов по протоколам лечения острого лимфобластного лейкоза

Table 2. Distribution of patients according to acute lymphoblastic leukemia treatment protocols

Протокол исследования Protocols	Всего Total	Пациенты с тромбозами, n (%) Patients with thrombosis, n (%)	Случаи тромбоза Cases of thrombosis
ALL-MB 2008	351	16 (4,6 ± 1,2)	17
ALL-MB 2008 (старше 18 лет) ALL-MB 2008 (over 18 years old)	50	7 (14,0 ± 3,6)	7
ALL-MB 2015	178	19 (10,7 ± 2,3)	20
ALL-MB 2015 (старше 18 лет) ALL-MB 2015 (over 18 years old)	13	4 (30,7 ± 12,8)	4
<i>Всего</i> <i>Total</i>	592	42 (7,1 ± 1,0)	44

Таблица 3. Режим введения L-аспарагиназы у пациентов с тромбозами и без них

Table 3. L-asparaginase schedule in patients with and without thrombosis

Характеристика Characteristic	Пациенты с тромбозом (n = 42), n (%) Patients with thrombosis (n = 42), n (%)	Пациенты без тромбоза (n = 550), n (%) Patients without thrombosis (n = 550), n (%)	Скорректированная поправка Йетса χ^2 ; p Yates corrected χ^2 ; p
+ PEG 1000 в индукции + PEG 1000 in induction	13 (31,0)	318 (55,2)	95,3; 0,001
– PEG 1000 в индукции – PEG 1000 in induction	3 (7,1)	258 (44,8)	Относительный риск 3,4 (95 % доверительный интервал 0,98–11,9) Relative risk 3.4 (95% confidence interval 0.98–11.9)
Постиндукционный режим аспарагиназы <i>Asparaginase in postinduction therapy</i>			
PEG 1000 МЕ/м ² PEG 1000 U/m ²	2 (4,8)	76 (13,8)	0,8; 0,038
L-asp 5000 МЕ/м ² L-asp 5000 U/m ²	6 (14,3)	179 (32,5)	0,36; 0,54
L-asp 10 000 МЕ/м ² L-asp 10 000 U/m ²	13 (30,9)	266 (48,2)	0,01; 0,97
L-asp 25 000 МЕ/м ² L-asp 25 000 U/m ²	5 (11,9)	29 (5,3)	5,8; 0,01
<i>Всего</i> <i>Total</i>	42 (100)	550 (100)	–
Группа риска согласно ALL-MB 2008 <i>Risk group according to ALL-MB 2008</i>			
Группа стандартного риска Standard risk group	15 (35,7)	252 (45,8)	1,23; 0,27
Группа промежуточного риска Intermediate risk group	19 (45,2)	258 (47,0)	0,01; 0,96
Группа высокого риска High risk group	8 (19,1)	40 (7,2)	5,8; 0,01
<i>Всего</i> <i>Total</i>	42 (100)	550 (100)	–

Примечание. PEG – пегилированная; L-asp – L-аспарагиназа.

Note. PEG – pegylated; L-asp – L-asparaginase.

Всем пациентам по факту выявления тромбоза в РНПЦ ДОГИ рутинно определяли наличие маркеров тромбофилии: однократно генетический анализ, маркеры антифосфолипидного синдрома и активность естественных антикоагулянов, при необходимости в динамике. Полиморфизм гена фактора II (20210G>A) и гена фактора V (1691G>A, Leiden) выявляли реагентами производства Life Technologies (США, Германия) на амплификаторе Thermocycler T3 (Biometra, Германия) согласно ранее описанным методам [17, 18]. У всех пациентов, включенных в исследование, наличие антикардиолипидных антител (IgG, IgM) и антител к β_2 -гликопротеину I (IgG, IgM) выявляли иммуноферментным анализатором Chorus-Trio оригинальными наборами фирмы Chorus (Италия). Присутствие волчаночного антикоагулянта регистрировали клоттинговым методом путем расчета нормализованного отношения dRVVT Screen/dRVVT confirm с использованием наборов HemosIL на коагулометрах ACL-7000 и ACL-9000 (IL, США). Спектрофотометрическим методом 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). Подсчет тромбоцитов периферической крови выполняли на автоматическом анализаторе MICROS-60. Контроль свертывания крови осуществляли согласно протоколу лечения.

Все 42 пациента с венозным тромбозом после подписания информированного согласия (протокол противотромботической терапии и информированное согласие утверждены этическим комитетом РНПЦ ДОГИ) получали антикоагулянтную терапию лекарственными средствами, содержащими нефракционированный гепарин или НМГ. Из числа НМГ использовали: далтепарин натрия (Dalteparin sodium), произведенный Vetter Pharma-Fertigung, GmbH & Co. KG (Германия)/Pfizer Manufacturing Belgium N.V. (Бельгия) и надропарин кальция (Nadroparin calcium) производства Aspen Notre Dame de Bondeville (Франция), рекомендованные для противотромботического лечения и зарегистрированные в Республике Беларусь. В остром периоде по факту выявления тромбоза вводили далтепарин натрия путем внутривенного титрования суточной дозы с постоянной скоростью. После стабилизации состояния пациента и прекращения инфузионной терапии продолжали подкожное введение далтепарина натрия или надропарина кальция.

Химиоиндуцированная тромбоцитопения от 100 до $50 \times 10^9/\text{л}$ продолжительностью от 7 до 21 дня (медиана 15 дней) с последующим снижением содержания тромбоцитов в периферической крови от 50 до $35 \times 10^9/\text{л}$ в течение от 4 до 10 дней (медиана 7 дней) зарегистрирована у трети пациентов (12 из 42)

в динамике лечения по поводу тромбоза. В этот период снижение фибриногена менее $0,8$ г/л зарегистрировано у 9 из 12 детей.

Пациентам с тромбозом и тромбоцитопенией точную терапевтическую дозу далтепарина натрия редуцировали при числе тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Нами внесена модификация расчета редуцированной терапевтической дозы далтепарина натрия в случае химиоиндуцированной тромбоцитопении ($100-20$) $\times 10^9/\text{л}$. Суть модификации заключалась в снижении терапевтической дозы далтепарина натрия пропорционально снижению содержания тромбоцитов в периферической крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$; например, при числе тромбоцитов $75 \times 10^9/\text{л}$ вводили 75 анти-Ха МЕ/кг, при числе тромбоцитов $40 \times 10^9/\text{л}$ — 40 анти-Ха МЕ/кг. При числе тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ (менее $30 \times 10^9/\text{л}$ при наличии признаков синдрома системного воспалительного ответа) прекращали введение НМГ, выполняли трансфузию тромбоцитарной донорской массы. После достижения минимального гемостатического порога для тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ (более $30 \times 10^9/\text{л}$ при наличии признаков синдрома системного воспалительного ответа) возобновляли введение НМГ в дозе, пропорциональной содержанию тромбоцитов периферической крови. После восстановления числа тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ продолжали противотромботическое лечение далтепаринном натрия или надропаринном кальция в суточной дозе $150-200$ анти-Ха МЕ/кг согласно инструкции.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы R-Statistics (версия 3.4. 2). Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводили с использованием χ^2 -критерия с поправкой Йетса. Показатели бессобытийной выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Майера, сравнение результатов выполняли с использованием *log-rank*-теста. Кумулятивную частоту тромбозов рассчитывали методом конкурирующих рисков, сравнение результатов проводили с применением критерия Грау. При оценке значимости статистических различий использовали порог значений для $p < 0,05$. Цензурирование наблюдений произведено на 21.09.2017.

Результаты

Венозный тромбоз выявлен у 42 из 592 пациентов, получавших с 2008 по 2017 г. лечение по поводу ОЛЛ на протоколах ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015. Кумулятивная частота тромбозов составила $7,5 \pm 1,1$ %. Среди 419 детей в возрасте до 10 лет тромбоз возник у 17 ($4,3 \pm 1,0$ %), среди 173 пациентов в возрасте старше 10 лет — у 25 ($15,1 \pm 2,8$ %) ($p < 0,0001$). Значительно чаще тромбоз был выявлен у пациентов в возрасте старше 15 лет. Среди 496 детей в возрасте до 15 лет тромбоз возник у 25 ($5,4 \pm 1,1$ %), среди 96 пациентов в возрасте старше 15 лет — у 17 ($18,6 \pm 4,1$ %) ($p < 0,0001$). Наибольшая частота

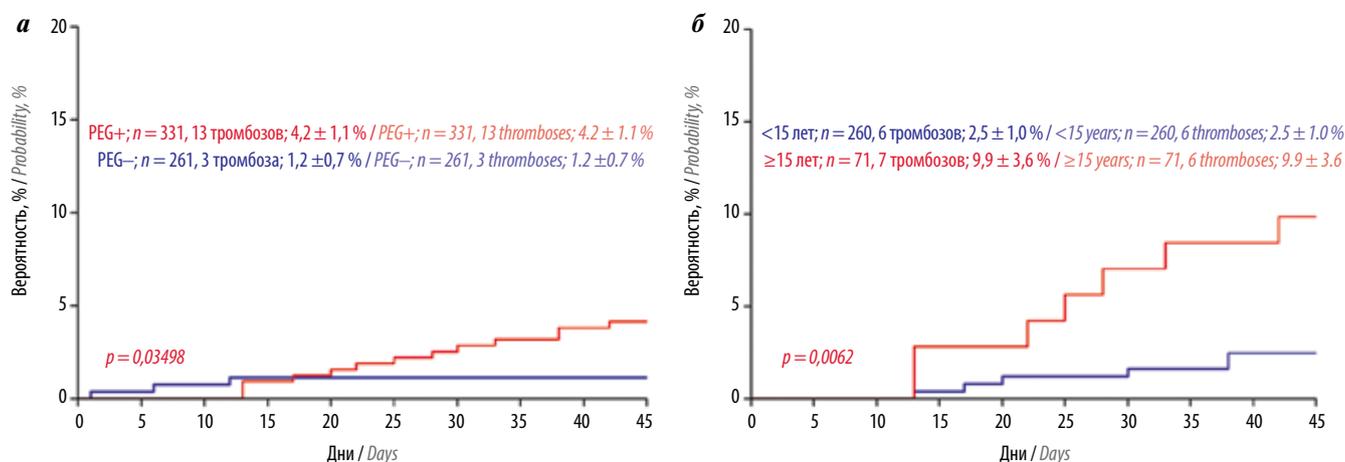


Рис. 1. Кумулятивная частота возникновения тромбозов на этапе индукционной терапии: а – в зависимости от индукционного применения пегилированной (PEG) аспарагиназы; б – у пациентов, получавших PEG-аспарагиназу в зависимости от возраста
Fig. 1. Cumulative incidence of thrombosis in induction therapy: а – according to pegylated (PEG) asparaginase in induction; б – in patients receiving PEG-asparaginase according to age

возникновения тромбоза отмечена у молодых взрослых пациентов. В возрасте старше 18 лет из 64 пациентов тромбоз выявлен у 12 ($19,7 \pm 5,1$ %) по сравнению ($p = 0,0001$) с детьми и подростками в возрасте до 18 лет – 30 случаев тромбоза среди 528 ($6,1 \pm 1,1$ %) детей.

Тромбоз возник на этапе индукционной терапии у 16 пациентов ($2,8 \pm 0,7$ %) из 592. У 13 ($4,2 \pm 1,1$ %) из 331 пациента, получившего PEG-asp в дозе $1000 \text{ ME}/\text{m}^2$, тромбоз зарегистрирован в первые 6 нед лечения. Среди 261 пациента, не получавших PEG-asp в соответствии с рандомизацией, тромбоз диагностирован ($p = 0,03498$) у 3 ($1,2 \pm 0,7$ %) пациентов. Однократное применение PEG-asp в дозе $1000 \text{ ME}/\text{m}^2$ на этапе индукционной терапии повышало относительный риск (ОР) возникновения тромбоза в первые 5 нед лечения в 3 раза (ОР 3,4; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,98–11,9) по сравнению с пациентами, не получавшими PEG-asp. Наиболее часто тромбоз возникал у пациентов в возрасте старше 15 лет. Тромбоз осложнил лечение 6 из 260 детей и подростков в возрасте моложе 15 лет ($2,5 \pm 1,0$ %) по сравнению

с 7 из 71 подростка ($9,9 \pm 3,6$ %) в возрасте старше 15 лет ($p = 0,0062$) (рис. 1).

В постиндукционном периоде среди 575 пациентов тромбоз выявлен у 28 ($5,3 \pm 1,0$ %). Как и на этапе индукционной терапии, тромбоз чаще ($p = 0,0031$) возникал у пациентов в возрасте старше 15 лет. Среди 484 детей и подростков моложе 15 лет тромбоз выявлен у 18, среди 91 подростка старше 15 лет – у 10 ($12,4 \pm 3,7$ %). Чаще всего возникновению тромбоза предшествовало назначение L-asp в дозе $25000 \text{ ME}/\text{m}^2$ (5 ($14,7 \pm 6,2$ %) из 33 пациентов) по сравнению с однократным введением PEG-asp в дозе $1000 \text{ ME}/\text{m}^2$ у 2 ($2,5 \pm 1,8$ %) из 79 пациентов ($p = 0,0136$). Кумулятивная частота возникновения тромбоза в постиндукционном периоде при назначении курсовой дозы L-asp в виде инъекций $5000 \text{ ME}/\text{m}^2$ составила $3,6 \pm 1,4$ % (6 из 183 пациентов). В постиндукционном периоде среди 280 пациентов, получивших курсовую дозу L-asp в виде инъекций $10000 \text{ ME}/\text{m}^2$, тромбоз осложнил лечение ОЛЛ у 15 ($6,3 \pm 1,4$ %). Наибольшее значение режим введения L-asp в дозе $10000 \text{ ME}/\text{m}^2$ имел для пациентов в возрасте старше 15 лет (табл. 4).

Таблица 4. Кумулятивная частота возникновения тромбозов в постиндукционном периоде в зависимости от режима применения аспарагиназы и возраста

Table 4. Cumulative incidence of thrombosis during post-induction therapy by asparaginase schedule and age

Доза аспарагиназы, ME/m ² Asparaginase dose, U/m ²	Возраст <15 лет Age <15 years			Возраст ≥15 лет Age ≥15 years			p (Gray)
	n	Случаи тромбоза Cases of thrombosis	Кумулятив- ная частота Cumulative incidence	n	Случаи тромбоза Cases of thrombosis	Кумулятив- ная частота Cumulative incidence	
1000	76	2	$2,6 \pm 1,8$	3	0	0	0,7759
5000	169	5	$3,2 \pm 1,4$	14	1	$10,0 \pm 10,0$	0,3981
10 000	209	7	$4,1 \pm 1,6$	71	8	$12,4 \pm 4,2$	0,0104
25 000	30	4	$12,9 \pm 6,1$	3	1	$33,3 \pm 33,3$	0,2377

Возникновению тромбоза способствовали врожденные и приобретенные аномалии свертывания крови. Среди 42 пациентов с ОЛЛ и тромбозом генетически доказанная тромбофилия была зарегистрирована в 4 случаях. Гомозиготная мутация 20210G>A гена, ответственного за синтез фактора II, выявлена у 1 ($2,4 \pm 2,4$ %) пациента, что мало отличалось от частоты встречаемости этого дефекта $0,7-4,0$ % в европейской популяции здоровых лиц [19, 20]. Гомозиготная мутация 1691G>A (Leiden) гена фактора V, резистентного к протеину C, выявлена у 3 ($7,1 \pm 3,9$ %) пациентов, что также мало превышало частоту выявления данной генетической аномалии $5-8$ % среди здоровых лиц кавказской популяции [13, 21]. Среди пациентов с тромбозами антитела IgM к β_2 -гликопротеину I в количестве 58 МЕ/мл (норма менее 14 МЕ/мл) выявлены у 1 ($2,4 \pm 2,4$ %) из 42 пациентов с ОЛЛ, антитела IgG к кардиолипину в количестве 36 и 48 МЕ/мл (норма менее 14 МЕ/мл) обнаружены у 2 ($4,7 \pm 3,2$ %) подростков, из них у 1 в сочетании с волчаночным антикоагулянтом. В каждом случае венозного тромбоза было констатировано сочетанное влияние тромбогенных факторов. Кроме ОЛЛ как основного заболевания, приема химиопрепаратов, несколько других факторов риска развития тромбоза (тромбофилия, наличие антифосфолипидных антител, снижение активности естественных антикоагулянтов) в различном сочетании были у половины (23 из 42) пациентов с венозным тромбозом (табл. 5). Из 29 пациентов с катетерассоциированным тромбозом гетерозиготная мутация G1691A и G20210A отмечена в 2 случаях. Катетерассоциированный тромбоз на фоне снижения активности антитромбина III менее 50 % наблюдали у 2 пациентов, на фоне снижения активности протеина C менее 50 % – у 2, сочетанное снижение менее 50 % активности антитромбина III и протеина C – у 1.

Катетернезависимый венозный тромбоз на фоне гомозиготной мутации G1691A отмечен у 2 пациентов, сочетанное снижение антитромбина III и протеина S менее 50 % – у 2. Также мы наблюдали в случае катетернезависимого тромбоза в присутствии волчаночного антикоагулянта 3 пациентов и 1 подростка с повышенным титром (46 МЕ/мл) IgG к кардиолипину. Повторный анализ через 12 нед подтвердил повышенный титр маркеров антифосфолипидного синдрома, включая присутствие волчаночного антикоагулянта; перед отменой антикоагулянтов тесты на присутствие маркеров антифосфолипидного синдрома были отрицательны. Результаты динамического наблюдения за пациентами выявили последующую нормализацию активности естественных антикоагулянтов у пациентов, благополучно завершивших лечение, что исключало врожденную патологию свертывания.

Генетические маркеры тромбофилии ($n = 4$), антифосфолипидные антитела ($n = 3$) и волчаночный антикоагулянт ($n = 4$) были зарегистрированы

у пациентов с тромбозом, выявленным на любом этапе лечения. На этапе индукции или консолидации I тромбоз выявлен у 17 из 23 пациентов, имевших снижение активности антикоагулянтов и различные маркеры тромбофилии, и у 9 из 19 пациентов, не имевших маркеров тромбофилии. Наличие маркеров тромбофилии и снижение активности антикоагулянтов у пациентов с тромбозом повышали риск выявления тромбоза на ранних этапах лечения не более чем в 1,5 раза по сравнению с пациентами, не имеющими маркеров тромбофилии (ОР 1,56; 95 % ДИ 0,92–2,65).

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

Терапевтическую дозу далтепарина натрия 150–200 МЕ/кг на протяжении всего этапа протромботического лечения получали 30 пациентов, из них полная реканализация тромбированного сосуда выявлена у 19, частичная – у 6, облитерация преимущественно внутренней яремной вены наступила у 5. У 4 пациентов продолжительность антикоагулянтной терапии составила до 1 мес, у 8 – 2–3 мес, у 12 – 4–6 мес, у 4 – 7–12 мес. Более 24 мес варфарин получают 2 пациента с гетерозиготной мутацией 20210G>A и 1691G>A и повторным тромбозом, возникшим *de novo* после достигнутой ранее частичной реканализации вен. Кровотечений, представляющих угрозу жизни, требующих гемотрансфузии и восполнения объема циркулирующей крови, не зафиксировано. У 1 подростка и 1 взрослого на фоне снижения фибриногена и тромбоцитопении ($0,52$ г/л и 120×10^9 /л; $0,59$ г/л и 50×10^9 /л соответственно) выявлено кровоизлияние в вещество мозга в сочетании с тромбозом венозных синусов. В остром периоде тромбоза в связи с риском распространения интракраниальной гематомы пациенты не получали антикоагулянтов. В подостром периоде после увеличения содержания тромбоцитов более 100×10^9 /л и признаков нормокоагуляции пациентам была назначена терапевтическая доза далтепарина натрия 150 анти-Ха МЕ/кг/сут. Оба благополучно завершили лечение. После завершения лечения основного заболевания по данным МРТ с контрастным усилением нарушений внутримозгового кровотока не выявлено, антикоагулянты отменены. Случаев смерти в результате осложнений антикоагулянтной терапии не было.

Редуцированную с учетом содержания тромбоцитов в крови дозу далтепарина натрия получали 12 пациентов, из них полная реканализация тромбированного сосуда выявлена у 8, частичная – у 2, облитерация вены наступила у 2 пациентов. У 3 пациентов продолжительность антикоагулянтной терапии составила

Таблица 5. Характеристика пациентов с тромбозами в зависимости от этапа лечения и выявления маркеров тромбофилии

Table 5. Characteristics of patients with thrombosis, depending on the treatment phase and identification of thrombophilia markers

Маркер тромбофилии Thrombophilia markers	Индукция (n = 16) Induction (n = 16)	Этап консолидации Consolidation			Блоки (№ 6) для группы высокого риска (n = 6) High risk-blocks (N 6) (n = 6)
		I (n = 10)	II (n = 4)	III (n = 6)	
20210G>A	1 КАТ+ 1 САТ+				
1691G>A (Leiden)		1			
1691G>A (Leiden) + ВА 1691G>A (Leiden) + LA	1 КАТ+ 1 САТ+				
1691G>A (Leiden) + (АТ III+ PrC) <50 %		1			
ВА (положительный) LA (positive)	2	1			
аКЛ (IgG) аСL АВ (IgG)				1 КАТ+ 1 САТ+	
аКЛ (IgG) + ВА (положительный) аСL АВ (IgG) + LA (positive)	1				
А/т к β ₂ GP-I (IgM) β ₂ GP-I АВ (IgM)					1 КАТ+ 1 САТ+
АТ III <50 %	1 КАТ+ 1 САТ+	1 КАТ+ 1 САТ+	1		
PrC <50 %	1	1 КАТ+ 1 САТ+		1 КАТ+ 1 САТ+	
Pr S <50 %	1				
(АТ III + PrC) <50 %	1	1			1 КАТ+ 1 САТ+
(АТ III+ PrS) <50 %	1				
(PrC + PrS) <50 %	1				1 КАТ+ 1 САТ+
КАТ+ САТ+	5 КАТ+ 5 САТ+	4 КАТ+ 4 САТ+	3 КАТ+ 3 САТ+	4 КАТ+ 4 САТ+	3 КАТ+ 3 САТ+
Всего случаев венозного тромбоза, включая КАТ+ Total number of venous thrombosis cases including CAT+	8	6	3	6	6
Всего пациентов, имевших сниже- ние активности антикоагулянтов и маркеры тромбофилии, n (%) Total patients who had a decrease in anticoagulants activity and thrombophilia markers, n (%)	11 (68,7)	6 (60,0)	1 (25,0)	2 (33,3)	3 (50,0)

Примечание. КАТ – катетерассоциированный тромбоз; 20210G>A – мутация гена фактора протромбина; 1691G>A FV Leiden – мутация гена фактора V; ВА – волчаночный антикоагулянт; АТ III – активность антитромбина III; PrC – активность протеина С; аКЛ (IgG) – антикардиолипидные антитела класса иммуноглобулина G; а/т к β₂GP-I (IgM) – антитела к β₂-гликопротеину I класса иммуноглобулина M; PrS – активность протеина S.

Note. CAT – catheter associated venous thrombosis; 20210G>A – mutation of prothrombin factor gene; 1691G>A FV Leiden – mutation of factor V gene; LA – lupus anticoagulant; AT III – antithrombin III activity; PrC – protein C activity; aCL AB (IgG) – anticardiolipin antibodies; β₂GP-I AB (IgM) – antibodies to β₂glycoprotein; PrS – protein S activity.

до 1 мес, у 4 – 2–3 мес, у 3 – 4–6 мес, у 2 – 7–12 мес. В состоянии тромбоцитопении ($28 \times 10^9/\text{л}$) на фоне септического шока у 1 взрослого пациента

с тромбозом бедренной вены возникло желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее многократной трансфузии донорской тромбоцитарной массы

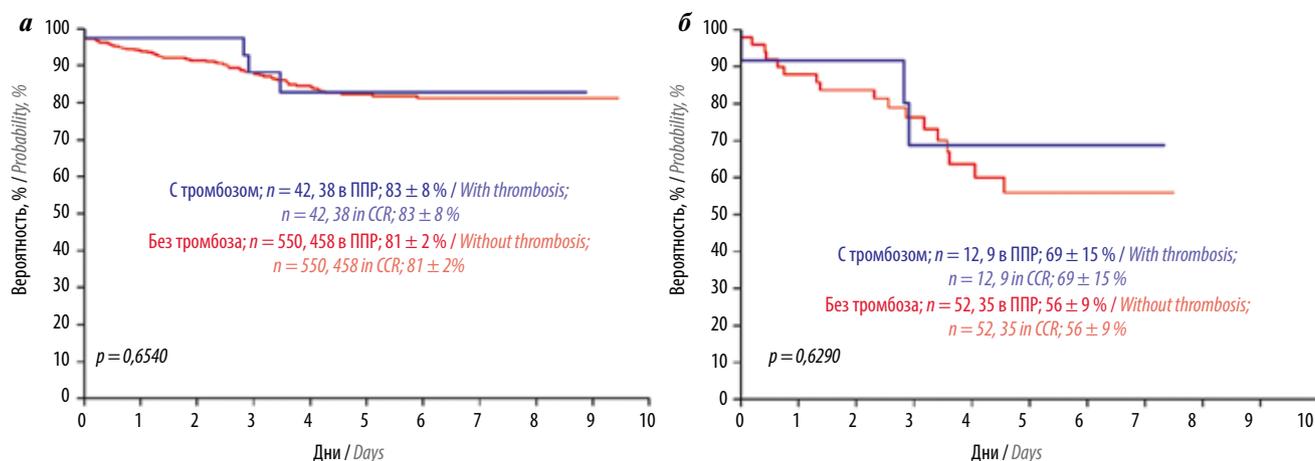


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов с венозным тромбозом, осложнившим программное лечение острого лимфобластного лейкоза, на фоне антикоагулянтной терапии: а – все пациенты исследования; б – пациенты старше 18 лет. ППР – полная продолжительная ремиссия
Fig. 2. Event-free survival in patients with venous thrombosis complicating acute lymphoblastic leukemia treatment receiving anticoagulant therapy: а – all study patients; б – patients >18 years old. CCR – continuous complete remission

и определившее противопоказания для продолжения антикоагулянтной терапии, пациент умер.

Среди 12 пациентов, получавших редуцированную дозу НМГ, от осложнений лечения умер 1 (8,3 %) больной. В группе пациентов, получавших полную терапевтическую дозу НМГ 150–200 МЕ/кг/сут, летальных исходов в результате осложнений противотромботического лечения не зарегистрировано ($p = 0,1095$). Исход тромбоза в анализируемых группах пациентов, получавших терапевтическую и редуцированную дозу НМГ, не зависел от режима дозирования НМГ (для шестипольной таблицы $\chi^2 = 0,494$; $p = 0,78$). Данное обстоятельство в условиях ретроспективного, одноцентрового, рандомизированного исследования указывало на то, что редуцирование терапевтической дозы НМГ в зависимости от содержания тромбоцитов в периферической крови пациентов не повлияло на исход тромбоза в анализируемых группах.

Среди 550 больных без тромбоза благополучно завершили лечение по поводу ОЛЛ с выходом в полную продолжительную ремиссию 458 ($81,0 \pm 2,0\%$) пациентов. Поддерживающую терапию завершили 38 из 42 пациентов с тромбозом. Бессобытийная выживаемость пациентов с ОЛЛ в анализируемой группе у больных с тромбозом составила $83,0 \pm 8,0\%$, что не отличалось ($p = 0,654$) от таковой у пациентов без тромбозов ($81,0 \pm 2,0\%$) (рис. 2). Бессобытийная выживаемость среди пациентов без тромбоза в возрасте старше 18 лет составила $56,0 \pm 9,0\%$, что не отличалось ($p = 0,6290$) от таковой у пациентов с тромбозами ($69,0 \pm 15,0\%$).

Обсуждение

Пациентам с венозным тромбозом, возникшим на фоне онкологического заболевания, группой экспертов Международного общества «Тромбоз и гемостаз» рекомендована полная терапевтическая доза НМГ при числе тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$. В случае

острого (до 1 мес со дня выявления) тромбоза при числе тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ осуществляют трансфузию донорских тромбоцитов и продолжают введение полной терапевтической дозы НМГ. При подостром (1–3 мес) или хроническом (более 3 мес) тромбозе на фоне тромбоцитопении менее $50 \times 10^9/\text{л}$ эксперты рекомендуют уменьшить терапевтическую дозу НМГ на 50 % или использовать профилактическую дозу НМГ у пациентов с числом тромбоцитов $(25–50) \times 10^9/\text{л}$. Величины терапевтической или профилактической доз НМГ в рекомендациях не оговорены [13, 14]. Следует подчеркнуть, что в Рекомендациях экспертов не предусмотрены сочетанные нарушения свертывания, такие как тромбоцитопения и угнетение синтеза факторов свертывания крови. Авторы отдельных публикаций уточнили минимальное значение тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$, по достижении которого прекращали введение НМГ и выполняли трансфузию донорской тромбоцитарной массы [22].

Введение суточной дозы НМГ 150–200 анти-Ха МЕ/кг при исходном состоянии нормокоагуляции обеспечивает достижение терапевтического диапазона 0,5–0,8 анти-Ха МЕ/л, вызывает увеличение активированного парциального тромбопластинового времени в 1,5–1,7 раза и торможение генерации тромбина до 500 нМ/л \times мин [23]. На фоне гипофибриногенемии $<0,8$ г/л и тромбоцитопении $(50–100) \times 10^9/\text{л}$ применение НМГ согласно рекомендациям экспертов в суточной дозе 150–200 анти-Ха МЕ/кг может создать реальную предпосылку для развития геморрагических осложнений. Избежать геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии тромбоза на фоне гипофибриногенемии и тромбоцитопении позволила внесенная нами модификация выбора редуцированной дозы далтепарина натрия с учетом реального содержания тромбоцитов в периферической крови.

Гипокоагуляционные изменения (содержание фибриногена $<0,8$ г/л в сочетании со снижением

содержания тромбоцитов в крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$) на фоне применения аспарагиназы (особенно пегилированной формы) по нашим, не опубликованным, данным возникают у каждого 3-го пациента с ОЛЛ (38 из 126 проанализированных за 2017–2018 г. в ходе протокола лечения ALL-MB-2015). Венозный тромбоз осложнил лечение каждого 7-го пациента из 100. Данное обстоятельство указывает на необходимость сдержанного и взвешенного отношения к выбору способа профилактики тромбозов у пациентов с ОЛЛ.

Заключение

Таким образом, среди 592 пациентов с ОЛЛ, получавших программное лечение по протоколам ALL-MB-2008 ($n = 401$) и ALL-MB-2015 ($n = 191$) с 2008 по 2017 г., тромбоз выявлен у 42 пациентов. Кумулятивная частота выявления тромбоза составила $7,5 \pm 1,1 \%$.

Мы подтвердили, что венозные тромбозы у пациентов с ОЛЛ возникают на любом этапе лечения, независимо от пола. Более трети от общего числа тромбозов выявлено на этапе индукционной терапии. Кумулятивная частота выявления тромбозов в индукции составила $2,7 \pm 0,7 \%$. В возрасте до 10 лет

кумулятивная частота возникновения тромбозов составила $4,3 \pm 1,0 \%$, старше 10 лет – $15,1 \pm 2,8 \%$ ($p < 0,0001$). Наибольшая кумулятивная частота возникновения венозных тромбозов ($19,7 \pm 5,1 \%$) зарегистрирована в возрасте старше 18 лет ($p = 0,0001$).

Мы показали, что однократное применение PEG-asp в дозе $1000 \text{ ME}/\text{m}^2$ на этапе индукционной терапии увеличивает ОР возникновения тромбоза в первые 5 нед лечения в 3 раза (ОР 3,4; 95 % ДИ 0,98–11,9) по сравнению с пациентами, не получавшими PEG-asp. Кумулятивная частота выявления тромбозов у пациентов с режимом постиндукционной L-asp 25000 составила $14,7 \pm 2,6 \%$, что было выше ($p = 0,05361$), чем при использовании L-asp в других режимах дозирования.

Наличие венозного тромбоза на фоне предлагаемой схемы противотромботической терапии с применением НМГ не привело к снижению бессобытийной выживаемости пациентов с ОЛЛ по сравнению с пациентами, не имевшими тромбозов. Редуцирование терапевтической дозы НМГ по предлагаемой нами схеме не повлияло на исход тромбоза в анализируемых группах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жарикова Л.И., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(3):39–47. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-3-39-47. [Zharikova L.I., Rumyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I. Thromboses in children with acute lymphoblastic leukemia. *Voprosy gematologii/oncologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2015;14(3):39–47. (In Russ.)].
2. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61(4):212–9. DOI: 10.3322/caac.20121.
3. Vora A., Goulden N., Wade R. et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):199–209. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70600-9.
4. Raetz E.A., Salzer W.L. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(7):554–63. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181e6f003.
5. Payne J.H., Vora A.J. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2007;138(4):430–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06677.x.
6. Athale U.H., Laverdiere C., Nayager T. et al. Evaluation for inherited and acquired prothrombotic defects predisposing to symptomatic thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: a protocol for a prospective, observational, cohort study. *BMC Cancer* 2017;17(1):313. DOI: 10.1186/s12885-017-3306-5.
7. Tuckuviene R., Ranta S., Albertsen B.K. et al. Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. *J Thromb Haemost* 2016;14(3):485–94. DOI: 10.1111/jth.13236.
8. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006;108(7):2216–22. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015511.
9. Hunault-Berger M., Chevallier P., Delain M. et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. *Haematologica* 2008;93(10):1488–94. DOI: 10.3324/haematol.12948.
10. Sutor A.H., Mall V., Thomas K.B. Bleeding and thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia, treated according to the ALL-BFM-90 protocol. *Klin Padiatr* 1999;211(4):201–5. DOI: 10.1055/s-2008-1043788.
11. Bezeaud A., Drouet L., Leverger G. et al. Effect of L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia on plasma vitamin K-dependent coagulation factors and inhibitors. *J Pediatr* 1986;108(5 Pt 1):698–701.
12. Conard J., Horellou M.H., Van Dreden P. et al. Decrease in protein C in L-asparaginase-treated patients. *Br J Haematol* 1985;59(4):725–34.
13. 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.
14. Carrier M., Khorana A., Zwicker J. et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated 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.
15. Saccullo G., Malato A., Raso S. et al. Cancer patients requiring interruption of long-term warfarin because of surgery

- or chemotherapy induced thrombocytopenia: the use of fixed subtherapeutic doses of low molecular weight heparin. *Am J Hematol* 2012;87(4):388–91. DOI: 10.1002/ajh.23122.
16. 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.
17. 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.
18. 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/JCP-SP.1517.
19. Kenet G., Lütkehoff L.K., Albisetti M. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinus-venous 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.
20. Mannucci P.M., Franchini M. Classic thrombophilic gene variants (2015). *Thromb Haemost* 2015;114(5):885–9. DOI: 10.1160/TH15-02-0141.
21. Жарков П.А., Ройтман Е.В., Свиринов П.В. и др. Влияние носительства протромботических полиморфизмов на риск развития венозного тромбоза у детей. *Гематология и трансфузиология* 2012;57(4):27–34. [Zharkov P.A., Roitman E.V., Svirin P.V. et al. The risk of venous thromboembolism in children carrying prothrombotic polymorphisms. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2012;57(4):27–34. (In Russ.)].
22. Babilonia K.M., Golightly L.K., Gutman J.A. et al. Antithrombotic therapy in patients with thrombocytopenic cancer: outcomes associated with reduced-dose, low-molecular-weight heparin during hospitalization. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20(8):799–806. DOI: 10.1177/1076029614543140.
23. Dmitriev E.V. Nadroparin and dalteparin pharmacokinetics in thromboses complicated the treatment of children with oncological diseases. The Book of Abstracts The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology, Saint Petersburg, Russia October 4–6, 2018, p 60. www.coith2018.com.

Вклад авторов

В.В. Дмитриев: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных;

Н.В. Мигаль: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;

О.И. Быданов: разработка концепции и дизайна, популяционный анализ с привлечением данных регистра, анализ и интерпретация данных;

Н.В. Липай: предоставление материалов исследования;

Е.В. Дмитриев: сбор и обработка данных.

Authors' contributions

V.V. Dmitriev: concept and design, data collection and processing, provision of research materials, analysis and interpretation of data;

N.V. Migal: data collection and processing, analysis and interpretation of data;

O.I. Bydanov: concept and design, population analysis using register data, analysis and interpretation of data;

N.V. Lipay: provision of research materials;

E.V. Dmitriev: data collection and processing.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.В. Дмитриев/V.V. Dmitriev: <https://orcid.org/0000-0002-2738-429X>

Н.В. Липай/N.V. Lipay: <https://orcid.org/0000-0002-8304-1005>

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 их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients or their parents gave written informed consent to participate in the study.