

Тромбоз венозных синусов головного мозга и кровоизлияние в ткань головного мозга у пациента с лимфобластной лимфомой

Д.А.Евстратов, П.А.Жарков, Ю.Ю.Дьяконова, Ю.Г.Абугова, Н.В.Смирнова, В.В.Фоминых, Н.В.Мякова

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Пациенты с лимфобластными лимфомами успешно лечатся по протоколам, разработанным немецкой группой BFM (Berlin–Frankfurt–Münster). Редким осложнением терапии лимфобластных лимфом является тромбоз венозного синуса. Представлен клинический случай развития сочетанного тромбогеморрагического состояния у мальчика 12 лет с лимфобластной лимфомой. Ребенку проводили заместительную терапию фактором протромбинового комплекса, препаратом антитромбина III и антикоагулянтную терапию высокомолекулярным гепарином с переходом на низкомолекулярный гепарин. Через 5 мес антикоагулянтной терапии у ребенка зарегистрирована полная реканализация пораженных синусов.

Ключевые слова: дети, лимфобластная лимфома, геморрагический инсульт, тромбоз венозного синуса, L-аспарагиназа

Cerebral venous sinus thrombosis and bleeding in the brain in a patient with lymphoblastic lymphoma

D.A.Evstratov, P.A.Zharkov Yu.Yu.Dyakonova, Yu.G.Abugova, N.V.Smirnova, V.V.Fominykh, N.V.Myakova

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Patients with lymphoblastic lymphomas are effectively treated according to protocols developed by the BFM (Berlin–Frankfurt–Münster) group. Venous sinus thrombosis is a rare complication of therapy for lymphoblastic lymphomas. A clinical case is presented: development of combined thrombohemorrhagic complication in a boy aged 12 years with lymphoblastic lymphoma. The patient received replacement therapy with prothrombin complex factor, antithrombin III, and anticoagulant therapy with high-molecular-weight heparin gradually replaced by low-molecular-weight heparin. Five months of anticoagulant therapy led to complete recanalization of the involved sinuses.

Key words: children, lymphoblastic lymphoma, hemorrhagic stroke, venous sinus thrombosis, L-asparaginase

Пациенты с лимфобластными неходжкинскими лимфомами, как Т-клеточными, так и В-клеточными, успешно лечатся по протоколам лечения острого лимфобластного лейкоза. Использование протоколов, разработанных немецкой группой BFM (Berlin–Frankfurt–Münster), в лечении Т-клеточных лимфобластных лимфом позволило добиться 5-летней бессобытийной выживаемости (event-free survival – EFS) более чем 90% [1]. Несмотря на оптимистические результаты лечения лимфобластных лимфом, при проведении полихимиотерапии всегда существует риск развития угрожающих жизни осложнений.

В данной статье мы описали клинический случай развития кровоизлияния в правую теменно-затылочную и правую затылочно-височную области головного мозга на фоне тромбоза правых поперечного и сигмовидного венозных

синусов у пациента с Т-клеточной лимфобластной лимфомой, получавшего терапию по протоколу NHL-BFM 90 для лимфобластных лимфом с использованием L-аспарагиназы (L-asp).

Клиническое наблюдение

Мальчик, 12 лет, болен с августа 2013 г., когда на фоне полного здоровья появился кашель, сопровождавшийся явлениями нарастающей дыхательной недостаточности, в связи с этим ребенок был госпитализирован в Тамбовскую областную детскую клиническую больницу. При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки было выявлено новообразование в области переднего средостения неоднородной структуры за счет наличия зон некроза размером 16 × 92,8 × 163,5 мм. В миелограмме данных за поражение костного мозга не получено. Было принято решение о необходимости выполнения торакоскопической биопсии новообразования. Общее обезболивание осложнилось остановкой дыхания, в связи с этим запланированное оперативное вмешательство пришлось отложить. С учетом клинической картины, более характерной для лимфомы, по жизненным показаниям была начата циторедуктивная фаза,

Для корреспонденции:

Евстратов Дмитрий Андреевич, врач-гематолог отделения онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Телефон: (495) 287-6570, доб. 7333

E-mail: Evstratov.D.A@yandex.ru

Статья поступила 19.02.2015 г., принята к печати 22.06.2015 г.

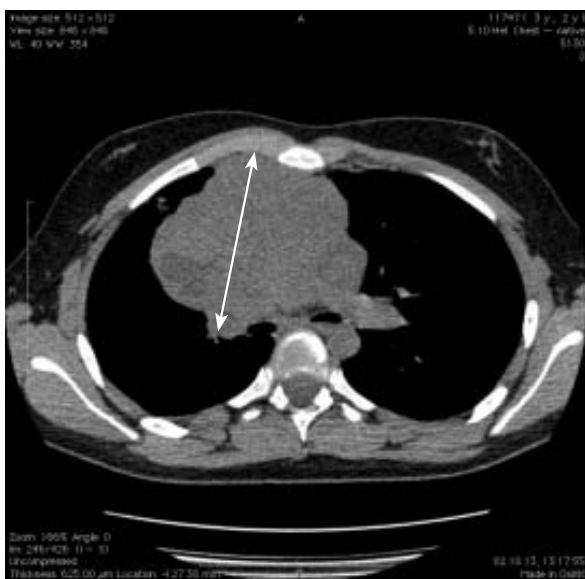


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки. Объемное образование переднего средостения (указано стрелками) с неровными контурами, просвет главных бронхов сужен.

включавшая преднизолон (Pred) 30 мг/м² и циклофосфамид 200 мг/м² (с 25.09.2013 по 27.09.2013) с последующим снижением дозы и полной отменой Pred к 07.10.2013. Для дальнейшей диагностики и лечения 01.10.2013 ребенок был переведен в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва). На мультиспиральной КТ (МСКТ) органов грудной клетки от 02.10.2013 визуализировалась опухоль переднего средостения размером 90 × 107 × 167 мм со сдавлением нижней трети трахеи до щелевидной (рис. 1). Торакоскопическая биопсия новообразования проведена 03.10.2013. На основании данных визуализации, гистологического и иммуногистохимического исследований (клетки опухоли располагаются диффузно с формированием солидных полей и тяжей; клетки имеют не-

большой ободок цитоплазмы, крупное полигональное базофильное ядро; среди элементов опухоли большое количество митотических структур; клетки опухоли имеют фенотип Т-лимфобластов с экспрессией CD3/CD4/CD8/CD1a/CD7/CD5, выявлена ко-экспрессия CD10, BCL6 и фокальная экспрессия TdT и LMO2, часть опухолевых элементов позитивны на BCL2) ребенку был поставлен диагноз: Т-клеточная лимфобластная лимфома с поражением средостения, внутригрудных лимфатических узлов, III стадия. С 8.10.2013 ребенку начата терапия по протоколу NHL-BFM 90 для лимфобластных лимфом – Протокол I.

Ребенок получил терапию в составе Pred 60 мг/м² 1–28-й дни, винкристин 1,5 мг/м² на 8-й, 15-й и 22-й день, даунорубин 30 мг/м² на 8-й, 15-й и 22-й день, L-asparaginase 5000 МЕ/м² на 12-й, 15-й, 18-й, 21-й и 24-й дни. Во время терапии контролировались показатели коагулограммы. Концентрация фибриногена и активность антитромбина (АТ) III снижались, однако не доходили до критически низких значений (фибриноген – менее 0,5 г/л, АТIII – менее 50%). На 24-й день терапии концентрация фибриногена составила 0,5 г/л (норма 2–3,93 г/л), D-димера – 300 нг/мл (норма 0–243 нг/мл), активность АТIII – 37% (норма 83–128%).

На 28-й день индукционной терапии в 4 ч утра у ребенка во время сна отмечался судорожный приступ в виде закатывания глаз, апноэ продолжительностью до 15 с, который купировался самостоятельно. В 6 ч утра случился приступ клонико-тонических судорог, отмечалась артериальная гипертензия до 176/89 мм рт. ст. Ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В экстренном порядке была выполнена МСКТ головного мозга, на которой были выявлены участки геморрагического пропитывания вещества головного мозга в правой теменной и правой теменно-затылочной областях, а также в области верхнего червя мозжечка. Желудочки головного мозга узкие, отмечалось незначительное смещение срединных структур справа налево на 3 мм (рис. 2). На момент поступления в ОРИТ состояние сознания расценивалось как



Рис. 2. МСКТ головного мозга. В веществе головного мозга в теменной (а, б) и затылочной (б) областях справа определяются гиперденсивные участки с четкими, ровными контурами (указаны стрелками) – кровоизлияние в вещество головного мозга.

кома, по шкале Глазго – 5 баллов. Пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких. В дальнейшем отмечалась положительная динамика в виде восстановления сознания, позволившая экстубировать ребенка уже через 6 ч. В коагулограмме отмечалось снижение активности АТIII до 45,2%, тромбиновое время и фибриноген не определялись, активность протромбина по Квику – 63%, количество тромбоцитов – $139,0 \times 10^9/\text{л}$. В ОРИТ была начата гемостатическая терапия с использованием свежезамороженной плазмы (СЗП) в дозе 10 мл/кг и препаратом факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) – Протромплекс 600.

На следующий день была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением, при которой были выявлены внутримозговые гематомы в правой теменно-затылочной области размером $3,1 \times 1,9 \times 2,9$ см и правой затылочно-височной области размером $7,4 \times 3,4 \times 3,6$ см в стадии трансформации метгемоглобина, признаки тромбоза правых поперечного и сигмовидного венозных синусов твердой мозговой оболочки (рис. 3). При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) вен шеи гемодинамически значимых нарушений кровотока не выявлено. С учетом высокого риска рецидива кровотечения на фоне вторичной гипофибриногенемии и нарастания размеров тромбов при выраженном дефиците АТIII было принято решение о проведении комбинированной заместительной терапии препаратами крови: пациенту была проведена трансфузия СЗП из расчета 20 мл/кг, введен концентрат человеческого АТIII («Бакстер», Австрия) в дозе 50 МЕ/кг, после чего болюсно введен нефракционированный гепарин в дозе 30 ЕД/кг с последующей постоянной инфузией в дозе 18 ЕД/кг. В ходе терапии проводили тщательный мониторинг показателей коагулограммы. Каждые 4–6 ч определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, концентрацию фибриногена по Клаусу, активность АТIII, а также количество тромбоцитов в крови. Дальнейшая компонентная заместительная терапия была направлена на поддержание АЧТВ в пределах 60–85 с, концентрации фибриногена – более 1,5 г/л, активности АТIII – более 60%, количества тромбоцитов – более $100,0 \times 10^9/\text{л}$. На 29-й день (на следующий день после кровоизлияния в мозг) терапия основного заболевания была продолжена без введения L-asr.

На 31-й день от начала лечения основного заболевания ребенок был переведен из ОРИТ в отделение онкогематологии в стабильном состоянии, продолжал получать нефракционированный гепарин в дозе 15–20 ЕД/кг в час для поддержания целевого АЧТВ. На 37-й день от начала Протокола I ребенок был переведен на подкожное введение низкомолекулярного гепарина – эноксапарина натрия (Клексан®, «Санofi-Авентис», Франция) в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч под контролем анти-Ха активности (целевое значение 0,5–1 ЕД/мл), показателей коагулограммы и количества тромбоцитов. На 40-й день от начала Протокола I была начата его II фаза (циклофосфамид, цитозар, 6-меркаптопурин), после окончания которой, по данным МСКТ органов грудной клетки, была достигнута редукция опухоли, достаточная для продолжения терапии в рамках группы промежуточного риска.

В ходе проведенного обследования у ребенка были выявлены двойное гетерозиготное носительство фактора V Leiden и мутация С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы



Рис. 3. МРТ головного мозга. В T1-взвешенном изображении визуализируется слабо гиперинтенсивное образование с достаточно четкими контурами без признаков накопления парамагнетика (указано стрелкой) – тромбоз правых поперечного и сигмовидного венозных синусов твердой мозговой оболочки.

(MTHFR), гетерозиготное носительство PAI-1 675 5G/4G. Данных за персистенцию антител к $\beta 2$ гликопротеину 1, кардиолипину, а также волчаночного антикоагулянта не получено. Гипергомоцистеинемии, дефицита протеинов C и S не выявлено. Через 1 нед активность АТIII достигла значения, при котором не требуется проведения заместительной терапии.

Затем пациенту были проведены Протокол M и Протокол II без модификации дозы L-asr. Через 3 мес от момента развития тромбоза у ребенка, по данным МРТ головного мозга, была зафиксирована полная реканализация ранее пораженных синусов. По данным контрольной МСКТ органов грудной клетки, после окончания интенсивной части протокола NHL-BFM 90 констатирована парциальная ремиссия основного заболевания. Объем остаточного образования средостения составил 105 см^3 (максимальные размеры $48 \times 52 \times 122$ мм), с множественными мелкими кальцинатами, неравномерно накапливающимися контрастное вещество; также был выявлен пристеночный тромб в правой брахиоцефальной вене с переходом в верхнюю полую вену. Во время всего периода терапии ребенок получал профилактику низкомолекулярным гепарином в терапевтической дозе.

В связи с высоким риском повторного тромбоза (2 эпизода тромбоза в анамнезе, наличие онкологического заболевания, наличие центрального венозного катетера, выявление маркеров гематогенной тромбофилии) ребенку была продолжена вторичная антитромботическая профилактика на протяжении поддерживающей терапии основного заболевания. При контрольном обследовании через 1,5 мес от эпизода тромбоза у ребенка не выявлено дефицита естественных антикоагулянтов, маркеров антифосфолипидного синдрома, концентрация гомоцистеина и липопротеина были в норме. При контрольном обследовании через 5 мес от начала поддерживающей терапии признаков опухолевой прогрессии, по данным МСКТ органов грудной клетки, не выявлено, данных за наличие персистирующего тромба вен

системы верхней полой вены (УЗДГ) и головного мозга (МРТ) не получено. Таким образом, зарегистрирована полная реканализация ранее пораженных сосудов.

Распространенность тромбозов у детей составляет 1 : 100 000 детского населения в год. У детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ)/лимфомой этот риск значительно выше. Недавно проведенный метаанализ проспективных исследований показал, что риск развития симптоматического тромбоза у детей с ОЛЛ составляет 5,2%. Это связано с такими факторами, как наличие центрального венозного катетера, наличие основного заболевания, проведение комбинированной терапии L-asr и глюкокортикостероидами – ГКС (дексаметазоном – Деха или Pred) [2].

Частота развития тромбозов у детей, получающих терапию по поводу ОЛЛ, по данным разных авторов, варьирует от 1,7 до 36,7%. Такой большой диапазон связан с различными протоколами терапии, случаями симптоматического тромбоза или выявленного при скрининговом обследовании [3–13].

У пациентов, лечившихся по протоколу ALL-BFM 90, в 90% случаев симптоматические тромбозы возникали во время индукции ремиссии, когда пациенты получали ГКС и L-asr *Escherichia coli* [8].

L-asr – бактериальный фермент, который гидролизует аспарагин и тем самым снижает его концентрацию. Лейкемические клетки не могут самостоятельно синтезировать аспарагин и зависят от его концентрации в сыворотке крови. Деплеция аспарагина в плазме крови вызывает ингибирование синтеза белка в лейкемических клетках, что приводит к нарушению синтеза ДНК и РНК и возникновению апоптоза. В этом и заключается противоопухолевый эффект L-asr, но этим обусловлены и нежелательные явления при использовании этого препарата. L-asr вызывает снижение активности факторов свертывания крови IX, XI, фибриногена, АТIII, протеинов S и C, плазминогена, что повышает риск развития как тромбозов, так и кровотечений. Эти эффекты связаны со сниженным синтезом белка, с повышенным потреблением факторов свертывания крови или с продукцией неполноценных молекул. Несмотря на частое снижение концентрации фибриногена, угрожающие жизни кровотечения развиваются редко [14–18].

Симптоматические тромбозы венозных синусов (ТВС) достаточно редки, их частота у детей составляет 0,56–0,67 : 100 000 в год, включая младенцев. Среди факторов риска данного состояния следует особо отметить наличие злокачественного новообразования, химиотерапию, средний отит, синусит, травму, обезвоживание, сердечную недостаточность и врожденную тромбофилию. ТВС является потенциально угрожающим жизни состоянием с летальностью приблизительно 10%, в неонатальном периоде летальность достигает 25% [19–22]. Высокий риск неблагоприятных исходов ТВС у детей на фоне терапии злокачественного новообразования связан как с прямым нарушением венозного оттока от головного мозга, так и со вторичным геморрагическим пропитыванием на фоне локальной гипертензии, гипокоагуляции и повышенной проницаемости сосудов.

В исследовании, проведенном скандинавской группой Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO), у пациентов, получавших лечение по протоколу NOPHO ALL-2008, ТВС был зарегистрирован у 20 (1,9%) из

1038 детей. Наиболее частыми симптомами были: головная боль ($n = 6$), судороги ($n = 4$), слабость ($n = 3$), паралич/парез ($n = 5$). Диагноз был подтвержден данными МРТ у 17 из 20 пациентов, у двух пациентов – данными КТ, у одного ребенка диагноз тромбоза был поставлен посмертно. У 4 пациентов развилось острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Медиана концентрации D-димера составляла 850 нг/мл (190–4700 нг/мл). Следует отметить, что у 5 пациентов концентрация D-димера была нормальной (до 500 нг/мл). Медиана активности АТIII составляла 84% (21–133%) [23]. В исследовании не выявлено ни одного из известных клинических факторов риска развития ТВС. Не получено статистически значимой связи с возрастом, полом, использованием Pred или Деха в индукции ремиссии, иммунофенотипом опухоли, стратификацией на группы риска на 29-й день терапии, количеством тромбоцитов, лейкоцитов, концентрацией гемоглобина на момент постановки диагноза ОЛЛ, травматической пункцией, поражением центральной нервной системы (ЦНС-статусом). ТВС был ассоциирован с применением ГКС (в течение двух недель и более до развития тромбоза) в 16 из 20 случаев, с использованием пегилированной формы L-asr в 16 из 20 случаев и с комбинацией ГКС и L-asr в 12 из 20 случаев [23]. Все пациенты, за исключением одного, который умер от инфекционных осложнений и у которого тромбоз был диагностирован посмертно, получали антикоагулянты. Медиана длительности применения низкомолекулярного гепарина составила 26 нед (14–119 нед). Следует отметить, что ни одного случая серьезного кровотечения в ходе исследования не зарегистрировано [23].

В связи с тем, что L-asr является одним из основных препаратов для лечения ОЛЛ и ее отсутствие в протоколе снижает безрецидивную выживаемость, большинство исследователей склоняются к тому, что отмена препарата по причине развития тромботических осложнений нежелательна. В исследовании Dana Farber Cancer Institute (Бостон, США) – протокол 91-01– терапию L-asr проводили в течение 30 нед. У пациентов, которые получали L-asr в течение менее 25 нед, в основном по причине высокой токсичности, 5-летняя EFS составила $73 \pm 7\%$, а у пациентов, которые получали L-asr в течение, по крайней мере, 26 нед, – $90 \pm 2\%$ ($p < 0,01$) [13].

С учетом повышенного риска развития тромботических и геморрагических осложнений, особенно у пациентов с факторами риска, получающих L-asr, рекомендуется проводить мониторинг концентрации фибриногена, активности АТIII перед каждым введением препарата, а также измерять активность L-asr для решения вопроса об оптимальной дозировке и режиме введения препарата. Профилактическое назначение СЗП, АТIII и криопреципитата остается спорным, в связи с материальными затратами и недоказанной эффективностью такого лечения.

Таким образом, развитие сочетанного тромбогеморрагического состояния у ребенка, получающего лечение L-asr и ГКС по поводу лимфобластной лимфомы, является сложной терапевтической проблемой и требует проведения адекватной комбинированной заместительной терапии компонентами крови, их концентратами и антикоагулянтной терапии. В приведенном нами клиническом наблюдении ранняя диа-

гностика и патогенетическая терапия ТВС с формированием внутримозгового кровоизлияния позволила в ранние сроки возобновить терапию основного заболевания.

Литература/References

1. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*. 2000;95(2):416-21.
2. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006;108(7):2216-22.
3. Gugliotta L, Mazzucconi MG, Leone G, Mattioli-Belmonte M, Defazio D, Annino L, et al. Incidence of thrombotic complications in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia receiving L-asparaginase during induction therapy: a retrospective study. The GIMEMA Group. *Eur J Haematol*. 1992;49(2):63-6.
4. Shapiro AD, Clarke SL, Christian JM, Odom LF, Hathaway WE. Thrombosis in children receiving L-asparaginase. Determining patients at risk. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993;15(4):400-5.
5. Korte W, Feldges A, Baumgartner C, Ullmann S, Niederer V, Schmid L. Increased thrombin generation during fibrinogen and platelet recovery as an explanation for hypercoagulability in children with L-asparaginase therapy for ALL or NHL: a preliminary report. *Klin Padiatr*. 1994;206(4):331-3.
6. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, Vegh P, Andrew M. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L'Asparaginase-induced antithrombin III deficiency. *Blood*. 1994;83(2):386-91.
7. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Anderson R, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer*. 2003;97(2):508-16.
8. Sutor AH, Mall V, Thomas KB. Bleeding and thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia, treated according to the ALL-BFM-90 protocol. *Klin Padiatr*. 1999;211(4):201-4.
9. Wermes C, von Depka Prondzinski M, Lichtinghagen R, Barthels M, Welte K, Sykora KW. Clinical relevance of genetic risk factors for thrombosis in paediatric oncology patients with central venous catheters. *Eur J Pediatr*. 1999;158(Suppl. 3):S143-6.
10. Mauz-Körholz C, Junker R, Göbel U, Nowak-Göttl U. Prothrombotic risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with delayed E. coli asparaginase (COALL-92 and 97 protocols). *Thromb Haemost*. 2000;83(6):840-3.
11. Nowak-Göttl U, Heinecke A, von Kries R, Nürnberger W, Münchow N, Junker R. Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia: impact of concomitant Escherichia coli asparaginase/prednisone administration. *Thromb Res*. 2001;103(3):165-72.
12. Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C, et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood*. 2003;101(7):2529-33.
13. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001;97(5):1211-8.
14. Bezeaud A, Drouet L, Leverger G, Griffin JH, Guillin MC. Effect of L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia on plasma vitamin K-dependent coagulation factors and inhibitors. *J Pediatr*. 1986;108(5, Pt 1):698-701.
15. Ramsay NK, Coccia PF, Krivit W, Nesbit ME, Edson JR. The effect of L-asparaginase of plasma coagulation factors in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1977;40(4):1398-401.
16. Priest JR, Ramsay NK, Bennett AJ, Krivit W, Edson JR. The effect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1982;100(6):990-5.
17. Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, Church FC. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2000;24(7):559-65.
18. Bettigole RE, Himelstein ES, Oettgen HF, Clifford GO. Hypofibrinogenemia due to L-asparaginase: studies of fibrinogen survival using autologous 131-I-fibrinogen. *Blood*. 1970;35(2):195-200.
19. De Veber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2001;345(6):417-23.
20. Grunt S, Wingeier K, Wehrli E, Boltshauser E, Capone A, Fluss J, et al. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(12):1145-50.
21. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*. 2005;128(Pt 3):477-89.
22. Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z, Roach ES. Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multicenter cohort from the United States. *J Child Neurol*. 2008;23(1):26-31.
23. Ranta S, Tuckuviene R, Mäkiperna A, Albertsen BK, Frisk T, Tedgård U, et al. Cerebral sinus venous thromboses in children with acute lymphoblastic leukaemia – a multicentre study from the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *Br J Haematol*. 2015;168(4):547-52.

Информация о соавторах:

Жарков Павел Александрович, кандидат медицинских наук, врач консультативно-поликлинического отделения Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6581
E-mail: pzharkoff@gmail.com

Дьяконова Юлия Юрьевна, врач-гематолог отделения онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7332
E-mail: diakonova80@mail.ru

Абугова Юлия Георгиевна, врач-гематолог отделения онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7333
E-mail: abugova_y@mail.ru

Смирнова Надежда Владимировна, врач-гематолог отделения онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7332
E-mail: nadin-dok@mail.ru

Фоминых Вероника Валерьевна, врач-гематолог отделения онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7332
E-mail: fomynih@yandex.ru

Мякова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7330
E-mail: nmiakova@mail.ru