

# ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ГЕМОСТАЗА

## HEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA YOUNGER 60 YEARS AND THEIR PREDICTION BY HEMOSTASIS INDICATORS

**V. Semelev**  
**V. Tyrenko**  
**A. Yurkin**  
**L. Tarakanova**  
**V. Nikitin**  
**I. Sukhina**  
**E. Egorova**  
**S. Voloshin**  
**O. Uspenskaya**  
**E. Karyagina**

*Summary.* The highest incidence of hemorrhagic complications in patients with AML younger than 60 years was found during the initial attack of the disease, induction and consolidation cycles, as well as with the recurrence of the disease with a tendency to decrease during the maintenance therapy and the level of the control group during the follow-up. At the same time, the highest frequency of hemorrhagic complications of grade III and IV was observed at the stages of the primary attack of the disease, during the induction and consolidation cycles, as well as during the recurrence of the disease. The use of hemostasis indicators in a diagnostic model as a set of linear classification functions makes it possible to single out a risk of developing hemorrhagic complications Grade III and IV complications in AML patients younger than 60 years of age and is a highly sensitive informative method for predicting the development of complications before the next therapeutic stage or at the observation stages.

*Keywords:* acute myeloid leukemia, hemostasis indicators, hemorrhagic complications, 5-years overall survival.

**Семелев Вячеслав Николаевич**

К.м.н., доцент, Военно-медицинская академия  
им. С. М. Кирова  
vsemelev@yandex.ru

**Тыренко Вадим Витальевич**

Д.м.н., начальник кафедры, Военно-медицинская  
академия им. С. М. Кирова  
vadim\_tyrenko@mail.ru

**Юркин Александр Кимович**

К.м.н., ассистент, Военно-медицинская академия  
им. С. М. Кирова  
carotis1956@mail.ru

**Тараканова Любовь Александровна**

Врач-гематолог, Военно-медицинская академия  
им. С. М. Кирова  
dortmund89@mail.ru

**Никитин Владимир Юрьевич**

Д.м.н., заведующий иммунологической лабораторией,  
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова  
vladimiryn@mail.ru

**Сухина Ирина Александровна**

К.м.н., заведующая лабораторией, Военно-  
медицинская академия им. С. М. Кирова  
kinya2000@mail.ru

**Егорова Елизавета Николаевна**

К.м.н., заведующая лабораторией, Военно-  
медицинская академия им. С. М. Кирова  
egorovaelisaveta@mail.ru

**Волошин Сергей Владимирович**

К.м.н., руководитель клинического отделения,  
Российский научно-исследовательский институт  
гематологии и трансфузиологии  
servolos@gmail.com

**Успенская Ольга Семеновна**

К.м.н., заведующая отделением, Ленинградская  
областная клиническая больница, г. Санкт-Петербург  
o.uspenskaya@mail.ru

**Карягина Елена Викторовна**

Заведующая отделением, Городская больница № 15,  
г. Санкт-Петербург  
rosa07@yandex.ru

*Аннотация.* Наибольшая частота геморрагических осложнений у больных ОМЛ моложе 60 лет обнаружена на этапах первичной атаки заболевания, проведения циклов индукции и консолидации, а также при рецидиве заболевания с тенденцией к снижению на этапах проведения поддерживающей терапии и достижением уровня контрольной группы на этапах наблюдения в ремиссии заболевания. При этом наибольшая частота геморрагических осложнений III и IV степени наблюдалась на этапах первичной атаки

заболевания, проведения циклов индукции и консолидации, а также при рецидиве заболевания. Использование показателей гемостаза в диагностической модели в виде набора линейных классификационных функций позволяет выделить группу риска развития геморрагических осложнений III и IV степени осложнений у больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет и является высокочувствительным инфор-

мативным методом прогнозирования развития осложнений перед началом очередного терапевтического этапа или на этапах наблюдения.

*Ключевые слова:* острый миелоидный лейкоз, показатели гемостаза, геморрагические осложнения, 5-летняя общая выживаемость.

## Введение

**П**роведение противоопухолевой терапии у больных ОМЛ приводит к длительной тромбоцитопении и сопровождается геморрагическими осложнениями. Как правило, присоединение инфекций усугубляют общую картину дисфункции системы гемостаза [1, 11].

Геморрагический синдром (ГС) является одним из основных синдромов у больных ОМЛ, который в зависимости от степени тяжести и в отсутствие своевременной неотложной помощи может привести к летальному исходу [8].

В проведенном E. H. Estey et al. [7] исследовании ГС был прямой причиной смерти у 11% больных, несмотря на использование профилактических переливаний тромбоцитов.

По данным A. M. Stalfelt et al. [9] ГС различной степени выраженности наблюдался у 44% больных ОМЛ с летальным исходом.

В исследовании Г. Н. Мустафиной [2] было показано, что прогностически неблагоприятными факторами возникновения геморрагических осложнений у больных ОМЛ является наличие инфекции, увеличение уровня маркера повреждения эндотелия — антигена фактора Виллебранда (ФВ - Ag) и активности фактора VIII, снижение активности протеина С, протромбинового индекса, уровня тромбоцитов ниже  $60 \times 10^9/\text{л}$  при повышении антитромбина (АТ) III и уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК).

По данным Н. Н. Переваловой [3] у больных ОМЛ факторами развития тяжёлого ГС являются снижение активности плазминогена менее 76%, повышение плотности фибринового сгустка более 0,55, уровня РФМК в этаноловом тесте, превышающие 2,5 у.е. при тромбоцитопении менее  $35 \times 10^9/\text{л}$ .

Несмотря на то, что геморрагические осложнения являются одной из ведущих причин высокой летальности у больных ОМЛ, вопросы прогнозирования развития данных осложнений на основании комплексного анализа показателей гемостаза на сегодняшний день остаются недостаточно изучены.

## Цель исследования

Проанализировать частоту и структуру геморрагических осложнений у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапах верификации заболевания, терапии (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения. Определить наиболее информативные показатели гемостаза для прогнозирования развития геморрагических осложнений III и IV степени у больных ОМЛ моложе 60 лет.

## Материалы и методы

В исследование, состоящее из ретроспективного и проспективного анализа, было включено 216 больных с диагнозом ОМЛ моложе 60 лет. Ретроспективный анализ включал 80 больных ОМЛ наблюдавшихся с 2005 по 2009 г., а проспективный — 136 больных ОМЛ наблюдавшихся с 2010 по 2017 г.

Диагноз ОМЛ устанавливался в соответствии с критериями классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [6, 10].

Всем больным проводилась противоопухолевая терапия в стандартном режиме дозирования, включающая 1–2 цикла индукции, 2–3 цикла высокодозной консолидации. В качестве индукционного цикла использовали стандартный цикл по программе «7 + 3». Консолидация ремиссии проводилась циклами, содержащими цитарабин в «высоких» дозах ( $2\text{--}3 \text{ г/м}^2$ ). При рецидиве использовали программы химиотерапии (ХТ) включающие цитарабин в «высоких» дозах, а также препараты, которые раньше не были включены в проводимую терапию. Поддерживающая терапия (ПТ) проводилась в варианте 6 циклов по протоколу «5 + 5» с интервалом между циклами 28 дней [4].

Геморрагический синдром подразделялся на четыре степени тяжести, которая оценивалась по шкале кровотечений разработанной ВОЗ (World Health Organization bleeding scale).

Для больных были определены следующие временные интервалы проведения исследований показателей гемостаза: перед началом 1-го цикла индукции — подгруппа

Таблица 1. Клинические проявления нарушений в системе гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапах программной ХТ и наблюдения

		ГК (n = 100)		А/И-1 (n = 216)		И-2 (n = 200)		К (n = 177)		ПТ (n = 130)		Н (n = 84)		Р (n = 56)	
		1		2		3		4		5		6		7	
		%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Степень тяжести геморрагического синдрома	I	4,0	4	22,7	49	22,0	44	22,4	41	14,6	19	4,8	4	23,2	13
	II	1,0	1	11,6	25	8,0	16	11,5	21	7,7	10	1,2	1	10,7	6
	III	-	-	8,8	19	8,0	16	4,9	9	0,8	1	-	-	8,9	5
	IV	-	-	2,8	6	2,0	4	1,6	3	-	-	-	-	1,8	1
Всего		5,0	5	45,8	99	40,0	80	40,4	74	23,1	30	6,0	5	44,6	25
p < 0,001 (1–2; 1–3; 1–4; 1–5; 1–7; 2–5; 2–6; 3–6; 4–5; 4–6; 5–6; 6–7)															
p < 0,01 (3–5; 5–7)															
p — для $\chi^2$ с поправкой Йетса на непрерывность															

А/И-1; перед началом 2-го цикла индукции — подгруппа И-2; перед началом цикла консолидации (однократно на выбор исследователя) — подгруппа К; перед началом цикла поддерживающей терапии (однократно на выбор исследователя) — подгруппа ПТ; на этапе наблюдения (однократно на выбор исследователя) — подгруппа Н; при рецидиве перед началом цикла терапии — подгруппа Р.

Исследование рецепторов GP IIb/IIIa и CD62P на поверхности тромбоцитов выполняли на проточном цитофлуориметре «Cytomics FC500» (Beckman Coulter, США) с применением 4-цветной комбинации моноклональных антител CD61-FITC/CD62P-PE/CD41-PC5/CD45-PC7 той же фирмы. Оценку количества GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов осуществляли по показателю средней интенсивности флуоресценции (MFI) до и после индукции 10 мкм АДФ (Sigma-Aldrich, США). Экспрессия CD62P на поверхности тромбоцитов определялась как доля клеток, меченых CD62P-PE, до и после индукции 10 мкм АДФ [5].

Функциональная активность тромбоцитов исследовалась на оптическом агрегометре AggRam (Helena BioSciences Europe, Великобритания) с помощью индукторов агрегации: АДФ (10 мкм/мл), коллаген (10 мкг/мл), ристоцетин (15 мг/мл).

Стандартными, лабораторными методами исследовались активность протромбина по Квику, активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АПТВ), тромбиновое время (ТВ), антитромбин III (АТ III), активность протеина С, активность протеина S, активность пламиногена, концентрация фибриногена, концентрация d-димера, активность фактора VIII, концентрации антигена фактора Виллебранда.

Группа контроля (ГК), была сформирована при профилактических осмотрах на базе поликлиники Воен-

но-медицинской академии им. С.М. Кирова и включала 100 человек моложе 60 лет.

Для определения наиболее значимых показателей иммунитета использовался дискриминантный анализ Фишера с использованием пошагового метода. Количество заданных шагов соответствовало количеству исследуемых показателей гемостаза. Оценка значимости частот распределения изучаемых признаков в группах проводилась с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

### Результаты и их обсуждение

У больных ОМЛ моложе 60 лет наибольшая частота геморрагических осложнений, обнаружена на этапах первичной атаки заболевания (45,8%), проведения циклов индукции (40%) и консолидации (40,4%), а также при рецидиве заболевания (44,6%) с тенденцией к снижению на этапах проведения ПТ (23,1%) и достижением уровня ГК (5,0%) на этапах наблюдения больных с ремиссией заболевания (6,0%). При этом частота геморрагических осложнений на этих этапах первичной атаки заболевания, проведения циклов индукции и консолидации, статистически значимо превышала частоту геморрагических осложнений на этапах проведения ПТ и наблюдения, а также в ГК (p < 0,05).

Наибольшая частота ГС III и IV ст. наблюдалась на этапах первичной атаки заболевания (8,8% и 2,8%), проведения циклов индукции (8,0% и 2,0%) и консолидации (4,9% и 1,6%), а также при рецидиве заболевания (8,9% и 1,8%) (табл. 1).

С целью определения наиболее информативных показателей системы гемостаза, которые можно использовать для прогноза развития геморрагических осложнений у больных ОМЛ моложе 60 лет и разработки

Таблица 2. Результаты дискриминантного анализа показателей гемостаза модели «ГС III–IV ст.— без ГС III–IV ст.» у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатели	Частная $\lambda$	F-критерий Фишера	p-критерий
GP IIb/IIIa-АДФ (+), MFI	0,342416	82,3166	< 0,001
Антиген ФВ,%	0,391327	79,3276	< 0,001
CD62P-АДФ (+),%	0,402646	77,6752	< 0,001
Ристоцетин Мах,%	0,43567	63,9163	< 0,001
Количество тромбоцитов, $10^9$ /л	0,462256	54,4631	< 0,001
Протромбин по Квику,%	0,524535	50,5688	< 0,001

Таблица 3. Характеристика ЛКФ показателей гемостаза модели «ГС III–IV ст.— без ГС III–IV ст.» у больных ОМЛ моложе 60 лет

Переменные	Код переменной	ЛКФ	
		ЛКФ (ГС III–IV ст.)	ЛКФ (без ГС III–IV ст.)
GP IIb/IIIa-АДФ (+), MFI	X1	564,25	453,45
Антиген ФВ,%	X2	234,67	321,64
CD62P-АДФ (+),%	X3	-533,24	-435,12
Ристоцетин Мах,%	X4	-194,66	-133,53
Кол-во тромбоцитов, $10^9$ /л	X5	561,23	419,52
Протромбин по Квику,%	X6	-76,32	53,73
Константа		-965,32	-722,34

алгоритма действия по определению группы риска был проведен линейный дискриминантный анализ Фишера путем вычисления линейных классификационных функций (ЛКФ).

Все больные ОМЛ моложе 60 лет были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили больные, у которых в процессе лечения и обследования был диагностирован ГС III или IV степени — подгруппа «ГС III–IV ст.» (n = 27). Вторую подгруппу составляли больные, у которых в процессе наблюдения не развивался ГС III или IV степени — подгруппа «без ГС III–IV ст.» (n = 29).

При проведении дискриминантного анализа всех исследуемых показателей гемостаза в модели «ГС III–IV ст.— без ГС III–IV ст.» у больных ОМЛ моложе 60 лет было установлено, что наиболее значимыми параметрами дискриминантной модели расположенные в порядке убывания наибольшего вклада являлись: количество рецепторов GP IIb/IIIa после активации АДФ — GP IIb/IIIa-АДФ (+) (MFI); содержание антигена ФВ (%); экспрессия CD62P на тромбоцитах после активации АДФ — CD62P-АДФ (+) (%); степень максимальной ристоцитин-индуцированной агрегации тромбоцитов — ристоцитин Мах (%); количество тромбоцитов ( $10^9$ /л); активность протромбина по Квику (%) (табл. 2).

Значения коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций представлены в таблице 3.

Полученное уравнение ЛКФ для показателей гемостаза модели «ГС III–IV ст.— без ГС III–IV ст.» у больных ОМЛ имело следующий вид:

$$\text{ЛКФ}_{(ГС III-IV ст.)} = -965,32 + 564,25 \times X1 + 234,67 \times X2 - 533,24 \times X3 - 194,66 \times X4 + 561,23 \times X5 - 76,32 \times X6;$$

$$\text{ЛКФ}_{(без ГС III-IV ст.)} = -722,34 + 453,45 \times X1 - 321,64 \times X2 - 435,12 \times X3 - 133,53 \times X4 + 419,52 \times X5 + 53,73 \times X6.$$

При анализе матрицы установлено, что процент правильных классификаций объектов составил 92,3%, что свидетельствовало о хорошей разделительной способности данной модели.

Подставив в каждое уравнение значение кодов переменной, то есть фактические результаты показателей больного, можно рассчитать ЛКФ, после чего больного можно отнести к конкретной группе по наибольшему значению.

Больные ОМЛ моложе 60 лет будут относиться к группе риска развития ГС III–IV ст. при ЛКФ  $(ГС III-IV ст.) > \text{ЛКФ}$

Таблица 4. Характеристика показателей гемостаза, являющихся значимыми параметрами дискриминантной модели «ГС III–IV ст.— без ГС III–IV ст.» у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатели	ГК (n = 10)	Больные с ГС III–IV ст. (n = 27)	Больные без ГС III–IV ст. (n = 29)
	1	2	3
GP IIb/IIIa-АДФ (+), MFI	15,6	10,2	14,7
	9,1  19,2	8,2  12,3	13,1  16,2
	p < 0,001 (1–2; 2–3); p < 0,05 (1–3)		
Антиген ФВ,%	110,0	95,1	114,6
	92,0  120,0	93,4  103,1	106,3  115,1
	p < 0,001 (1–2; 2–3); p < 0,05 (1–3)		
CD62P-АДФ (+),%	66,3	32,4	51,1
	54,3  74,4	31,1  41,1	44,5  61,12
	p < 0,001 (1–2; 2–3); p < 0,01 (1–3);		
Ристоцитин Мах,%	90,3	73,5	91,1
	82,0  95,0	72,1  86,4	88,4  95,4
	p < 0,001 (1–2; 2–3)		
Количество тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	231,8	18,4	34,2
	196,6  288,2	15,68  26,3	22,8  52,2
	p < 0,001 (1–2; 1–3; 2–3)		
Протромбин по Квику,%	95,0	80,2	90,9
	86,0  100,0	73,8  84,1	89,6  96,2
	p < 0,01 (1–2; 2–3); p < 0,05 (1–3)		

(без ГС III–IV ст.) при ЛКФ (ГС III–IV ст.) < ЛКФ (без ГС III–IV ст.) будут относиться к группе больных ОМЛ с низким риском возникновения ГС III–IV ст.

Характеристика показателей гемостаза, являющихся значимыми параметрами дискриминантной модели «ГС III–IV ст.— без ГС III–IV ст.» у больных ОМЛ моложе 60 лет, представлена в таблице 4.

При анализе показателей гемостаза, являющихся значимыми параметрами дискриминантной модели «ГС III–IV ст.— без ГС III–IV ст.» было установлено, что у больных с ГС III–IV ст. по сравнению с больными без ГС III–IV ст. наблюдалось статистически значимое снижение количества рецепторов GP IIb/IIIa после активации АДФ на 30,6% (p < 0,001), содержания антигена ФВ на 17,0% (p < 0,001), экспрессии CD62P на тромбоцитах после активации АДФ на 36,6% (p < 0,001), степени максимальной ристоцитин-индуцированной агрегации тромбоцитов на 19,3% (p < 0,001), снижение количества тромбоцитов на 43,8% (p < 0,001) и протромбина по Квику на 11,8% (p < 0,001) (табл. 4).

В то же время у больных ОМЛ моложе 60 лет с ГС III–IV ст. по сравнению с ГК наблюдалось статистически значимое снижение количества рецепторов GP IIb/IIIa после активации АДФ на 34,6% (p < 0,001), содержания антигена ФВ на 13,5% (p < 0,001), экспрессии CD62P на тромбоцитах после активации АДФ на 51,1% (p < 0,001), степени максимальной ристоцитин-индуцированной агрегации тромбоцитов на 18,6% (p < 0,001), снижение количества тромбоцитов на 92,0% (p < 0,001) и протромбина по Квику на 15,6% (p < 0,01) (табл. 4).

На основании расчета ЛКФ по результатам значений наиболее информативных показателей гемостаза, определенных в результате дискриминантного анализа, предложен способ прогнозирования развития ГС III–IV ст. у больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет перед началом очередного этапа терапии или на этапах наблюдения. Данный способ был апробирован на 64 больных ОМЛ того же возраста.

Результаты классификации исходов по признаку «ГС III–IV ст.— без ГС III–IV ст.», сформированные в зависимо-

Таблица 5. Классификация больных ОМЛ моложе 60 лет по признаку «ГС III–IV ст.— без ГС III–IV ст.» в зависимости от расчета ЛКФ и результатов исхода после завершения наблюдения

Подгруппы после завершения наблюдения	Подгруппы, сформированные на основании расчета ЛКФ до начала наблюдения		Всего абс.
	отнесены к подгруппе «ГС III–IV ст.»	отнесены к подгруппе «без ГС III–IV ст.»	
Есть ГС III–IV ст.	23	5	28
Без ГС III–IV ст.	6	30	36
Всего:	29	35	64

сти от расчета ЛКФ по данным обучающей выборки и их сравнение с классификацией, наблюдавшейся в опытной группе после завершения наблюдения представлены в таблице 5.

Из таблицы следует, что в подгруппе больных ОМЛ, с ГС III–IV ст., предлагаемая модель обеспечивает совпадение прогнозируемого исхода с реальным результатом в 82,1% случаев (совпадение частоты возникновения ГС III–IV ст. у 23 из 28 больных), а в подгруппе больных, у которых не наблюдалось развитие ГС III–IV ст., совпадение прогнозируемого исхода с реальными результатами составило 83,3% (совпадение результатов у 30 из 36 больных).

Из полученных данных следует, что полученные математические модели прогноза ГС III–IV ст. у больных ОМЛ обладают достаточной чувствительностью (82,1%), специфичностью (83,3%) и диагностической эффективностью (82,8%) с допустимой долей ложноотрицательных (17,9%) и ложноположительных ответов (16,7%).

Таким образом больные ОМЛ моложе 60 лет, у которых наблюдалось уменьшение на тромбоцитах количества рецепторов GP IIb/IIIa после активации АДФ, снижение содержания антигена ФВ, снижение экспрессии CD62P на тромбоцитах после активации АДФ, снижение степени максимальной ристоцитин-индуцированной агрегации тромбоцитов, уменьшение количества тромбоцитов и снижение активности протромбина по Квику относятся к группе риска развития ГС III–IV ст. Применение в диагностической модели указанных показателей гемостаза в виде набора ЛКФ позволяет определить группу риска развития ГС III–IV ст. у больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет и является высокочувствительным информативным способом прогнозирования развития этих осложнений перед началом очередного этапа терапии или на этапах наблюдения.

## ВЫВОДЫ

1. Частота и степень тяжести геморрагических осложнений у больных ОМЛ моложе 60 лет напрямую зависят от периода течения ОМЛ и вида проводимой терапии. При этом наибольшая частота геморрагических осложнений обнаружена на этапах первичной атаки заболевания, проведения циклов индукции и консолидации, а также при рецидиве заболевания с тенденцией к снижению на этапах проведения ПТ и достижением уровня ГК на этапах наблюдения. При этом наибольшая частота ГС III и IV ст. наблюдалась на этапах первичной атаки заболевания, проведения циклов индукции и консолидации, а также при рецидиве заболевания.

2. Прогностическими факторами развития ГС III–IV ст. у больных ОМЛ моложе 60 лет, полученные в ходе дискриминантного анализа, являются уменьшение на тромбоцитах количества рецепторов GP IIb/IIIa после активации АДФ, снижение содержания антигена ФВ, снижение экспрессии CD62P на тромбоцитах после активации АДФ, снижение степени максимальной ристоцитин-индуцированной агрегации тромбоцитов, уменьшение количества тромбоцитов и снижение активности протромбина по Квику.

3. Применение показателей гемостаза в диагностической модели в виде набора ЛКФ позволяет определить группу риска развития ГС III–IV ст. у больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет и является высокочувствительным информативным способом прогнозирования развития этих осложнений перед началом очередного этапа терапии или на этапах наблюдения.

4. Результаты исследования могут послужить основой для разработки профилактических мероприятий и коррекции терапевтической тактики у больных ОМЛ моложе 60 лет направленных на снижение геморрагических осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев, С. А. Протокол диагностики и лечения острого ДВС-синдрома Текст. / С. А. Васильев, А. И. Воробьев, В. М. Городецкий // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1999. — № 3. — С. 40–43.
2. Мустафина, Г. Н. Состояние эндотелия и гемостаз у больных острым миелобластным лейкозом при проведении химиотерапии и инфекционных осложнениях: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.29 / Мустафина Гульзада Нургаязовна. — СПб; 2009—132с.
3. Перевалова, Н. Н. Нарушения коагуляционного гемостаза у больных острым миелобластным лейкозом в процессе полихимиотерапии и при инфекционно-септических осложнениях: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.29/ Перевалова Наталья Николаевна. — СПб., 2005.
4. Савченко, В. Г. Программное лечение заболеваний системы крови / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2012. — С. 289–342.
5. Сироткина, О. В. Иммунологические методы в оценке функциональной активности тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О. В. Сироткина, Н. А. Боганькова, А. Б. Ласковец и соавт. // Медицинская иммунология. — 2010. — Том. 12, № 3. — С. 213–218.
6. Arber, D. A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D. A. Arber [et al.] // Blood. — 2016. — Vol. 127, № 20. — P. 2391–2405.
7. Estey, E. H. Causes of initial remission induction failure in acute myelogenous leukemia / E. H. Estey, M. J. Keating, K. B. Mccredie et al. // Blood. — 1982. — Vol. 60, № 2. — P. 309–315.
8. Leino, E. B. Prediction of haemorrhage in the early stage of acute myeloid leukaemia by flow cytometric analysis of platelet function / E. B. Leino, M. H. Hoffmann, E. Kjaersgaard et al. // Br. J. Haematol. — 2005. — Vol. 128, № 4. — P. 526–32.
9. Stafelt, A. M. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML) – a study on bleeding, infection and pain / A. M. Stafelt, H. Brodin, S. Pettersson, A. Eklof // Leukemia Research. — Vol. 27, № 6. — P. 481–488.
10. Vardiman, J. W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J. W. Vardiman [et al.] // Blood. — 2009. — Vol. 114, № 5. — P. 937–951.
11. Vu, K. A retrospective study of venous thromboembolism in acute leukemia patients treated at the University of Texas MD Anderson Cancer Center / K. Vu, N. V. Luong, J. Hubbard et al. // Cancer Med. — 2015. — Vol. 4, № 1. — P. 27–35.

© Семелев Вячеслав Николаевич (vsemelev@yandex.ru), Тыренко Вадим Витальевич (vadim\_tyrenko@mail.ru),  
 Юркин Александр Кимович (carotis1956@mail.ru), Тараканова Любовь Александровна (dortmund89@mail.ru),  
 Никитин Владимир Юрьевич (vladimiryn@mail.ru), Сухина Ирина Александровна (kinya2000@mail.ru),  
 Егорова Елизавета Николаевна (egorovaelisaveta@mail.ru), Волошин Сергей Владимирович (servolos@gmail.com),  
 Успенская Ольга Семеновна (o.uspenskaaya@mail.ru), Карягина Елена Викторовна (rosa07@yandex.ru).  
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова