

ОСЛОЖНЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

COMPLICATIONS OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES

Нарушения гемостаза у пациентов с впервые диагностированными острыми лейкозами

Hemostasis Disorders in Patients with *De Novo* Acute Leukemias

О.А. Полеводова, Г.М. Галстян, В.В. Троицкая,
Е.Б. Орел, М.Ю. Дроков, Е.Н. Паровичникова

OA Polevodova, GM Galstyan, VV Troitskaya, EB Orel,
MYu Drovkov, EN Parovichnikova

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Изучить нарушения гемостаза у пациентов с впервые диагностированными острыми лейкозами (ОЛ) до начала противоопухолевого лечения.

Aim. To study hemostasis disorders in patients with *de novo* acute leukemias (AL) prior to chemotherapy.

Материалы и методы. В исследование включено 107 пациентов с впервые диагностированными ОЛ в возрасте 18–80 лет, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) был у 37 больных, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — у 46, острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) — у 24. Исследовали геморрагические и тромботические осложнения, содержание тромбоцитов, определяли АЧТВ и протромбин, концентрацию фибриногена, выполняли тромбоэластографию (ТЭГ; нативные тесты, тесты на функциональный фибриноген) и ротационную тромбоэластометрию (РОТЭМ; EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM). Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SAS 9.4.

Materials & Methods. The study enrolled 107 patients with newly diagnosed AL, aged 18–80 years and treated at the National Research Center for Hematology. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) was identified in 37 patients, acute myeloid leukemia (AML) was diagnosed in 46 patients, and acute promyelocytic leukemia (APL) was reported in 24 patients. Hemorrhagic and thrombotic complications were analyzed; platelet count, APPT, prothrombin and fibrinogen concentration were determined; thromboelastography (TEG; native tests, functional fibrinogen tests) and rotation thromboelastometry (ROTEM; EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM) were performed. The data were statistically processed using SAS 9.4 software.

Результаты. В дебюте ОЛ геморрагический синдром был выявлен у 34 (32 %) из 107 пациентов. Он проявлялся петехиями ($n = 16$), подкожными гематомами ($n = 12$), десневыми ($n = 10$) и носовыми ($n = 6$) кровотечениями, маточными кровотечениями ($n = 2$), гематурией ($n = 2$), желудочно-кишечным кровотечением ($n = 1$), кровоизлияниями в мозг ($n = 6$), гематомой в параорбитальной области ($n = 1$). Гипокоагуляция по данным ТЭГ и РОТЭМ чаще отмечалась у больных ОПЛ. Гиперфибринолиз был выявлен только с помощью РОТЭМ у 54 % больных ОПЛ, у 8 % с ОЛЛ и 4 % с ОМЛ. Больные ОПЛ отличались от остальных больных ОЛ концентрацией фибриногена $< 1,75$ г/л (чувствительность 83,3 %, специфичность 83,13 %), концентрацией D-димера > 2686 мкг/л (чувствительность 72,73 %, специфичность 64,79 %), $MCF_{FIBTEM} < 12,5$ мм (чувствительность 80 %, специфичность 80 %), $MA_{FF} < 9,7$ мм (чувствительность 86,96 %, специфичность 90,12 %).

Results. At AL onset hemorrhagic syndrome was detected in 34 (32 %) out of 107 patients. It was manifested by petechia ($n = 16$), subcutaneous hematomas ($n = 12$), gingival ($n = 10$) and nose ($n = 6$) bleeding, uterine bleeding ($n = 2$), hematuria ($n = 2$), gastrointestinal bleeding ($n = 1$), brain hemorrhage ($n = 6$), and periorbital hematoma ($n = 1$). According to TEG and ROTEM hypocoagulation was more common in APL patients. Hyperfibrinolysis could be detected using only ROTEM in 54 % of APL patients, in 8 % of ALL and 4 % of AML patients. Compared to other AL patients those with APL showed different parameters of fibrinogen concentration of < 1.75 g/L (sensitivity 83.3 %, specificity 83.13 %), D-dimer concentration of > 2686 μ g/L (sensitivity 72.73 %, specificity 64.79 %), $MCF_{FIBTEM} < 12.5$ mm (sensitivity 80 %, specificity 80 %), and $MA_{FF} < 9.7$ mm (sensitivity 86.96 %, specificity 90.12 %).

Заключение. Параметрами, отличающими ОПЛ от других видов ОЛ, оказались гипофибриногенемия, повышение концентрации D-димера, изменения при РОТЭМ, гиперфибринолиз.

Conclusion. The parameters that distinguish APL from other categories of AL patients are hypofibrinogenemia, higher D-dimer concentration, ROTEM changes, and hyperfibrinolysis.

Ключевые слова: система гемостаза, острый лейкоз, геморрагический синдром, тромбоз, интегральные тесты, тромбоэластометрия, тромбоэластография.

Получено: 2 декабря 2020 г.

Принято в печать: 5 марта 2021 г.

Для переписки: Геннадий Мартинович Галстян, д-р мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: 8(495)612-48-59; e-mail: gengalst@gmail.com

Для цитирования: Полеводова О.А., Галстян Г.М., Троицкая В.В. и др. Нарушения гемостаза у пациентов с впервые диагностированными острыми лейкозами. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):231–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-231-238

Keywords: hemostatic system, acute leukemia, hemorrhagic syndrome, thrombosis, integral tests, thromboelastometry, thromboelastography.

Received: December 2, 2020

Accepted: March 5, 2021

For correspondence: Gennadii Martinovich Galstyan, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: 8(495)612-48-59; e-mail: gengalst@gmail.com

For citation: Polevodova OA, Galstyan GM, Troitskaya VV, et al. Hemostasis Disorders in Patients with De Novo Acute Leukemias. Clinical oncohematology. 2021;14(2):231–8. (In Russ). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-231-238

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения гемостаза нередко бывают первыми клиническими проявлениями острых лейкозов (ОЛ). Это заболевание системы крови может манифестировать либо с тромбозов, либо с геморрагического синдрома [1]. Первым признаком острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) может быть кишечное кровотечение [2], геморрагический панникулит [3], внутримозговое кровоизлияние [4], илеофemorальный тромбоз, обтурирующий тромб нижней полой вены [5] и т. д. У пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) на момент диагностики геморрагический синдром выявлялся в 89 % случаев [6]. ОПЛ в дебюте заболевания связан с высоким риском геморрагических осложнений (массивные постинъекционные гематомы, кровоизлияния в мозг, легочное кровотечение и др.) и, как следствие, с высоким риском смертности [7]. Ранняя летальность от геморрагических осложнений у пациентов с ОПЛ в «доретиноидную» эру достигала 21,4 %, а после внедрения в схему лечения полностью транс-ретиноевой кислоты, препаратов мышьяка ремиссия достигается у 90 % пациентов с ОПЛ [6]. В настоящее время ранняя летальность от геморрагических осложнений до начала лечения пациентов с ОЛ составляет 5–10 % [8–10].

Своевременная диагностика и понимание причин возникновения нарушений гемостаза, возникающих в дебюте ОЛ, могут уменьшить раннюю летальность пациентов с ОЛ от фатальных тромбогеморрагических осложнений, а также улучшить результаты проведения современной противоопухолевой химиотерапии. Исследования параметров системы гемостаза в специализированных коагулологических лабораториях с помощью клоттинговых, хромогенных, иммуноферментных методов позволяют установить причину нарушений свертывания крови. В то же время наряду с этими методами в последние годы широкое распространение получили интегральные методы оценки гемостаза. Такие анализы проводятся по месту лечения. К ним относятся лабораторные исследования, которые проводятся рядом с местом ухода за пациентом медицинским персоналом, не имеющим лабораторного

образования, т. е. врачами-клиницистами [11]. Для их выполнения не требуется специальная подготовка проб и центрифугирование крови, а результаты исследования могут быть получены в течение короткого промежутка времени, что позволяет быстро оценить функциональное состояние системы гемостаза. С помощью интегральных тестов исследуют не активность отдельных факторов свертывающей или противосвертывающей системы, а всю систему гемостаза в целом как результат взаимодействия этих факторов [12]. Если результатом клоттинговых тестов оказывается образование сгустка, то интегральные тесты позволяют оценить кинетику тромбообразования, качество фибринового сгустка, функциональную активность тромбоцитов и фибринолиз [13]. В клинической практике наибольшее распространение получили такие интегральные тесты, как тромбоэластография (ТЭГ) и ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ). Показано, что внедрение в клиническую практику интегральных методов оценки гемостаза позволяет уменьшить частоту трансфузий компонентов крови [14].

Цель настоящей работы — изучить нарушения гемостаза у пациентов с впервые диагностированными ОЛ до начала противоопухолевого лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 107 пациентов с впервые диагностированными ОЛ в возрасте 18–80 лет (медиана 34 года). Среди них было 37 человек с ОЛЛ, 46 — с ОМЛ и 24 — с ОПЛ. Пациенты с ОПЛ в связи с клиническими и морфологическими особенностями заболевания, которые связаны с тяжелым геморрагическим синдромом, были выделены в отдельную группу. Диагноз и вариант ОЛ во всех случаях устанавливали на основании данных гемограммы, миелограммы, результатов цитохимического, иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярного исследований пунктата костного мозга. Пациенты включались в исследование сразу после постановки диагноза ОЛ, до начала противоопухолевой терапии. Из исследования были исключены пациенты со вторичным ОМЛ и предшествующим миелодиспластическим синдромом.

Для исследований системы гемостаза кровь у пациентов получали путем венепункции периферических вен и собирали в пробирки S-Monovette с 3,2% раствором натрия цитрата. Для выполнения тестов ТЭГ и РОТЭМ использовали цитратную кровь. Для коагуляционных тестов и теста генерации тромбина (ТГТ) получали обедненную тромбоцитами плазму путем центрифугирования цитратной крови со скоростью 1200 g (3000 оборотов в течение 15 мин) при температуре 15–25 °С. Коагулологические тесты осуществляли в течение 2 ч после взятия крови. До выполнения ТГТ полученные образцы плазмы хранили в замороженном состоянии при температуре –70 °С (до 6 мес.). Образцы плазмы оттаивали при комнатной температуре непосредственно перед началом проведения анализа.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) определяли в условиях стандартной активации каолином и фосфолипидами. Исследование выполняли на автоматическом коагулометре Sysmex CA-600 (Sysmex Corporation, Япония) с использованием Pathromtin* SL (SIEMENS Healthcare, Германия) [15]. Протромбин по Квику определяли тромбопластином, стандартизованным по международному индексу чувствительности (1,1) с расчетным показателем, выраженным в процентах. Исследование выполняли на автоматическом коагулометре Sysmex CA-600 (Sysmex Corporation, Япония) с использованием реагента Thromborel® S (SIEMENS Healthcare, Германия). Концентрацию D-димеров в плазме определяли с помощью иммунофлуоресцентного экспресс-анализатора AQT90 Flex (Radiometer, Дания) с использованием реагента D-DIMER Test Kit (Radiometer Medical ApS, Дания).

Концентрацию фибриногена в плазме определяли по Клауссу. Исследование выполняли на автоматическом коагулометре Sysmex CA-600 (Sysmex Corporation, Япония) с использованием реагента Dade® Thrombin Reagent (SIEMENS Healthcare, Германия).

ТЭГ выполняли на анализаторе TEG-5000 (Haemoscope Corporation, США). В нативной цитратной пробе оценивали пять параметров образования сгустка: R, K и угол α отражают динамику свертывания крови, максимальная амплитуда (МА) — свойства образовавшегося сгустка, а LY30 — скорость его лизиса. В тесте функционального фибриногена (FF), содержащем ингибитор рецепторов агрегации тромбоцитов абциксимаб и лиофилизированный тканевой фактор, определяли максимальную амплитуду (МА_{FF}), которая отражала содержание функционального фибриногена (FLEV) [16].

Тромбоэластометрию (ТЭМ) выполняли на 4-канальном анализаторе ROTEM delta (Pentapharm GmbH, Германия). В исследовании использовались четыре основных теста: EXTEM (внешний путь свертывания), INTEM (внутренний путь свертывания), FIBTEM (контроль полимеризации фибрина), APTEM (контроль

фибринолиза). Регистрировали пять параметров: CT — время от начала измерения до начала образования сгустка (достижения амплитуды 2 мм на ТЭМ); CFT — время формирования сгустка (время между амплитудами 2 и 20 мм на ТЭМ); угол α — угол между средней осью и касательной к кривой свертывания, проведенной через точку 2 мм на ТЭМ; MCF — максимальная плотность сгустка (максимальная амплитуда на ТЭМ); ML — максимальный лизис (количественная оценка степени и скорости лизиса сгустка).

Полученные результаты в тестах EXTEM, INTEM, FIBTEM сравнивали с эталонными значениями. Значения APTEM оценивали в сравнении с EXTEM [12].

Под *гиперфибринолизом* понимали параметр LY > 3 % при ТЭГ или ML_{EXTEM} > 15 % при РОТЭМ либо $MCF_{APTEM} - MCF_{EXTEM} \geq 3$ мм [17, 18].

Генерацию тромбина измеряли на автоматическом анализаторе Ceveron alpha с TGA-модулем (Technoclone, Австрия). В основе анализа лежит методика, использующая амидолитический принцип и описанная в работе Н.С. Hemker и соавт. [19]. Концентрацию тромбина измеряли с помощью специфического медленного флюорогенного субстрата, при расщеплении которого тромбином образуется сильно флюоресцирующий продукт. Регистрировали кинетику возникновения и последующего исчезновения тромбина в плазме после активации свертывания. С помощью программного обеспечения аппарата Ceveron® alpha рассчитывали генерацию тромбина в образцах плазмы, регистрировали следующие параметры: lag time, peak thrombin, time to peak, AUC. Каждый из перечисленных параметров имеет диагностическое значение. *Lag time* представляет собой время инициации свертывания; *peak thrombin* — наибольшую концентрацию тромбина, которая может быть получена; *time to peak* — скорость генерации тромбина. Исследуемая плазма может достигать *time to peak* быстрее или медленнее, что отражает гипер- или гипокоагуляционные состояния. *AUC* представляет собой общее количество тромбина, которое может генерировать образец плазмы под действием двух противоположных (про- и антикоагулянтных) активаторов, действующих в плазме. Полученные результаты были интерпретированы в сравнении с диапазоном нормальных значений, установленных в экспресс-лаборатории отделения реанимации (табл. 1).

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с помощью программ Excel и BioStat, статистического пакета SAS 9.4, R 3.5.2. Для оценки различий между тремя независимыми выборками и более использовался критерий Краскала—Уоллиса, для сравнения двух независимых выборок — U-критерий Манна—Уитни. Для анализа клинических и лабораторных данных использовались методы описательной статистики. Данные представ-

Таблица 1. Нормальные значения показателей теста генерации тромбина

Параметр	tLag, мин	tPeak, мин	Peak, нмоль/л	AUC, нмоль/мин
Диапазон нормальных значений	7,8–13,6	16,7–23,2	98,4–153,7	1379,4–1735,9

AUC — площадь под кривой генерации тромбина; Peak — наибольшая концентрация тромбина; tLag — время инициации свертывания; tPeak — скорость генерации тромбина.

Таблица 2. Выраженность геморрагического синдрома у пациентов с острыми лейкозами

Геморрагический синдром (по классификации ВОЗ)	Пациенты с ОЛ (n = 107)		
	ОЛЛ (n = 37)	ОМЛ (n = 46)	ОПЛ (n = 24)
Есть геморрагический синдром	8 (21,6 %)	6 (12,9 %)	20 (83,2 %)
I степень	4 (10,8 %)	2 (4,3 %)	9 (37,5 %)
II степень	3 (8,1 %)	2 (4,3 %)	5 (20,8 %)
III степень	—	—	2 (8,3 %)
IV степень	1 (2,7 %)	2 (4,3 %)	4 (16,6 %)

ОЛ — острый лейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз.

лены в виде медианы и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Графически данные представлены в виде точечного графика с указанием медианы. Уровень статистической значимости соответствует $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 34 (32 %) из 107 пациентов, включенных в исследование, на момент диагностики ОЛ имел место геморрагический синдром, выраженность которого была стратифицирована в соответствии с классификацией ВОЗ (табл. 2) [20].

В дебюте ОЛ геморрагический синдром проявлялся петехиями у 16 пациентов, подкожными гематомами — у 12, десневыми кровотечениями — у 10 и носовыми — у 6. Реже встречались маточные кровотечения ($n = 2$), гематурия ($n = 2$), желудочно-кишечное кровотечение ($n = 1$). У 6 из 107 пациентов были внутрочерепные гематомы, у 1 — гематома параорбитальной области.

При сравнении параметров гемостаза установлено, что количество тромбоцитов крови, параметры АЧТВ и протромбина по Квику при разных вариантах ОЛ значимо не различались, но у пациентов с ОПЛ была более выраженная гипофибриногенемия, чем у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ (табл. 3).

Точками отсечения, отличающими ОПЛ от других вариантов ОЛ, были концентрация фибриногена менее 1,75 г/л (чувствительность 83,3 %, 95% ДИ 64,15–93,32; специфичность 83,13 %, 95% ДИ 73,66–89,68) и концентрация D-димера более 2686 мкг/л (чувствительность 72,73 %, 95% ДИ 51,85–86,85; специфичность 64,79 %, 95% ДИ 53,18–74,88) (рис. 1).

Тромбоэластография

При оценке ТЭГ (табл. 4) в исследуемых группах статистически значимо отличались угол α ($p = 0,0008$), МА ($p < 0,0001$), МА_{FF} ($p < 0,0001$), FLEV ($p < 0,0001$). Отличия параметров R и K между вариантами ОЛ не были статистически значимыми. Гиперфибринолиз с помощью ТЭГ не выявлен ни в одном случае.

Ротационная тромбоэластометрия

При оценке РОТЭМ гипокоагуляционные изменения были выявлены у пациентов с ОПЛ. Параметры РОТЭМ существенно не различались у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ (табл. 5).

Таблица 3. Коагулологические показатели и количество тромбоцитов крови у пациентов с острыми лейкозами

Параметр	Диагноз	Медиана (95% ДИ)	p
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	ОЛЛ	75 (40–129)	0,056
	ОМЛ	56 (48–129)	
	ОПЛ	44 (25–84)	
АЧТВ, с	ОЛЛ	29,8 (27,6–32,0)	0,820
	ОМЛ	29 (28–31)	
	ОПЛ	29,35 (28,0–31,0)	
Протромбин по Квику, %	ОЛЛ	78 (72–87)	0,720
	ОМЛ	76,2 (72,0–83,0)	
	ОПЛ	75 (69–80)	
Концентрация фибриногена, г/л	ОЛЛ	2,9 (2,3–3,2)	< 0,0001
	ОМЛ	2,8 (2,5–3,7)	
	ОПЛ	1,1 (0,8–1,6)	
Концентрация D-димера, мкг/л	ОЛЛ	1761 (1550–2870)	< 0,0001
	ОМЛ	1444 (902–2692)	
	ОПЛ	6477 (2692–26 816)	

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз.

Таблица 4. Параметры ТЭГ у пациентов с острыми лейкозами

Параметр ТЭГ	Диагноз	Медиана (95% ДИ)	p
R, мин	ОЛЛ	13,8 (12,2–16,8)	0,950
	ОМЛ	13,15 (12,6–16,1)	
	ОПЛ	12,85 (11,7–20,5)	
K, мин	ОЛЛ	4,9 (3,8–7,3)	0,240
	ОМЛ	3,85 (3,4–4,8)	
	ОПЛ	5,8 (3,2–7,3)	
Угол α , градусы	ОЛЛ	29,0 (27,4–41,1)	0,0008
	ОМЛ	40,2 (32,3–47,2)	
	ОПЛ	17,9 (9,7–33,3)	
МА, мм	ОЛЛ	52,1 (35,3–56,4)	< 0,0001
	ОМЛ	52,15 (48,1–55,7)	
	ОПЛ	27,5 (15,9–37,8)	
LY30, %	ОЛЛ	0	0,640
	ОМЛ	0	
	ОПЛ	0	
МА _{FF} , мм	ОЛЛ	23,1 (17,8–29,4)	< 0,0001
	ОМЛ	25,2 (22,0–30,0)	
	ОПЛ	7,65 (3,9–9,1)	
FLEV, г/л	ОЛЛ	4,2 (3,2–5,4)	< 0,0001
	ОМЛ	4,75 (4,3–5,5)	
	ОПЛ	1,6 (1,3–1,7)	

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; FLEV — содержание функционального фибриногена; LY30 — скорость лизиса тромба; МА — максимальная амплитуда; МА_{FF} — максимальная амплитуда функционального фибриногена; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз; ТЭГ — тромбоэластография.

Гиперфибринолиз был выявлен только с помощью РОТЭМ у 3 (8 %) пациентов с ОЛЛ, из которых у 2 отмечался гиперлейкоцитоз, причем у одного из них было кровоизлияние в мозг. Он также обнаружен у 2 (4 %) больных ОМЛ, у одной из которых был гипер-

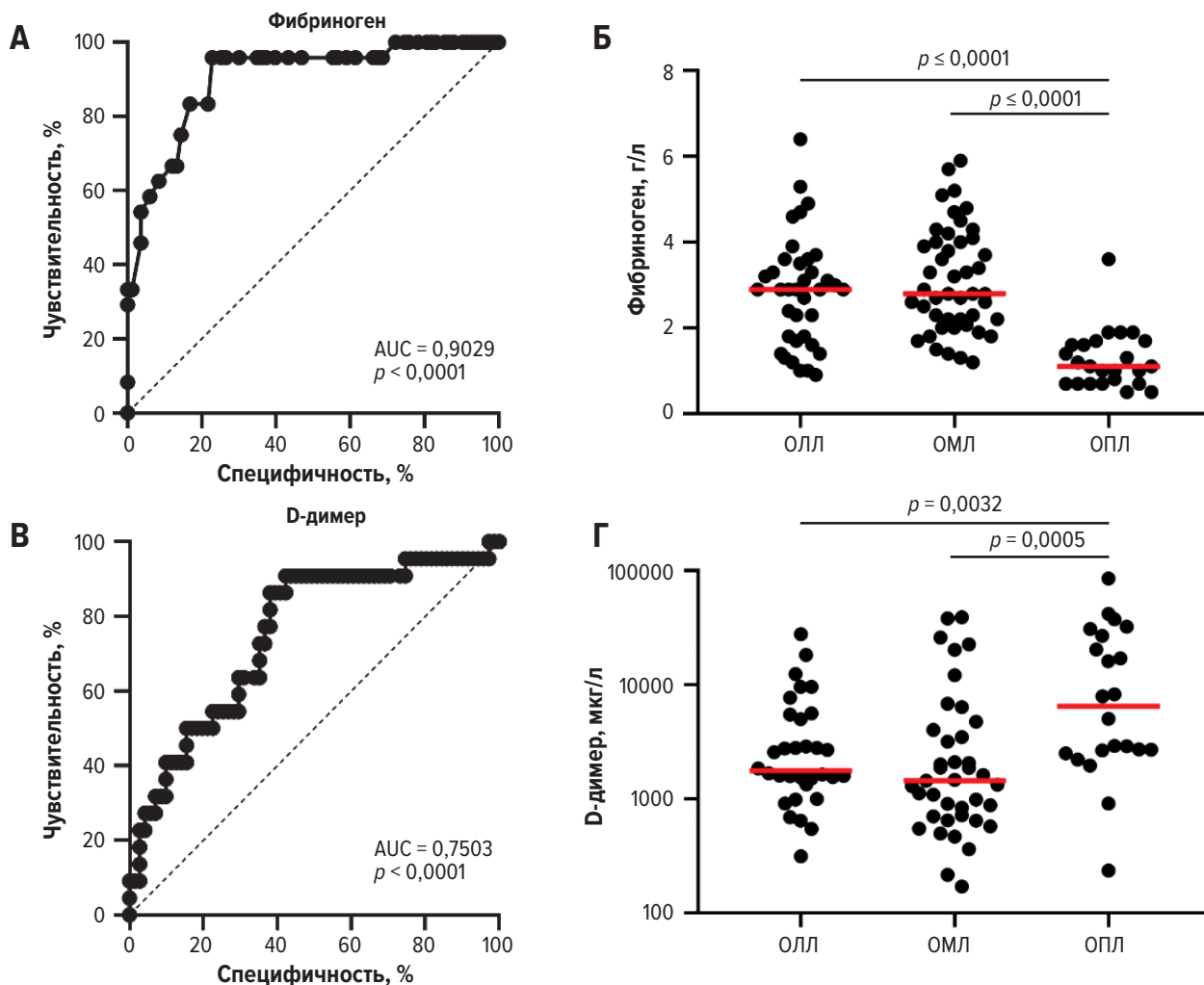


Рис. 1. (А–Г) ROC-анализ параметров у пациентов с впервые диагностированным ОПЛ: отличие от остальных вариантов острого лейкоза. AUC — площадь под кривой; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз.

Fig. 1. (А–Г) ROC analysis of parameters in patients with newly diagnosed APL in contrast to other acute leukemia variants. AUC — area under the curve; ОЛЛ — acute lymphoblastic leukemia; ОМЛ — acute myeloid leukemia; ОПЛ — acute promyelocytic leukemia.

лейкоцитоз, и у 13 (54 %) пациентов с ОПЛ, при этом ни у одного из них не было гиперлейкоцитоза.

Тест генерации тромбина

Из исследуемых параметров ТГТ время инициации свертывания было увеличено у пациентов с ОПЛ по сравнению с пациентами с ОМЛ и ОЛЛ. Остальные параметры статистически значимо не различались между группами (табл. 6).

Тромботические осложнения у пациентов в дебюте ОЛ встречались реже, чем геморрагический синдром, всего они были выявлены у 9 пациентов: у 5 (4,7 %) с ОЛЛ и у 4 (3,7 %) с ОМЛ. Среди тромботических осложнений в дебюте ОЛ отмечались тромбоэмболия легочной артерии ($n = 3$), тромбозы вен нижних конечностей ($n = 3$), тромбозы вен плеча ($n = 2$), ишемический инсульт ($n = 1$). У 3 пациентов с тромбозами обнаружена гомозиготная мутация С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Гиперлейкоцитоз в сочетании с тромбозом был у всех пациентов с ОЛЛ и у 2 пациентов с ОМЛ, хотя выявленный феномен оказался статистически незначимым.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения гемостаза при ОЛ, и прежде всего ОПЛ, остаются важной проблемой в гематологии. Лабораторные признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и избыточного фибринолиза выявляют у 80–90 % пациентов с ОПЛ [21]. Геморрагический синдром при ОПЛ обуславливают различные механизмы. Показано, что лизат опухолевых промиелоцитов обладает прокоагулянтной и фибринолитической активностью [22]. Вещества, вызывающие тяжелую коагулопатию при ОПЛ, в частности тромбопластиноподобные вещества [23], гепариноподобные мукополисахариды [22], эластаза [24], урокиназаподобные активаторы плазминогена [25], выделяются из гранул и палочек Ауэра, находящихся в цитоплазме бластных клеток [23]. Кроме того, для ОПЛ характерен приобретенный дефицит ингибиторов фибринолиза, который возникает вследствие прямого действия на $\alpha 2$ -антиплазмин эластазы, выделяющийся из опухолевых клеток [23]. Дефицит антиплазминов и выброс урокиназаподобных активаторов

плазминогена резко повышают фибринолитическую активность крови. Флюоресцентным методом было доказано, что опухолевые клетки с транслокацией t(15;17), характерной для ОПЛ, экспрессируют на своей поверхности большее количество рецепторов аннексина II, чем бластные клетки других вариантов ОЛ (средняя интенсивность флюоресценции составила 6,9 и 2,9 соответственно; $p < 0,01$). Стимулируя образование на клеточной поверхности тканевого активатора плазминогена, это усиливает продукцию плазмина и дополнительно активировывает фибринолиз [26].

Существуют различные подходы к измерению фибринолиза [27]. Физиологический фибринолиз в крови развивается медленно. Для его инициации в лабораторных исследованиях в плазму может быть добавлен тканевой или урокиназный активатор плазминогена. Фибринолиз можно измерить путем определения времени растворения эуглобулинового сгустка плазмы, которое зависит от состояния эуглобулиновой фракции плазмы. В норме эуглобулиновая фракция плазмы содержит около 25 % фибриногена, плазминоген, плазмин, активатор плазминогена, протромбин и другие факторы свертывающей системы крови, при этом она лишена антиплазминов. Время эуглобулинового лизиса зависит от содержания в крови фибриногена, плазмина и активаторов плазминогена. Измерение D-димера для оценки фибринолиза не отражает его активацию. D-димер является продуктом распада фибрина. Это небольшой фрагмент белка, присутствующий в крови после разрушения тромба. Он называется димером, т. к. содержит два соединяющихся D-фрагмента белка фибриногена [28].

Избыточный фибринолиз у пациентов с ОПЛ усугубляет геморрагический синдром. Гиперфибринолиз можно диагностировать с помощью ТЭГ и/или РОТЭМ. Имеются сообщения о выявлении с их помощью гиперфибринолиза при массивной травме, трансплантации печени [18, 29–31]. В литературе нет исследований, посвященных изучению нарушений гемостаза с помощью ТЭГ или РОТЭМ у пациентов с ОПЛ. В настоящей работе у пациентов с ОЛ гиперфибринолиз был выявлен только с помощью РОТЭМ и ни разу с помощью ТЭГ. Гиперфибринолиз был выявлен у 8 % пациентов с ОЛЛ, у 4,3 % — с ОМЛ и у 54 % — с ОПЛ. Выявление гиперфибринолиза можно рассматривать как показание к назначению при гипофибриногемии не только криопреципитата, но и транексамовой кислоты. Терапия транексамовой кислотой позволяет устранить гиперфибринолиз, т. е. остановить распад фибриногена, и, следовательно, уменьшить количество трансфузий криопреципитата.

Y. Lou и соавт. [32] с помощью ROC-анализа показали, что концентрация фибриногена до 1,71 г/л может быть косвенным признаком ОПЛ (AUC = 0,983; чувствительность 96,4 %, специфичность 94,4 %). Исследователи также показали, что разница AUC между фибриногеном и D-димером была статистически значимой ($p < 0,001$) в группах пациентов с ОПЛ и ОМЛ/ОЛЛ. Другие исследуемые маркеры коагуляции в группах не различались. В проведенной работе точками отсечения, отличающими ОПЛ от других вариантов ОЛ, оказались концентрация фибриногена менее

Таблица 5. Параметры РОТЭМ у пациентов с острыми лейкозами

Параметр РОТЭМ	Диагноз	Медиана (95% ДИ)	p
CT _{ЭКТЕМ} , с	ОЛЛ	84 (77–97)	< 0,0001
	ОМЛ	83 (74–88)	
	ОПЛ	183,5 (128,0–285,0)	
CFT _{ЭКТЕМ} , с	ОЛЛ	104 (89–150)	0,0018
	ОМЛ	109,5 (92,0–134,0)	
	ОПЛ	309 (212–493)	
Угол α _{ЭКТЕМ} , градусы	ОЛЛ	75 (69–75)	< 0,0001
	ОМЛ	74,5 (71,0–77,0)	
	ОПЛ	34 (27–48)	
MCF _{ЭКТЕМ} , мм	ОЛЛ	51 (46–59)	< 0,0001
	ОМЛ	52 (49–56)	
	ОПЛ	30,5 (17,0–40,0)	
ML _{ЭКТЕМ} , %	ОЛЛ	7 (5–12)	0,110
	ОМЛ	8 (6–12)	
	ОПЛ	4 (1–10)	
MCF _{ФИБТЕМ} , мм	ОЛЛ	19 (13–27)	< 0,0001
	ОМЛ	22,5 (19,0–27,0)	
	ОПЛ	5 (2–12)	

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; CFT — время формирования сгустка; CT — время от начала измерения до начала образования сгустка; ЭКТЕМ — внешний путь свертывания; ФИБТЕМ — контроль полимеризации фибрина; MCF — максимальная плотность сгустка; ML — максимальный лизис сгустка; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз.

Таблица 6. Параметры ТГТ у пациентов с острыми лейкозами

Параметр ТГТ	Диагноз	Медиана (95% ДИ)	p
tLag, мин	ОЛЛ	3,3 (3,0–3,7)	0,037
	ОМЛ	3,7 (3,2–4,0)	
	ОПЛ	4,4 (3,5–5,1)	
tPeak, мин	ОЛЛ	8,85 (7,3–9,7)	0,110
	ОМЛ	9,4 (8,1–11,0)	
	ОПЛ	10,5 (9,3–12,1)	
Peak, нмоль/л	ОЛЛ	131,75 (108,3–178,4)	0,600
	ОМЛ	140,0 (106,8–175,4)	
	ОПЛ	109,7 (69,4–177,0)	
AUC, нмоль/мин	ОЛЛ	1419,15 (1225,2–1757,6)	0,370
	ОМЛ	1441,3 (1219,8–1646,3)	
	ОПЛ	1236,1 (902,4–1569,5)	

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; AUC — площадь под кривой генерации тромбина; Peak — наибольшая концентрация тромбина; tLag — время инициации свертывания; tPeak — скорость генерации тромбина; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз; ТГТ — тест генерации тромбина.

1,75 г/л (чувствительность 83,3 %, специфичность 83,13 %), концентрация D-димера более 2686 мкг/л (чувствительность 72,73 %, специфичность 64,79 %), MCF_{ФИБТЕМ} < 12,5 мм (чувствительность 80 %, специфичность 80 %), MA_{FF} < 9,7 мм (чувствительность 86,96 %, специфичность 90,12 %).

Лечение полностью транс-ретиноевой кислотой и триоксидом мышьяка снижает экспрессию аннексина II, что объясняет быстрое разрешение коагулопатии у пациентов с ОПЛ [26, 31]. Немедленное применение полностью транс-ретиноевой кислоты

при постановке диагноза ОПЛ позволяет уменьшить частоту развития фатальных осложнений [32].

Помимо нарушений плазменного гемостаза геморрагический синдром у пациентов с ОЛ обусловлен тромбоцитопенией. В исследовании, включавшем 279 пациентов с впервые диагностированным ОПЛ, при проведении индукции ремиссии тяжелые кровотечения возникли у 18 (6,5 %) пациентов, в т. ч. у 12 из них внутримозговые кровоизлияния, у 4 — легочные кровотечения, у 2 — сочетание внутримозговых кровоизлияний и легочных кровотечений. 9 из 18 больных умерли вследствие геморрагического синдрома. Все пациенты получали массивную заместительную гемокомпонентную терапию для достижения целевого количества тромбоцитов крови более $30 \times 10^9/\text{л}$ и концентрации фибриногена в плазме более 1,5 г/л. 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 68,1 % у пациентов без выраженного геморрагического синдрома и 31,1 % у пациентов с геморрагическим синдромом ($p < 0,0001$) [33]. В настоящей работе мы не выявили различий в выраженности тромбоцитопении между пациентами с различными вариантами ОЛ.

При ОЛ тромботические осложнения встречаются реже, чем геморрагические. Их развитию могут способствовать различные факторы. Одним из факторов, повышающих риск тромботических осложнений, является дифференцировочный синдром у пациентов с ОПЛ при терапии полностью транс-ретиноевой кислотой и/или триоксидом мышьяка [10, 34, 35]. В одном из исследований авторы отметили, что у 3 из 8 пациентов с ОПЛ были катетер-ассоциированные тромбозы при проведении индукционной терапии, но не в дебюте заболевания [35].

Другим фактором риска тромботических осложнений является гиперлейкоцитоз. При гиперлейкоцитозе ОЛ нередко протекает со специфическими осложнениями: лейкостазами, синдромом лизиса опухоли, ДВС-синдромом [13]. При гиперлейкоцитозе возникает механическая обструкция сосудов вследствие адгезии бластных клеток к эндотелию, которая происходит двумя путями: из-за индукции экспрессии рецепторов адгезии эндотелиальных клеток, включая Е-селектин, Р-селектин, молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1), а также из-за собственной адгезии вследствие секреции фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β к неактивированному сосудистому эндотелию. Нарушение целостности сосудистого эндотелия увеличивает его прокоагулянтную активность, что служит дополнительным фактором тромбообразования [13]. В наших наблюдениях гиперлейкоцитоз был связан с тромбозами только у 4 (3,7 %) из 107 пациентов с впервые диагностированным ОЛ. Нам не удалось статистически доказать, что гиперлейкоцитоз является фактором риска развития тромбозов в дебюте ОЛ. Возможно, это обусловлено недостаточно большой выборкой больных и редкостью тромботических осложнений в дебюте ОЛ.

Таким образом, раннее выявление и диагностика причин нарушения гемостаза определяют не только тактику лечения, но и исход заболевания. Наряду с

традиционными клоттинговыми тестами в диагностике причин нарушений гемостаза при ОЛ помощь оказывают интегральные тесты ТЭГ и/или РОТЭМ. Выявление у пациентов с ОЛ в дебюте заболевания гипофибриногенемии (фибриноген $< 1,75$ г/л) и плазменной концентрации D-димера более 2686 мкг/л с большой долей вероятности свидетельствует о наличии у них ОПЛ. При ОПЛ одной из причин геморрагического синдрома был гиперфибринолиз, который выявлен у 54 % больных. В то же время гиперфибринолиз не является патогномичным только для ОПЛ, в 8 % случаев он встречался у пациентов с ОЛЛ и в 4 % случаев — с ОМЛ. У 8 % пациентов в дебюте ОЛ отмечаются тромботические осложнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевание ОЛ может манифестировать как с геморрагическими, так и с тромботическими осложнениями. Исследование системы гемостаза с помощью тестов РОТЭМ позволяет устанавливать избыточный фибринолиз на ранних этапах заболевания. Если у пациента в дебюте ОЛ обнаружено низкое содержание фибриногена и фибринолиз не выявляется в тестах EXTEM и INTEM ($ML < 15$ %), то необходимо выполнение дополнительного теста APTEM. При сочетании гипофибриногенемии и $MCF_{APTEM} \geq MCF_{EXTEM}$ следует думать о промиелоцитарном варианте лейкоза. РОТЭМ лучше диагностирует избыточный фибринолиз, чем ТЭГ. Развитию тромботических осложнений способствует полиморфизм генов факторов системы гемостаза.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Г.М. Галстян.

Сбор и обработка данных: О.А. Полеводова, Г.М. Галстян, В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова, Е.Б. Орел.

Предоставление материалов исследования: Г.М. Галстян, М.Ю. Дроков, О.А. Полеводова.

Анализ и интерпретация данных: Г.М. Галстян, М.Ю. Дроков, О.А. Полеводова.

Подготовка рукописи: О.А. Полеводова, Г.М. Галстян, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова.

Окончательное одобрение рукописи: Г.М. Галстян, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. 1008 с.

- [Savchenko VG, ed. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevaniy sistemy krovi.* (Diagnostic algorithms and treatment protocols in hematological diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. 1008 p. (In Russ)]
2. Rea B, Frank D. An uncommon manifestation of acute leukemia. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(1):240–2. doi: 10.1016/j.gie.2016.12.010.
 3. Gallo G, Bigliardi S, Cesinaro A. A case of extramedullary hematopoiesis presenting as hemorrhagic panniculitis and evolving in acute myeloid leukemia. *J Cutan Pathol.* 2019;46(10):775–7. doi: 10.1111/cup.13498.
 4. Lieberman F, Villgran V, Normolle D, et al. Intracranial Hemorrhage in Patients Newly Diagnosed with Acute Myeloid Leukemia and Hyperleukocytosis. *Acta Haematol.* 2017;138(2):116–8. doi: 10.1159/000478690.
 5. Галстян Г.М., Кречетова А.В., Троицкая В.В. и др. Высокодозная терапия концентратом антигемобина III больных септическим шоком в состоянии агранулоцитоза. *Анестезиология и реаниматология.* 2014;59(4):39–45. [Galstyan GM, Krechetova AV, Troitskaya VV, et al. High-dose therapy with antithrombin III in agranulocytosis patients with septic shock. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2014;59(4):39–45. (In Russ)]
 6. Mitrovic M, Suvajdzic N, Bogdanovic A, et al. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation >6: a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol.* 2013;30(1):478. doi: 10.1007/s12032-013-0478-y.
 7. Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. *Blood Cancer J.* 2015;5(4):e304. doi: 10.1038/bcj.2015.25.
 8. Di Bona E, Avvisati G, Castaman G, et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2000;108(4):689–95. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.01936.x.
 9. Breccia M, Latagliata R, Cannella L, et al. Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyelocytic leukemia: association with high WBC count, late diagnosis and delayed treatment initiation. *Haematologica.* 2010;95(5):853–4. doi: 10.3324/haematol.2009.017962.
 10. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood.* 2008;111(7):3395–402. doi: 10.1182/blood-2007-07-100669.
 11. Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А. и др. Технологии POINT OF CARE в клинике неотложных состояний. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2013;7:5–10. [Dement'eva II, Morozov YuA, Charnaya MA, et al. POINT OF CARE technologies under clinic emergency conditions. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013;7:5–10. (In Russ)]
 12. Lang T, Bauters A, Braun SL, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinol.* 2005;16(4):301–10. doi: 10.1097/01.mbc.0000169225.31173.19.
 13. Rollig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;125(21):3246–52. doi: 10.1182/blood-2014-10-551507.
 14. Schochl H, Frietsch T, Pavelka M, et al. Hyperfibrinolysis After Major Trauma: Differential Diagnosis of Lysis Patterns and Prognostic Value of Thrombelastometry. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2009;67(1):125–31. doi: 10.1097/TA.0b013e31818b2483.
 15. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008. С. 103–13. [Barkagan ZS, Momot AP. *Diagnostika i kontroliruemyaya terapiya narushenii gemostaza.* (Diagnosis and monitor therapy of hemostasis disorders.) Moscow: N'yudiamed Publ.; 2008. pp. 103–13. (In Russ)]
 16. Буланов А.Ю., Яцков К.В., Буланова Е.Л. и др. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген. *Вестник интенсивной терапии.* 2017;1:5–11. [Bulanov AYu, Yatskov KV, Bulanova EL, et al. Thromboelastography: the clinical significance of the functional fibrinogen test. *Vestnik intensivnoi terapii.* 2017;1:5–11. (In Russ)]
 17. Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, et al. Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(6):961–7. doi: 10.1097/TA.0b013e3182aa9c9f.
 18. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB. Management of Trauma-Induced Coagulopathy with Thrombelastography. *Crit Care Clin.* 2017;33(1):119–34. doi: 10.1016/j.ccc.2016.09.002.
 19. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, et al. Calibrated Automated Thrombin Generation Measurement in Clotting Plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(1):4–15. doi: 10.1159/000071636.
 20. McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ, et al. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: The SPRINT trial. *Blood.* 2004;104(5):1534–41. doi: 10.1182/blood-2003-12-4443.
 21. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого промиелоцитарного лейкоза у взрослых. Национальное гематологическое общество. 2014. (электронный документ) Доступно по: <https://docplayer.ru/50397388-Klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-ostrogo-promielocitarnogo-leykoza-u-vzroslykh.html>. Ссылка активна на 5.02.2021. [Savchenko VG, Parovichnikova EN, Sokolov AN, et al. Clinical guidelines on diagnosis and treatment of adult acute promyelocytic leukemia. National Society of Hematology. 2014 [Internet] Available from: <https://docplayer.ru/50397388-Klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-ostrogo-promielocitarnogo-leykoza-u-vzroslykh.html>. (accessed 5.02.2021) (In Russ)]
 22. Воробьев А.И., Бронштейн М.И., Баранов А.Е. О промиелоцитарном варианте острого лейкоза. *Вестник АМН СССР.* 1968;4:36–45. [Vorob'ev AI, Bronshteyn MI, Baranov AE. On promyelocytic variant of acute leukemia. *Vestnik AMN SSSR.* 1968;4:36–45. (In Russ)]
 23. Avvisati G, ten Cate JW, Sturk A, et al. Acquired alpha-2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1988;70(1):43–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1988.tb02432.x.
 24. Wijermans PW, Rebel VI, Ossenkoppele GJ, et al. Combined procoagulant activity and proteolytic activity of acute promyelocytic leukemic cells: reversal of the bleeding disorder by cell differentiation. *Blood.* 1989;73(3):800–5. doi: 10.1182/blood.V73.3.800.bloodjournal733800.
 25. Wada K, Takahashi H, Hanano M, et al. Plasma urokinase-type plasminogen activator in patients with leukemias. *Leuk Lymphoma.* 1994;15(5–6):499–502. doi: 10.3109/10428199409049754.
 26. Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, et al. Annexin II and Bleeding in Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 1999;340(13):994–1004. doi: 10.1056/NEJM199904013401303.
 27. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):652–62. doi: 10.1111/jth.13957.
 28. Negrier C, Ninet J, Bordet J, et al. Use of calibrated automated thrombinography ± thrombomodulin to recognise the prothrombotic phenotype. *Thromb Haemost.* 2017;96(5):562–7. doi: 10.1160/th06-03-0179.
 29. Abuelkasem E, Lu S, Tanaka K, et al. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2016;116(4):507–12. doi: 10.1093/bja/aew023.
 30. da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21(1):29. doi: 10.1186/1757-7241-21-29.
 31. Moore HB, Moore EE, Liras IN, et al. Acute Fibrinolysis Shutdown after Injury Occurs Frequently and Increases Mortality: A Multicenter Evaluation of 2,540 Severely Injured Patients. *J Am Coll Surg.* 2016;222(4):347–55. doi: 10.1016/J.JAMCOLLSURG.2016.01.006.
 32. Lou Y, Suo S, Tong H, et al. Hypofibrinogenemia as a clue in the presumptive diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res.* 2016;50:11–6. doi: 10.1016/j.leukres.2016.09.006.
 33. Zhang X, Hu Y, Bao L, et al. Arsenic trioxide downregulates the expression of annexin II in bone marrow cells from patients with acute myelogenous leukemia. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(17):1969–73. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.17.002.
 34. Stein EM, Tallman MS. Provocative pearls in diagnosing and treating acute promyelocytic leukemia. *Oncology (Williston Park).* 2012;26(7):636–41.
 35. Yanada M, Matsushita T, Asou N, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol.* 2007;78(3):213–9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00803.x.
 36. Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2012;87(6):596–603. doi: 10.1002/ajh.23158.
 37. Grisarius S, Spectre G, Kalish Y, et al. Increased risk of central venous catheter-associated thrombosis in acute promyelocytic leukemia: a single-institution experience. 2013;90(5):397–403. doi: 10.1111/ejh.12087.