

# Применение концентрата протеина С у детей с приобретенным его дефицитом

Ю.А. Шифрин, П.А. Жарков, Е.Д. Пашанов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В мировой практике накоплен опыт применения концентрата протеина С, но сведения о применении данного препарата у больных, страдающих от онкогематологических заболеваний, у больных с первичными иммунодефицитами весьма ограничены. Цель исследования: изучение эффективности применения концентрата протеина С у педиатрических пациентов онкологического, гематологического, иммунологического профилей с приобретенной недостаточностью данного фактора. Проанализированы данные историй болезни 12 пациентов, находившихся на стационарном лечении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 01.01.2012 по 31.12.2018 и получавших терапию концентратом протеина С. В зависимости от наличия или отсутствия тромбозов пациенты были разделены на две группы – в каждой по 6 пациентов. В обеих группах изучали эффективность лечения при однократной и суточной дозах введенного препарата в зависимости от количества введений в сутки, длительности терапии, определяли процент активности протеина С. Медиана разовой дозы концентрата была ниже в группе пациентов с тромбозами – 20 МЕ/кг; у пациентов без тромбозов – 71,4 МЕ/кг ( $p < 0,0001$ ), при этом различия в эффективности лечения не было ( $p = 0,45$ ). При сравнении введенной дозы препарата у детей с неразрешившимся и разрешившимся тромбозами выявлено, что медиана разовой дозы у пациентов с неэффективным лечением была ниже по сравнению с теми, у кого терапия была эффективна, – 8,78 и 71,4 МЕ/кг соответственно ( $p < 0,0001$ ). Медиана суточной дозы также была ниже в группе с неэффективным лечением – 20 и 71,4 МЕ/кг соответственно ( $p < 0,005$ ). Применение концентрата протеина С у детей с приобретенным его дефицитом с целью антитромботической профилактики может быть потенциально эффективным, особенно если у пациента на момент введения уже есть тромбоз. Эффективность такой профилактики может зависеть от дозы вводимого концентрата. Для определения адекватной дозы и режима введения препарата у детей требуется проведение проспективных исследований. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

**Ключевые слова:** тромбоз, дети, терапия, протеин С, гематология, онкология, иммунология, антитромботическая терапия

Шифрин Ю.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 59–65.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-59-65

## Experience of protein C administration in children with acquired deficiency

I.A. Shifrin, P.V. Zharkov, E.D. Pashanov

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

There is increasing experience of protein C concentrate administration in world practice, but despite that, information of this drug administration in patients with oncohematological diseases and primary immunodeficiency syndromes is lacking. Objective: to study the effectiveness of protein C concentrate administration in pediatric patients with acquired protein C deficiency during the treatment of oncological, hematological or immunological diseases. Medical charts of 12 patients who received inpatient treatment and protein C concentrate administration in the Dmitry Rogachev National Clinical Research Center from 01/01/2012–12/31/18 were analyzed. Depending on the presence or absence of thrombosis, the patients were divided into two groups. Single and daily doses, the number of injections per day, the duration of therapy and the percentage of activity of protein C activity were studied in both groups. Both groups included 6 patients, median of a single administered dose of protein C was lower in the group of patients with thrombosis than in patients without them (20 and 71.4 IU/kg,  $p < 0.0001$ ), while there were obtained no differences between treatment efficacy ( $p = 0.45$ ). When comparing the administered dose of the drug in children with unresolved and resolved thrombosis, it was found that the median single dose in patients with ineffective treatment was lower than in those who had effective treatment (8.78 and 71.4 IU/kg, respectively,  $p < 0.0001$ ); the median daily dose was also lower in the group with ineffective treatment (20 and 71.4 IU/kg, respectively,  $p < 0.005$ ). Protein C administration in children with acquired deficiency for the purpose of antithrombotic prophylaxis can be potentially effective, especially in those patients who already have a thrombosis at the moment of administration. The effectiveness of such prophylaxis may depend on the dose of the injected concentrate. To determine the appropriate dose and mode of administration of the drug in children a prospective study is required. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology.

**Key words:** thrombosis, children, therapy, protein C, hematology, oncology, immunology, antithrombotic therapy

Shifrin I.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 59–65.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-59-65

### Контактная информация:

Шифрин Юрий Александрович,  
врач-клинический фармаколог,  
НМИЦ детской гематологии, онкологии  
и иммунологии им. Дмитрия  
Рогачева Минздрава России.  
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: doc.shifrin@gmail.com

© 2019 by NMRC PHOI

### Correspondence:

Iurii A. Shifrin, clinical pharmacist,  
Dmitriy Rogachev National Medical  
Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology, Immunology  
Ministry of Healthcare of Russian  
Federation.  
Address: Russia 117997, Moscow,  
Samory Mashela st., 1  
E-mail: doc.shifrin@gmail.com

В мировой практике накоплен определенный опыт применения концентрата протеина С (РС) [1–8]. Официальные показания к его применению – молниеносная пурпура и кумарин-индуцированный некроз кожи у пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С [9]. Кроме того, показано кратковременное назначение препарата с профилактической целью больным с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С в следующих случаях: при неизбежности хирургического или инвазивного вмешательства; в начале курса лечения кумарином; при недостаточном эффекте от лечения исключительно кумарином; при невозможности проведения курса лечения кумарином. При этом формальные клинические исследования с участием детей или новорожденных с дефицитом протеина С не проводились [9].

Среди пациентов детского возраста препарат чаще всего применялся у пациентов с врожденной недостаточностью протеина С либо с фульминантной пурпурой, септическими процессами, а также у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с целью профилактики веноокклюзионной болезни печени (ВОБ) [1, 3, 4, 6, 8, 10]. Патогенетическая обоснованность применения данного метода терапии основывается на том, что активированный протеин С играет важную системную роль в процессах регуляции гемостаза и воспаления [5, 11, 12].

Протеин С – это витамин-К-зависимый антикоагулянтный гликопротеин, который синтезируется в печени. После активации при помощи тромбин-тромбомодулинового комплекса он превращается в активированный протеин С (APC), обладающий мощным профибринолитическим и антикоагулянтным действием благодаря инактивации активированных V и VIII факторов свертывания, что приводит к уменьшению образования тромбина. Заместительная терапия у пациентов с недостаточностью протеина С предназначена для контроля тромботических осложнений или их предупреждения при использовании профилактического введения концентрата [9, 13].

Система гемостаза у детей раннего возраста отличается от таковой у взрослых, что проявляется более низкими значениями витамин-К-зависимых факторов (факторы II, VII, IX, X, протеины С, S) и факторов контактного пути (XI, XII). По данным некоторых авторов, содержание протеина С у детей в возрасте до 6 мес. более низкое по сравнению со старшими детьми и взрослыми [13, 14]. В литературных источниках особое внимание уделено группе больных, страдающих от онкогематологических заболеваний [5, 10, 12, 15]. Это связано с тем, что больным данной популяции угрожает риск развития септических состояний, связанных с частым развитием постцитотоксичес-

кого агранулоцитоза, а также приобретенный дефицит протеина С на фоне применения полихимиотерапии. Существующие исследования демонстрируют успешное применение концентрата протеина С у больных данной категории – в основном у пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), рецидивом острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), лимфомой Ходжкина и др. Имеются весьма ограниченные сведения о применении данного препарата у пациентов, перенесших ТГСК, и пациентов с первичными иммунодефицитами, которые также находятся в группе риска по развитию септических и тромботических осложнений.

*Цель нашего ретроспективного анализа* – изучение эффективности применения концентрата протеина С у педиатрических пациентов онкологического, гематологического, иммунологического профилей с приобретенной недостаточностью данного фактора.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы провели ретроспективный анализ данных историй болезни 13 пациентов, находившихся на стационарном лечении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 01.01.2012 по 31.12.2018 и получавших терапию концентратом протеина С (Сепротин®, Бакстер АГ, Вена, Австрия). Поиск проведен по электронным историям болезни пациентов, использовали также журналы учета и списания препаратов на пациентов. Анализируемая информация о больных включала следующие сведения: демографические данные, основной диагноз и его осложнения, показания к применению концентрата протеина С, его дозу (разовую и курсовую), длительность лечения, содержание протеина С в крови до введения и после, наличие или отсутствие тромбоза на момент начала терапии и появление повторного тромбоза или ретромбоза в течение 30 дней после ее проведения. В дальнейшем один пациент был исключен из анализа, поскольку имел первичный дефицит протеина С. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

Всего были проанализированы 43 случая применения РС у 12 пациентов (6 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 1 мес. до 18 лет; средний возраст –  $4,8 \pm 2,2$  года (медиана – 6 мес.). Выявлено, что у 7 (58%) детей основное заболевание относилось к группе злокачественных новообразований (ЗН), самым частым из которых была нейробластома – у 3 (43%) пациентов, а также ОЛЛ, ОМЛ, инфантильная фибросаркома, системный мастоцитоз. Среди других основных заболеваний были врожденный порок развития воротной вены, двухростковая цитопения, иммунная нейтропения, миелодиспластический

синдром, синдром Казабаха–Мерритта. Нозологическая структура пациентов и их распределение по возрасту представлены на *рисунках 1, 2*.

У всех пациентов было выявлено изначальное низкое содержание протеина С (< 50%); у некоторых из них реализованное в виде симптоматического тромбоза – этим больным препарат вводили с терапевтической целью. У остальных пациентов критическое снижение данного фактора сопровождалось развитием/угрозой развития ДВС-синдрома, что диктовало потребность в профилактическом введении препарата.

В дальнейшем все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия тромбоза, подтвержденного инструментальными методами диагностики (компьютерная томография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография). Для оценки результатов применения РС использо-

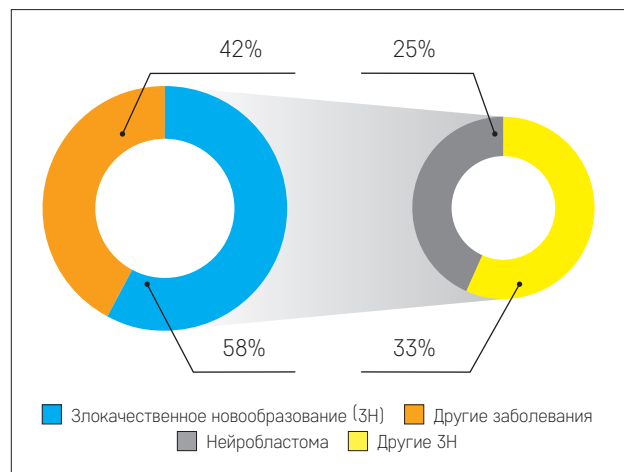
вали критерии эффективности. Терапия считалась эффективной в том случае, если в течение 30 дней от момента введения концентрата не происходил повторный тромбоз/ретромбоз, в противном случае отмечали отсутствие эффективности лечения.

Процент активности протеина С устанавливали с применением хромогенных методов лабораторной диагностики на автоматическом анализаторе гемостаза ACL TOP 700 (*Instrumentation Laboratory, США*) с использованием соответствующих референсных значений, определенных производителем (*Instrumentation Laboratory*).

Статистический анализ проводили с помощью программы *Microsoft Excel 2016* (формирование базы данных, описательная статистика, графическое представление данных), *MedCalc Statistical Software version 14.8.1* (*MedCalc Software bvba, Остенде, Бельгия*; <http://www.medcalc.org>; 2014). Непрерывные переменные охарактеризованы посредством медианы и интерквартильных интервалов (IQR). Для сравнения групп использовали U-тест Манна–Уитни для независимых непрерывных переменных и точный критерий Фишера для категориальных переменных. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми. Все тесты были двусторонними.

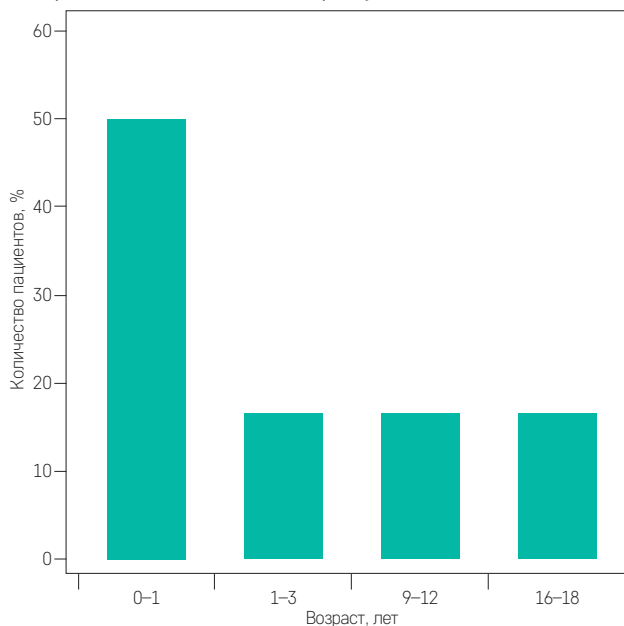
**Рисунок 1**

Распределение пациентов по основному заболеванию



**Рисунок 2**

Распределение пациентов по возрасту



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении количества случаев тромбоза у пациентов с ЗН и другими заболеваниями достоверных различий не получено ( $p = 1$ ) (*таблица 1*).

Таблица 1

### Основные диагнозы пациентов и количество случаев тромбоза

Основной диагноз	Количество пациентов	Случаи тромбозов
<b>Злокачественные новообразования</b>		
Инфантильная фибросаркома	1	0
Нейробластома	3	3
Острый лимфобластный лейкоз	1	1
Острый миелобластный лейкоз	1	1
Системный мастоцитоз	1	1
<b>Итого</b>	<b>7</b>	<b>6</b>
<b>Другие нозологии</b>		
Врожденный порок развития воротной вены	1	1
Двухростковая цитопения	1	0
Иммунная нейтропения	1	2
Миелодиспластический синдром	1	1
Синдром Казабаха–Мерритта	1	0
<b>Итого</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
<b>ВСЕГО</b>	<b>12</b>	<b>9</b>

Проведено сравнение пациентов по наличию тромбоза: в каждой группе было равное количество пациентов с тромбозом. Среди пациентов без клинически значимых тромбозов был ребенок с косвенными признаками начинающегося тромбоза портальной вены (замедление кровотока, по данным ультразвуковой доплерографии) и пациент с ВОБ печени. Медиана возраста пациентов с тромбозом (10,5 года) была больше, чем у детей без тромбоза (0,6 года;  $p < 0,05$ ). Поскольку в литературных источниках есть упоминания о том, что содержание протеина С в крови у детей в возрасте до 6 мес. ниже, чем у детей других возрастных групп [14], было решено выявить таких пациентов в обеих группах. Среди детей с тромбозами был только один ребенок этого возраста; без тромбозов – 4 детей, однако эта разница не являлась статистически достоверной ( $p = 0,24$ ). Не получено также статистически достоверных различий между количеством случаев течения сепсиса, ДВС-синдрома, тромбозов, ретромбозов, летальных исходов в обеих группах (таблица 2). Таким образом, достоверных данных о различии в эффективности терапии РС между группами пациентов с реализованным тромбозом и угрожаемых по его возникновению не получено ( $p = 0,45$ ).

Проанализированы также режим и дозы введения РС у пациентов обеих групп. Выявлено, что пациентам с тромбозами вводили низкие разовые дозы РС – 20 МЕ/кг (от 8,78 до 46 МЕ/кг) и суточные дозы – 34,8 МЕ/кг (от 20,0 до 62,5 МЕ/кг); рекомендуемой считается доза 60–80 МЕ/кг [3, 9]. Разовые дозы РС

Таблица 2

#### Оценка эффективности терапии с применением концентрата протеина С

Показатель	Пациенты с тромбозом	Пациенты без тромбозов	Достоверность
Количество пациентов	6	6	
Медиана (IQR) возраста, лет	10,5 (2–16)	0,6 (0,2–0,7)	$p < 0,05$
Пациенты от 0–6 мес.	1	4	–
Сепсис/септический шок/ДВС-синдром	4	2	$p = 0,57$
Тромбоз разрешился	4	1	$p = 0,24$
Повторные тромбозы	2	0	$p = 1$
Смерть	1	0	$p = 1$
Эффективность терапии	4	6	$p = 0,45$

были равны суточной дозе у пациентов без тромбоза и оказались достоверно более высокими, чем у пациентов другой группы, – 71,4 МЕ/кг (от 71,4 до 86,2 МЕ/кг;  $p < 0,0001$ ). Содержание протеина С, напротив, было ниже в группе пациентов без тромбозов – 26% (от 18,3 до 52,3%); у пациентов с тромбозами – 55,5% (от 40,0 до 71,0%;  $p < 0,001$ ) (таблица 3).

Было решено отдельно анализировать влияние однократной и суточной дозы на эффективность терапии. Оказалось, что медиана разовой дозы у детей с неразрешившимся тромбозом была ниже, чем у тех пациентов, у которых лечение было эффективным, – 8,78 и 71,4 МЕ/кг соответственно ( $p < 0,0001$ ). Медиана суточной дозы также была ниже в группе с неэффективным лечением – 20 и 71,4 МЕ/кг соответственно ( $p < 0,005$ ) (таблица 4).

Таблица 3

#### Оценка режимов и дозы введения концентрата протеина С

Показатель	Пациенты с тромбозом	Пациенты без тромбозов	Достоверность
Медиана однократной дозы протеина С, МЕ/кг	20 (8,78–46)	71,4 (71,4–86,2)	$p < 0,0001$
Медиана суточной дозы протеина С, МЕ/кг	34,8 (20,0–62,5)	71,4 (71,4–86,2)	$p < 0,05$
Медиана введений за сутки	1 (1–3)	1 (1–1)	$p < 0,05$
Медиана длительности курса лечения	1 (1–1)	1 (1–3,5)	$p = 0,23$
Медиана концентрации протеина С за период наблюдения	55,5 (40,0–71,0)	26 (18,3–52,3)	$p < 0,001$

Таблица 4

#### Оценка режимов и дозы введения концентрата протеина С у пациентов с эффективной и неэффективной терапией

Показатель	Неэффективная терапия	Эффективная терапия	Достоверность
Медиана однократной дозы протеина С, МЕ/кг	8,78 (8,78–14,39)	71,4 (56,4–86,2)	$p < 0,0001$
Медиана суточной дозы протеина С, МЕ/кг	20,0 (20,0–37,35)	71,4 (69,2–86,2)	$p < 0,005$

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный нами анализ – одна из первых попыток оценки эффективности применения концентрата протеина С у пациентов детского возраста онкологического, гематологического, иммунологического профилей с вторичной недостаточностью данного фактора. Главные ограничения представленного анализа – малый размер выборки и его ретроспективный характер.

Известно, что наличие ЗН приводит к состоянию гиперкоагуляции [16–18], в связи с чем отдельно проанализированы случаи тромбозов у пациентов с ЗН и без таковых, при этом достоверных различий не получено. Большую часть пациентов составляли дети в возрасте до 1 года (медиана возраста – 6 мес.); у них не было отмечено случаев тромбоза вопреки гипотезе о том, что эти пациенты могут быть подвержены более высокому риску возникновения тромбоза в связи с физиологически более низким содержания протеина С в крови. Проведенный анализ подтвердил достоверно более низкое содержание протеина С в крови у детей данной возрастной группы. В среднем им вводили РС в более высоких дозах (в МЕ/кг), а значит, можно предположить, что это повлияло на эффективность терапии: у одного пациента тромбоз разрешился на фоне применения РС, а у 4 пациентов тромбозы вовсе не отмечены за период наблюдения. Наибольшее количество случаев тромбозов зафиксировано у детей более старшей возрастной группы (медиана – 10,5 года). Один случай летального исхода зафиксирован в группе пациентов с тромбозами – у пациента с ОМЛ после аллогенной ТГСК, что, несомненно, отражает изначальную тяжесть состояния этого пациента.

При анализе режимов дозирования концентрата протеина С мы выявили зависимость между эффективностью терапии и дозой назначаемого препарата. Полученные нами данные ставят вопрос об эффективности первичной и вторичной профилактики концентратом протеина С у детей: согласно данным проведенного анализа, как разовая, так и суточная дозы концентрата у пациентов с повторными тромботическими эпизодами были достоверно ниже. Безусловно, оценивать эффективность применения концентрата протеина С относительно риска возникновения тромбозов, руководствуясь данными проведенного нами анализа, не корректно. Однако, по нашим данным, применение концентрата в суточной дозе не менее 69 МЕ/кг у пациентов с тромбозом может быть потенциально эффективно для профилактики повторных тромботических эпизодов.

При изучении работ, посвященных эффективности применения концентрата протеина С, выявляе-

но, что обычно он применяется в гораздо более высокой дозе, например, в исследовании, изучавшем эффективность терапии тромбозов, фульминантной пурпурой и кумарин-индуцированных некрозов кожи у тех пациентов, которым вводили концентрат протеина С, и тех, кто получал лечение свежезамороженной плазмой и антикоагулянтами (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин) [2]. Была продемонстрирована более высокая эффективность лечения в группе пациентов, которым вводили концентрат, по сравнению с теми, кто его не получал, – 94,7 и 55,2% соответственно ( $p = 0,0032$ ). Суточная доза составляла не менее 157 МЕ/кг (медиана – 211,2 МЕ/кг), а продолжительность лечения – не менее 2 дней. В описании случая, представленного авторами [7], продемонстрирован опыт эффективного применения концентрата у пациента с врожденным дефицитом протеина С и проявлениями фульминантной пурпурой (тромбоз сосудов стопы и волосистой части головы). Ребенку изначально внутривенно вводили препарат в дозе 180 МЕ/кг, 3 раза в день; затем дозу изменили – 90 МЕ/кг, 4 раза в день; на этом фоне наблюдалась регрессия тромбозов и полноценное заживление раневых дефектов.

Описан случай применения препарата у новорожденного с дефицитом протеина С и течением фульминантной пурпурой [19]: ребенку вводили препарат в дозах: 130 МЕ/кг, 3 раза в день; 250 МЕ/кг, 4 раза в день; 250 МЕ/кг, 3 раза в день, и 250 МЕ/кг, 2 раза в день. Через месяц от начала терапии наблюдалось заживление кожных некрозов благодаря восстановлению микроциркуляции и разрешению тромбозов. В другом исследовании 8 пациентам в возрасте от 2 мес. до 18,25 года с течением менингококкового сепсиса и фульминантной пурпурой концентрат вводили в виде изначального болюса в дозе 80–120 МЕ/кг, далее – 50 МЕ/кг, до 6 раз в день [4]. У всех пациентов было отмечено восстановление микроциркуляции в виде уменьшения размеров кожных некрозов.

Безусловно, для оценки эффективности первичной и вторичной профилактики при введении концентрата протеина С необходимы дальнейшие исследования, преимущественно проспективного характера, предусматривающие рандомизацию, однако проведение таких исследований ограничено редкостью изучаемого патологического состояния. Действительно, наши данные указывают на крайнюю гетерогенность пациентов по основному заболеванию, что весьма затрудняет возможность взвешенной оценки эффективности препарата. Для оценки выживаемости пациентов детского возраста разработаны прогностические шкалы – PRISM [20], GMSPS [21] (для оценки прогноза у пациентов с менингококковой септициемией), однако существуют определенные ограничения

их применения, в первую очередь связанные с тем, что данные критерии разработаны для хирургических пациентов либо для пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии. Нет также четкого определения значений активности протеина С, при которых необходимо проведение заместительной терапии, но есть ряд данных, обозначающих целевую активность. Так, производитель [9] указывает, что активность протеина С в сыворотке больного должна быть доведена до 100% в начале курса лечения и в течение всего курса должна поддерживаться на уровне более 25%. В исследовании, посвященном применению концентрата протеина С у новорожденных с врожденным его дефицитом [22], продемонстрированы схожие данные: содержание протеина С в крови на уровне более 0,25 МЕ/мл ассоциировано с нормализацией маркеров коагуляции.

Частота тромботических осложнений у детей ниже, чем у взрослых, что также обуславливает трудности при наборе необходимого количества пациентов. Одним из наглядных примеров возникших сложностей при проведении проспективных исследований у детей, посвященных первичной антитромботической профилактике, стало исследование PARKAA [5], в котором так и не удалось достичь должного уровня достоверности в исходах между пациентами, которым проводили и не проводили профилактику концентратом антитромбина. Не удалось также достичь достоверных различий в развитии синус-тромбоза у детей

с ОЛЛ при проведении профилактических трансфузий свежезамороженной плазмы и криопреципитатом и без них [23]. Таким образом, принятие лечащим врачом решения о введении концентрата протеина С остается за гранью доказательной медицины, не уменьшая при этом потенциального терапевтического эффекта этого препарата.

## ВЫВОДЫ

Применение концентрата протеина С у детей с приобретенным его дефицитом с целью антитромботической профилактики может быть потенциально эффективным, особенно у тех пациентов, у которых на момент введения уже есть тромбоз. Эффективность такой профилактики может зависеть от дозы вводимого концентрата. Для определения адекватной дозы и режима введения препарата у детей требуется проведение проспективных исследований.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

Shifrin I.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0053-0146>

Zharkov P.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Pashanov E.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0080-3367>

## Литература

1. Silveti S., Crivellari M., Muchetti M., Taddeo D., Franco A., Landoni G., Zangrillo A. Administration of protein C concentrates in patients without congenital deficit: A systematic review of the literature. *Signa Vitae* 2013; 8: 15–9.
2. Manco-Johnson M.J., Bomgaars L., Palascak J., Shapiro A., Geil J., Fritsch S., et al. Efficacy and safety of protein C concentrate to treat purpura fulminans and thromboembolic events in severe congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost* 2016; 116: 58–68.
3. Knoebl P.N. Severe congenital protein C deficiency: The use of protein C concentrates (human) as replacement therapy for life-threatening blood-clotting complications. *Biol Targets Ther* 2008; 2: 285–96.
4. Ettingshausen C.E., Veldmann A., Beeg T., Schneider W., Jager G., Kreuz W. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 537–41.
5. Perillo T., Muggeo P., Arcamone G., De Leonardi F., Santoro N. Non activated protein C supplementation in septic pediatric hematological patients. *Pediatr Rep* 2016; 8: 30–3.
6. Landoni G., Monti G., Facchini A., Cama F., Bignami E., Cabrini L., et al. Human protein C concentrate in pediatric septic patients. *Signa Vitae* 2010; 5: 13–9.
7. de Kort E.H.M., Vrancken S.L.A.G., van Heijst A.F.J., Binkhorst M., Cuppen M.P.J.M., Brons P.P.T. Long-term Subcutaneous Protein C Replacement in Neonatal Severe Protein C Deficiency. *Pediatrics* 2011; 127: e1338–e1342.
8. Veldman A., Fischer D., Wong F.Y., Kreuz W., Sasse M., Eberspächer B., et al. Human protein C concentrate in the treatment of purpura fulminans: A retrospective analysis of safety and outcome in 94 pediatric patients. *Critical Care* 2010; 14: R156.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Сепротин, 2017. [http://grls.rosminzdrav.ru/Instrimg/0001417361/ЛС-002446-130617%5B2017%5D\\_1.pdf](http://grls.rosminzdrav.ru/Instrimg/0001417361/ЛС-002446-130617%5B2017%5D_1.pdf)
10. Faioni B.E.M., Krachmalnicoff A., Bearman S., Federici A.B., Decarli A., Gianni A.M., et al. Naturally occurring anticoagulants and bone marrow transplantation: plasma protein C predicts the development of venoocclusive disease of the liver. *Blood* 1993; 81: 3458–62.
11. De A.K., Pal S., Das S., Bhattacharya T. Protein C deficiency. *Indian J Hematol Blood* 2014; *Transfus* 30: 142–4.
12. Mesters R.M., Helterbrand J., Yan S.B.,

- Utterback B.G., Chao Y.B., Fernandez J.A., et al. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med* 2000; 28: 2209–16.
13. Marlar R.A., Kleiss A.J., Griffin J.H. Mechanism of action of human activated protein C, a thrombin-dependent anticoagulant enzyme. *Blood* 1982; 59: 1067–72.
14. Andrew M., Paes B., Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 95–104.
15. Haire W.D., Ruby E.I., Gordon B.G., Patil K.D., Stephens L.C., Kotulak G.D., et al. Multiple organ dysfunction syndrome in bone marrow trans-plantation. *JAMA* 1995; 274: 1289–95.
16. Tullius B.P., Athale U., van Ommen C.H., Chan A.K.C., Palumbo J.S., Balagtas J.M.S. The identification of at-risk patients and prevention of venous thromboembolism in pediatric cancer: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 175–80.
17. Athale U., Siciliano S., Thabane L., Pai N., Cox S., Lathia A., et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 792–7.
18. Bordbar M., Karimi M., Shakibazad N. Thrombosis in pediatric malignancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018; 29: 596–601.
19. Müller F.M., Ehrenthal W., Hafner G., Schranz D. Purpura fulminans in severe congenital protein C deficiency: Monitoring of treatment with protein C concentrate. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 20–5.
20. Pollack M.M., Holubkov R., Funai T., Dean J.M., Berger J.T., Wessel D.L. The Pediatric Risk of Mortality Score: Update 2015. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: 2–9.
21. Shah A., Matthew D.J. Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score in meningococcal septicemia. *Crit Care Med* 1992; 20: 1495–6.
22. Dreyfus M., Masterson M., David M., Rivard G., Müller F.M., Kreuz W. Replacement Therapy with a Monoclonal Antibody Purified Protein C Concentrate in Newborns with Severe Congenital Protein C Deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 371–81.
23. Abbott L.S., Deevska M., Fernandez C.V., Dix D., Price V.E., Wang H. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. *Blood* 2009; 114: 5146–51.