

Прогнозирование геморрагических осложнений на этапах программного лечения детей со злокачественными новообразованиями и гемобластозами

В.В. Дмитриев, И.А. Дунаев

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

Контакты: Вячеслав Васильевич Дмитриев dmitrievhaematol@mail.ru

Достижение диагностического порога при уровне тромбоцитов $< 28,0 \times 10^9/\text{л}$ и активности факторов протромбинового комплекса менее 40 % на фоне клиники системного воспалительного ответа позволяет предположить развитие спонтанного кровотечения в течение ближайших суток на этапах лечения пациента со злокачественным новообразованием или гемобластом. Число тромбоцитов $> 28,5 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с уровнем активности факторов протромбинового комплекса не менее 40 % и отсутствием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), свидетельствуют о том, что изменения свертывания не могут быть самостоятельной причиной кровотечения и не требуют коррекции.

Ключевые слова: острый лейкоз, злокачественные новообразования, дети, нарушения свертывания крови, прогноз кровотечения

Prediction of hemorrhagic complications during treatment of children with malignant diseases

V.V. Dmitriev, I.A. Dunaev

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

Achievement of platelet diagnostic threshold less than $28.0 \times 10^9/\text{l}$ and prothrombin activity less than 40 % with system inflammatory response (SIRS) were considered as high risk for spontaneous bleeding complication development within the next day in cancer patients. If platelets count is more than $28.5 \times 10^9/\text{l}$ in a combination to prothrombin activity ≥ 40 % and absence of SIRS, it is possible to say that coagulations changes cannot be the independent cause of bleeding and does not require correction of coagulation parameters.

Key words: acute leukemia, malignant diseases, children, coagulation disorders, bleeding prognosis

Введение

Геморрагические и инфекционные осложнения занимают одно из первых мест среди причин смерти пациентов со злокачественными новообразованиями и гемобластозами [1, 2]. Изменения функционального состояния свертывания крови, регистрируемые в процессе лечения больных онкологическими заболеваниями, в большинстве случаев обусловлены комбинированным дефектом плазменного звена на фоне тромбоцитопении [3, 4]. Для переливания тромбоконцентрата с профилактической целью пороговое значение числа тромбоцитов в крови пациентов, не имеющих дополнительных факторов риска развития кровотечения, в соответствии с рекомендациями Британского гематологического общества, составляет $10 \times 10^9/\text{л}$ [5]. При наличии дополнительного фактора риска (мукозит; антикоагулянтная терапия; вероятность снижения уровня тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ к моменту следующего исследования крови и возможность развития кровотечения, обусловленного инфильтрацией опухоли) тромбоконцентрат с профилактической целью вводят при числе тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$ [6]. Гиперлейкоцитоз, необходимость проведения индук-

ционной химиотерапии на фоне ДВС-синдрома, инфекционных осложнений характеризуют состояния, при которых показано введение тромбоконцентрата пациентам с уровнем тромбоцитов $20\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$ [5]. Для сочетанных нарушений плазменного и тромбоцитарного звена свертывания крови единых критериев, регламентирующих выбор и пороговые значения ключевых лабораторных показателей для распознавания вероятности кровотечения, не существует [7]. Ряд исследователей ориентированы на увеличение в 2 раза, по сравнению с контролем, активированного парциального тромбопластинового времени и/или протромбинового времени в сочетании со снижением уровня тромбоцитов крови $< 50 \times 10^9/\text{л}$ [8]. Авторы отдельных публикаций для прогнозирования геморрагических осложнений рекомендуют использовать показатель эндогенного потенциала тромбина по тесту генерации тромбина [9].

Цель исследования – разработать систему определения ситуаций, при которых возможно развитие геморрагических осложнений на этапах лечения детей со злокачественными новообразованиями и гемобластозами.

Материал и методы

Обследована группа детей (191 пациент) в возрасте от 1 года до 17 лет (медиана – 14 лет), находившихся на лечении в РНПЦДОГ с 2007 по 2010 г. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 78 детей: тип L1 – 22, тип L2 – 56 пациентов. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – 39 детей: тип M1 – 1 пациент, тип M2 – 9, M3 – 11, тип M4 – 6, M5 – 11 и 1 больной с типом M7. Хронический миелобластный лейкоз – 2. Миелодиспластический синдром – 3, вторичный гемофагоцитарный синдром – 3, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – 4. Крупноклеточная анапластическая лимфома – 16, лимфома Ходжкина – 8. Солидные злокачественные опухоли имели 38 пациентов: медуллобластома – 16, нейробластома – 8, злокачественная опухоль органов малого таза – 5, гепатобластома – 5, эмбриональная саркома печени – 2, злокачественная опухоль яичка – 2. Мальчиков – 103, девочек – 88. Включено в исследование на этапе индукционной химиотерапии 120 больных, на этапе химиотерапии по поводу рецидива I или II – 29 больных, после аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) – 33, аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток – 9.

Для решения задачи по прогнозированию геморрагических осложнений из числа обследованных пациентов выделены 2 подгруппы: обучающая выборка – 82 ребенка и экзаменационная выборка – 109 детей. Обучающую выборку сформировали по принципу “case-control”: 41 пациент, у которых на день включения в исследование зарегистрировано спонтанно возникшее кровотечение с объемом кровопотери от 5,0 до 10,0 мл/кг массы тела в течение суток, и 41 пациент аналогичного возраста и пола с таким же диагнозом на том же этапе лечения, но без кровотечения (табл. 1). Экзаменационную выборку составили 24 ребенка с кровотечением и 85 детей без кровотечения. Тяжесть клинического состояния большинства пациентов с кровотечением в обеих выборках определяли признаки полиорганной недостаточности. Фебрильная лихорадка, рост уровня С-реактивного протеина (СРП) свыше $6,4 \times 10^{-2}$ г/л и тахикардия, превышавшая возрастную норму на 20 %, были связаны с системным воспалительным ответом на инфекцию. Среди пациентов обучающей выборки с кровотечением на момент включения в исследование бактериологически доказанный сепсис, вызванный преимущественно грамотрицательной флорой, зарегистрирован у 25 больных, у 10 пациентов с клиникой тяжелого сепсиса не выделен возбудитель из крови. Среди 24 пациентов экзаменационной выборки с кровотечением сепсис был доказан бактериологически у 18 детей. Подавляющее большинство детей обучающей и экзаменационной выборки без геморрагических осложнений не имели клинических признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и полиорганной недостаточности.

Оценка функционального состояния системы свертывания крови включала: регистрацию структурных и хронометрических показателей автоматическими коагулометрами ACL-200 и ACL-9000 (Instrumentation Laboratory, USA) с использованием диагностических наборов фирмы (Instrumentation Laboratory, USA); определение содержания в плазме крови фибриногена, коагулируемого тромбином, методом Claus; определение Д-димеров по тесту агглютинации с латексом (J. Soria et al., 1983) набором D-Dimer kit фирмы Instrumentation Laboratory, USA. Одностадийным клоттинговым методом у всех пациентов регистрировали активность факторов VIII и IX, а также факторов протромбинового комплекса II, V, VII и X с использованием соответствующих диагностических наборов фирмы Instrumentation Laboratory, USA. Качественную реакцию на присутствие растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) выполняли методом агглютинации лиофилизированных донорских эритроцитов с использованием набора F.M. Test фирмы Diagnostica Stago, France; количественное определение ранних продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме крови по тесту агглютинации частиц латекса с фиксированными на частицах антителами к ПДФ выполняли набором PDF/PLASMA фирмы Diagnostica Stago, France. Для коагуляционных показателей в качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов фирмы Instrumentation Laboratory, USA. Представление результатов хронометрических тестов в виде относительной величины (R), равной отношению исследуемого хронометрического показателя к величине соответствующего показателя контрольной плазмы, позволило сравнивать их независимо от времени проведения исследования, активности используемых реагентов, а также без использования в качестве контроля показателей свертывания крови здоровых детей аналогичного возраста. Эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) регистрировали флуоресцентным методом H.C. Hemker [9] на приборе Fluoroskan ascent производства Thermo Electron corporation (Maastricht, Netherlands) с использованием наборов реагентов фирмы Thrombinoscope BV.

Для выполнения гемостазиологического исследования использовали 3,0 мл венозной крови, полученной путем пункции периферической вены без жгута. У пациентов, имевших кровотечение, исследование функционального состояния системы свертывания крови выполняли до начала гемостатической терапии.

Статистический анализ данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ Statistica (версия 6.0). Количественные показатели описательной статистики представлены как медиана

Таблица 1. Общая характеристика детей, включенных в исследование по разработке модели прогноза кровотечения

Сравниваемый показатель	Кровотечение			
	Обучающая выборка		Экзаменационная выборка	
	да n = 41	нет n = 41	да n = 24	нет n = 85
Нозологическая структура больных:				
ОЛЛ L1	4	4	2	12
ОЛЛ L2	15	15	6	20
ОМЛ M1	0	0	0	1
ОМЛ M2	2	2	2	3
ОМЛ M3	0	0	1	10
ОМЛ M4	3	3	0	0
ОМЛ M5	2	3	2	4
ОМЛ M7	1	0	0	0
миелодиспластический синдром	1	1	0	1
вторичный гемофагоцитарный синдром	0	0	2	1
хронический миелолейкоз	0	0	1	1
гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	1	1	1	1
медуллобластома	5	5	1	5
нейробластома	2	2	0	4
крупноклеточная анапластическая лимфома	3	3	3	7
лимфома Ходжкина	0	0	3	5
гепатобластома	0	0	0	5
опухоль малого таза	0	0	0	5
злокачественная опухоль яичка	1	1	0	0
эмбриональная саркома печени	1	1	0	0
Возраст, полных лет, медиана (25-й –75-й процентиля)	15,0 (4,5–17,0)	13,0 (5,0–16,0)	10,0 (3,5–17,0)	10,0 (3,0–15,0)
Мальчики/девочки	20/21	21/20	15/9	47/38
Обследованы на этапе:				
индукционной химиотерапии	25	25	11	59
химиотерапии по поводу рецидива I или II	7	7	7	8
после высокодозной химиотерапии и аллоТКМ	6	6	4	17
после высокодозной химиотерапии и аутотрансплантации периферических стволовых клеток	3	3	2	1
Локализация кровотечения:				
желудочно-кишечный тракт	34	0	22	0
легочное кровотечение	5	0	1	0
гемоторакс	1	0	1	0
кровотечение в области центральной нервной системы	1	0	0	0
Признаки ССВО на момент кровотечения:				
да	35	9	22	25
нет	6	32	2	60
Бактериальный сепсис	7	0	7	5
Бактериально-кандидозный сепсис	18	0	11	2
Сепсис не доказан бактериологически	10	9	4	6
Нет клиники сепсиса	6	32	2	72
<i>Всего</i>		82		109

(25-й – 75-й процентиля), среднее и среднеквадратичное отклонение. Достоверность различия показателей в сравниваемых группах оценивали по критерию Mann–Whitney (U-test). Значимыми признаны различия для $p < 0,05$. Взаимосвязь между анализируемыми событиями оценивали по величине коэффициента ранговой корреляции Gamma (G), значимой признана взаимосвязь для $p < 0,01$.

Расчет специфичности (Sp) и чувствительности (Se) лабораторных методов исследования, использованных для распознавания ситуации, при которой возможно кровотечение, проводили в процессе построения ROC-curve (receiver operator characteristic curve) – характеристических кривых с определением порогового значения показателя.

Результаты исследования и обсуждение

Удлинение активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ) в сочетании со снижением активности факторов протромбинового комплекса и тромбоцитопения отличали пациентов обучающей выборки с кровотечением от детей, не имевших кровотечения на день исследования (табл. 2).

Тест на присутствие РКМФ у всех больных – отрицателен. ЭПТ у пациентов с кровотечением $342,6 \pm 145,7$ нмоль/л мин был в 2,5 раза ниже ($p = 0,0001$), чем у пациентов, не имевших кровотечения на день исследования – $1254,6 \pm 329,0$ нмоль/л мин. Уровень Д-димеров – $3,7 \pm 1,6 \times 10^{-3}$ г/л и ПДФ – $31,0 \pm 19,5 \times 10^{-3}$ г/л в группе больных с кровотечением был выше, чем у пациентов без

Таблица 2. Изменения свертывания у детей, включенных в исследование по разработке модели прогноза кровотечения ($X \pm SD$)

Анализируемый показатель	Кровотечение						
	Обучающая выборка			Экзаменационная выборка			
	да $n = 41$	нет $n = 41$	P	да $n = 24$	нет $n = 85$	P	
АПТВ, с/(R)	$46,5 \pm 23,6$	$31,7 \pm 4,7$	0,0001	$49,7 \pm 18,5$	$32,5 \pm 5,2$	0,04	
	$1,57 \pm 0,8$	$1,07 \pm 0,6$	0,0001	$1,58 \pm 0,8$	$1,16 \pm 0,6$	0,02	
Протромбиновое время, с	$28,6 \pm 15,6$	$13,2 \pm 5,8$	0,0009	$36,8 \pm 21,6$	$16,7 \pm 5,8$	0,002	
	Активность факторов, %	$34,9 \pm 12,5$	$82,7 \pm 21,6$	0,0001	$36,4 \pm 15,7$	$58,8 \pm 22,6$	0,001
	МНО, ед	$2,84 \pm 1,66$	$1,33 \pm 0,87$	0,0006	$2,87 \pm 1,29$	$1,43 \pm 0,87$	0,002
Тромбиновое время, с (R), у. е.	$21,7 \pm 12,6$	$16,6 \pm 4,3$	0,93	$22,5 \pm 9,7$	$19,5 \pm 5,3$	0,9	
	$1,8 \pm 1,14$	$1,28 \pm 0,31$	0,38	$1,5 \pm 0,9$	$1,44 \pm 0,54$	0,8	
Фибриноген крови, г/л	$3,8 \pm 1,9$	$4,1 \pm 1,8$	0,64	$3,5 \pm 2,0$	$3,9 \pm 2,1$	0,5	
Антитромбин III, %	$69,9 \pm 25,7$	$101,4 \pm 22,3$	0,045	$72,4 \pm 33,5$	$82,5 \pm 29,9$	0,14	
Д-димер, $\times 10^{-3}$ г/л	$3,7 \pm 1,6$	$1,37 \pm 1,7$	0,0006	$1,35 \pm 1,4$	$1,4 \pm 1,2$	0,62	
ПДФ, $\times 10^{-3}$ г/л	$31,0 \pm 19,5$	$11,0 \pm 8,5$	0,02	$24,6 \pm 13,8$	$19,1 \pm 13,7$	0,06	
Активность фактора VIII, %	$130,5 \pm 67,2$	$122,4 \pm 33,7$	0,9	$125,0 \pm 30,0$	$133,5 \pm 40,6$	0,9	
Активность фактора IX, %	$85,1 \pm 44,1$	$101,8 \pm 49,5$	0,4	$92,0 \pm 41,0$	$107,5 \pm 66,5$	0,4	
Активность фактора II, %	$44,7 \pm 23,8$	–	–	$56,5 \pm 31,4$	$67,0 \pm 29,6$	0,4	
Активность фактора V, %	$63,5 \pm 44,7$	–	–	$74,4 \pm 43,8$	$66,0 \pm 20,2$	0,2	
Активность фактора VII, %	$30,9 \pm 19,1$	–	–	$37,5 \pm 27,5$	$63,6 \pm 17,6$	0,04	
Активность фактора X, %	$46,2 \pm 27,5$	–	–	$65,3 \pm 39,8$	$59,0 \pm 12,8$	0,15	
ЭПТ, нмоль/л мин	$342,6 \pm 145,7$	$1254,6 \pm 329,0$ $n = 21$	0,0001	$560,8 \pm 249,0$	$1061,6 \pm 416,0$	0,002	
Пик генерации тромбина, нмоль/л	$76,1 \pm 39,6$	$245,0 \pm 96,0$	0,0003	$101,5 \pm 56,1$	$266,5 \pm 91,8$	0,001	
Тромбоциты крови, 10^9 /л	$21,5 \pm 19,1$	$111,0 \pm 50,3$	0,0001	$30,8 \pm 17,6$	$107,0 \pm 94,3$	0,0001	

p – достоверность различия по критерию Mann–Whitney (U-test) для попарно не связанных вариантов

кровотечения – $1,37 \pm 1,7 \times 10^{-3}$ г/л и $11,0 \pm 8,5 \times 10^{-3}$ г/л соответственно.

Выявлена тесная корреляционная взаимосвязь между фактом кровотечения с одной стороны и изменением АПТВ ($G = 0,57$; $p = 0,0012$), активностью факторов протромбинового комплекса ($G = -0,64$; $p = 0,0001$), уровнем ПДФ ($G = 0,48$; $p = 0,002$), степенью тромбоцитопении ($G = -0,64$; $p = 0,00001$), величиной ЭПТ ($G = -0,59$; $p = 0,0001$) с другой стороны. Величина ЭПТ была взаимосвязана с изменением величины большинства структурных и хронометрических показателей, включая АПТВ ($G = -0,32$; $p = 0,0005$), протромбиновое время и активность факторов протромбинового комплекса ($G = -0,31$; $p = 0,005$ и $G = 0,35$; $p = 0,004$ соответственно). Не зависели от уровня ЭПТ степень тромбоцитопении ($G = -0,002$; $p = 0,97$) и уровень фибриногена в крови ($G = -0,02$; $p = 0,78$). Среди пациентов, не имевших кровотечения, минимальное значение ЭПТ составило > 500 нмоль/л мин. У большинства больных с кровотечением значения ЭПТ зарегистрированы в диапазоне от 100 до 500 нмоль/л/мин. При уровне ЭПТ > 1100 нмоль/л/мин ни один пациент не имел кровотечения. В диапазоне от 500 до 1100 нмоль/л/мин были представлены пациенты как с кровотечением, так и без кровотечения, что определило понятие «зона неопределенности».

Для определения чувствительности и специфичности ряда коагуляционных показателей, привлекаемых для распознавания ситуации, при которой возможно кровотечение, были построены характеристические кривые. Наибольшая чувствительность (Se) при максимальной специфичности (Sp) была характерна для активности факторов протромбинового комплекса ($Se = 98\%$ и $Sp = 94\%$; $p = 3,7 \times 10^{-14}$) и числа тромбоцитов в периферической крови ($Se = 95\%$ и $Sp = 86\%$; $p = 3,7 \times 10^{-10}$). Чувствительность и специфичность показателя ЭПТ ($Se = 95\%$ и $Sp = 80\%$; $p = 6,5 \times 10^{-8}$) несколько уступали аналогичным параметрам показателя активности факторов протромбинового комплекса. Специфичность и чувствительность других коагуляционных показателей были значительно ниже. Это определило выбор наиболее информативных и независимых друг от друга показателей свертывания, таких как число тромбоцитов и активность факторов протромбинового комплекса, привлекаемых для распознавания ситуации, при которой возможно кровотечение. Учитывая наличие тесной взаимосвязи между величинами активности факторов протромбинового комплекса и ЭПТ, уступавшего по своей чувствительности и специфичности производному протромбинового времени, последний не был привлечен для последующего анализа.

Для пациентов, имевших кровотечение, были характерны: клиника ССВО на инфекцию, тромбоцитопения в диапазоне $2,0$ – $55,0 \times 10^9$ /л и снижение активности факторов протромбинового комплекса в диапазоне $6,5$ – 59% . Большинство пациентов без

клиники системного воспалительного ответа с уровнем тромбоцитов $> 50,0 \times 10^9$ /л и активностью факторов протромбинового комплекса более 50% не имели кровотечения. В каждой из подгрупп обучающей выборки присутствовали пациенты, у которых значения активности факторов протромбинового комплекса и уровня тромбоцитов соответствовали «зоне неопределенности». Поэтому ориентируясь на любой из 3 перечисленных признаков, дать правильный ответ о возможности кровотечения не представляется возможным. Данное обстоятельство стало поводом для построения дерева принятия решения с использованием 3 перечисленных признаков. Для этого были использованы результаты обучающей выборки по 41 паре пациентов (см. рисунок).

В соответствии с предлагаемым решением из 38 пациентов, не имевших клинику ССВО, кровотечение возникло у 6 детей с уровнем тромбоцитов $< 16,5 \times 10^9$ /л. При уровне тромбоцитов $> 16,5 \times 10^9$ /л и отсутствии признаков ССВО у 31 ребенка кровотечения не было. Снижение уровня активности факторов протромбинового комплекса менее 40% у 18 пациентов с клиникой ССВО сопровождалось кровотечением на день исследования.

Пациенты с клиникой ССВО, у которых активность факторов протромбинового комплекса превышала 40% , имели кровотечение в случае снижения уровня тромбоцитов в крови $< 28,0 \times 10^9$ /л ($\chi^2 = 11,0$; $p = 0,009$).

Выявленные изменения позволили сформулировать важнейшее правило для принятия решения о возможности возникновения кровотечения на различных этапах химиотерапии у детей с гемобластозами и злокачественными новообразованиями:

1. Если нет клинических признаков ССВО, то кровотечение возможно при снижении уровня тромбоцитов $< 16,5 \times 10^9$ /л.

2. Если число тромбоцитов $< 28,5 \times 10^9$ /л в сочетании со снижением активности факторов протромбинового комплекса менее 40% на фоне доказанного ССВО, то можно говорить о том, что изменения свертывания могут сопровождаться кровотечением. Пациент нуждается в неотложной ситуационной коррекции свертывания крови.

3. Если число тромбоцитов $> 28,5 \times 10^9$ /л в сочетании с уровнем активности факторов протромбинового комплекса не менее 40% и отсутствием клинику ССВО, то можно говорить о том, что изменения свертывания крови не могут быть самостоятельной причиной кровотечения. Пациент не нуждается в неотложной ситуационной коррекции свертывания крови.

4. Если один или два из 3 названных признаков достигают (или не достигают) диагностического порога (доказанный ССВО, активность факторов протромбинового комплекса менее 40% и содержание тромбоцитов крови $< 28,5 \times 10^9$ /л), то имеющейся

40 % у пациентов с клиникой доказанного системного воспалительного ответа на генерализацию инфекционного процесса позволяет высказать предположение о развитии геморрагических осложнений в течение ближайших суток. Если нет признаков ССВО, ассоциированного с инфекцией, то кровотечение возможно при снижении уровня тромбоцитов

$< 16,5 \times 10^9/\text{л}$. Если число тромбоцитов $> 28,5 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с уровнем активности факторов протромбинового комплекса не менее 40 % и отсутствием ССВО, то можно говорить о том, что изменения свертывания не могут быть самостоятельной причиной кровотечения, а пациент не нуждается в неотложной ситуационной гемостатической терапии.

Л и т е р а т у р а

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М.: Медпрактика-М, 2006. 504 с.
2. Rickles F.R., Falanga A., Montesinos P. et al. Bleeding and thrombosis in acute leukemia: What does the future of therapy look like? *Thromb Res* 2007;120(Suppl 2):99–106.
3. Hongo T., Okada S., Ohzeki T. et al. Low plasma levels of hemostatic proteins during the induction phase in children with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study by the JACLS. *Japan Association of Childhood Leukemia Study. Pediatr Int* 2002;44:293–9.
4. Дмитриев В.В., Дунаев И.А. Селективная коррекция нарушений гемостаза у детей с острым лейкозом и злокачественными новообразованиями. *Онкогематол* 2009;4:22–6.
5. Gibson B.E., Todd F., Roberts I. et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. British Committee for standards in Haematology Transfusion Task Force: Writing group. *Br J Haematol* 2004;124(4):433–53.
6. Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Шнейдер М.М. и соавт. Диспансерное наблюдение детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями педиатром общей практики. *Онкогематол* 2008;1–2:63–7.
7. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Клиническая трансфузиология. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1988. 575 с.
8. Vigna P.D., Monfardini L., Bonomo G. et al. Coagulation disorders in patients with cancer: nontunneled central venous catheter placement with US guidance – a single institution retrospective analysis. *Radiology* 2009;253(1):249–52.
9. Hemker H.C., Dieri R.A., Smedt E.D., Beguin S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb hemost* 2006;96:553–61.