

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-4-69-75>

Венозные тромбозы в детской онкологии (обзор литературы)

С.Ш. Узуева, П.А. Жарков

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Селима Шамильевна Узуева selimauzueva@gmail.com

Развитие венозных тромбозов (ВТ) является частым осложнением в терапии детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Патогенез ВТ у детей со ЗНО является мультифакторным, включающим изменения в системе гемостаза, вызываемые как самим первичным заболеванием, так и методами лечения.

Ключевые слова: тромбоземболия, венозный тромбоз, рак, солидные опухоли, дети

Для цитирования: Узуева С.Ш., Жарков П.А. Венозные тромбозы в детской онкологии (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):69–75.

Venous thrombosis in pediatric cancer (literature review)

S.Sh. Uzueva, P.A. Zharkov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication in children being treated for cancer. Pathogenesis of VTE in children with cancer is multifactorial, including changes in the hemostatic system caused by the primary disease itself as well as methods of treatment.

Key words: thromboembolism, venous thrombosis, cancer, solid tumors, children

For citation: Uzueva S.Sh., Zharkov P.A. Venous thrombosis in pediatric cancer. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):69–75.

Информация об авторах

С.Ш. Узуева: врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: selimauzueva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8279-1832>

П.А. Жарков: д.м.н., врач-гематолог консультативного отделения, врач-педиатр стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pzharkoff@gmail.com

Information about the authors

S.Sh. Uzueva: Hematologist Advisory Unit Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: selimauzueva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8279-1832>

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist Advisory Unit, Short-Term Hospital Pediatrician of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pzharkoff@gmail.com

Вклад авторов

С.Ш. Узуева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

П.А. Жарков: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

S.Sh. Uzueva: scientific publications review and analysis, data analysis, writing the text of the article, design of the article, preparing the list of the references, composing a resume

P.A. Zharkov: analysis of scientific material, design of the article, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смерти у детей в мире. Большое внимание фокусируется на профилактике осложнений основного заболевания и специфической терапии. Одним из таких осложнений являются венозные тромбозы (ВТ) [1]. В настоящее время нет

рекомендаций по выявлению групп высокого риска, профилактике и лечению тромботических осложнений у детей с онкологическими заболеваниями [2].

Эпидемиология

Распространенность ВТ в педиатрии составляет примерно 1–2 случая на 100 000 детей в год [3].

Для сравнения: частота ВТ у взрослых достигает 100–150 случаев на 100 000 человек [4]. Тем не менее частота ВТ у детей возрастает [5, 6], чему, вероятно, способствуют улучшение методов визуализации, комплексные методы лечения, а также использование центральных венозных катетеров (ЦВК) [7, 8].

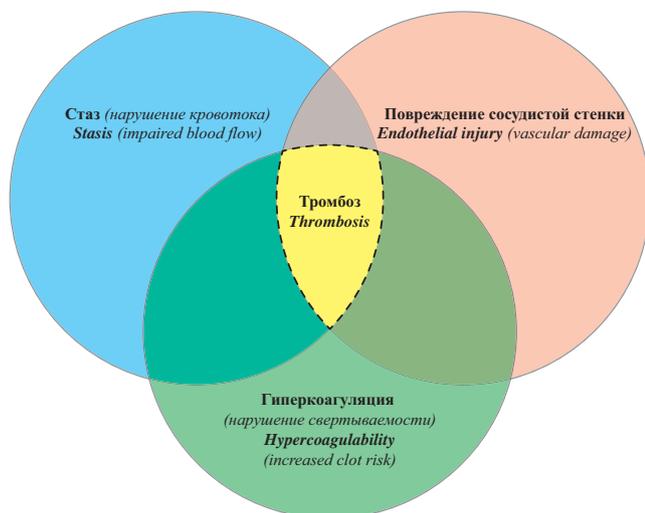
Общая распространенность ВТ у педиатрических больных по всем типам ЗНО составляет около 16 % [2]. Наиболее распространенными ЗНО в детском возрасте являются заболевания крови. Частота симптоматических ВТ при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей колеблется – от 1,1 до 36,5 %; при лимфомах – у 10,7 % пациентов, приблизительно с равной частотой при неходжкинских лимфомах и лимфоме Ходжкина; при остром миелоидном лейкозе ВТ встречаются с частотой 6 % [5].

Патофизиология

В XIX веке известный немецкий патолог Рудольф Вирхов предположил, что тромбы образуются из-за 3 факторов [5, 9]:

1. Нарушения кровотока (венозный стаз).
2. Повреждение сосудистой стенки.
3. Нарушения свертываемости крови (гиперкоагуляция).

«Триада Вирхова» и сейчас остается объяснением механизмов, лежащих в основе тромбообразования (рисунок).



Триада Вирхова
 Virchow's triad

Арманд Труссо отметил связь между тромбозом и ЗНО более 150 лет назад [10]. Синдромом/феноменом Труссо принято называть повторные эпизоды тромбоза, возникающие при ЗНО, которые способствуют специфической предрасположенности пациента к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений. Чаще всего они связаны со ЗНО у взрослых, а не в педиатрии [11]. Тем не менее у детей со ЗНО риск тромбоза выше, чем у детей без них [12].

Причины активирования механизмов свертывания крови у больных со ЗНО разнообразны. Опухолевые клетки могут активировать механизмы свертывания крови следующим образом: а) напрямую вырабатывая вещества, обладающие прокоагулянтными, фибринолитическими и проагрегантными свойствами; б) непосредственно контактируя с клетками крови и сосудистой стенки; в) опосредованно – через выделение провоспалительных и проангиогенных цитокинов, активирующих эндотелиоциты и компоненты клеточного гемостаза [5, 13].

В результате активации эндотелиоцитов опухолью на их поверхности экспрессируется высокоактивный тканевый фактор (ТФ), а также отмечается повышенная выработка провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-1), усиливающих экспрессию ТФ моноцитов. Основную роль в активации механизмов свертывания крови у пациентов со ЗНО играет прокоагулянтная активность моноцитов и нейтрофилов [5, 14]. Экспрессия ТФ на поверхности опухолевых клеток является одним из способов активации фактора X (FX). Комплексы ТФ с FVIIa значительно повышают скорость активации FX. Кроме того, различные опухолевые клетки могут также экспрессировать на своей поверхности специфическую сериновую протеазу (так называемый раковый прокоагулянт) – белок, способный напрямую активировать коагуляционный FX независимо от активации FVII и стимулировать активацию тромбоцитов [5, 15]. Также у пациентов со ЗНО повышено содержание маркеров активации системы гемостаза и снижена активность ADAMTS-13 – белка, расщепляющего высокомолекулярный фактор Виллебранда [5, 11]. Часто опухолевые клетки могут секретировать активаторы фибринолитической системы, включая как урокиназный активатор плазминогена, так и тканевой активатор плазминогена. Некоторые опухоли способны секретировать ингибитор активаторов плазминогена обоих типов, называемый ингибитором активатора плазминогена 1-го типа [16]. Снижение регуляции фибринолитической системы может способствовать протромботическим тенденциям.

К локальным нарушениям микроциркуляции приводят сдавление сосудов опухолью, прорастание стенки сосудов опухолью и повышение вязкости крови за счет изменений гемодинамики и полицитемии [5]. Помимо этого, циркулирующие опухолевые клетки способны оказывать воздействие на тромбоцитарное звено гемостаза, что приводит к образованию микротромбов, состоящих из опухолевой массы и тромбоцитов, за счет адгезии и агрегации тромбоцитов. Активированное тромбоцитарное, прокоагулянтное звено и клетки опухоли представляют поверхность, на которой за счет взаимодействия факторов свертывания (активация тромбина) образуется кровяной сгусток [5].

Факторы риска венозного тромбоза**Вид злокачественного новообразования**

В отличие от взрослых, у которых ВТ чаще являются осложнениями солидных опухолей и опухолей центральной нервной системы, наиболее высокий риск ВТ у детей наблюдается при гематологических ЗНО, в частности при ОЛЛ [5].

U. Athale et al. показали, что частота встречаемости симптоматических ВТ у педиатрических больных по всем типам ЗНО составила 10,5 %: при острых лейкозах – 1,6–11,3 %, на долю лимфом выпадает 0,9–9,97 %, сарком – 0,7–7,3 %, других видов ЗНО – 0,55 % [1]. Интересно, что хотя исследования у взрослых и показали, что при опухолях головного мозга наблюдается высокая частота ВТ, такие события очень редко встречаются у детей с подобным диагнозом [17]. Вероятно, это связано с гистологическим вариантом опухоли: у детей чаще встречаются медуллобластома, эпендимома, глиома, пилоцитарная астроцитома, в то время как у взрослых наиболее распространенными являются астроцитома, глиобластома.

Центральный венозный катетер

Очень важным фактором риска тромбоза у детей является наличие ЦВК. ЦВК-ассоциированные тромбозы преобладают в структуре тромботических осложнений вне зависимости от типа опухоли [5, 18].

На сегодняшний день известно, что дисфункция катетера во многих случаях возникает вследствие тромбоза его кончика с дальнейшим распространением тромба и развитием ВТ; локальная инфекция может приводить к флебиту, запуская локальные гемостатические процессы; имплантация ЦВК, вводимых через периферическую вену (PICC, Peripherally Inserted Central Catheter), вызывает большую по протяженности травму эндотелия с возможным повреждением клапанного аппарата вен [5, 8].

В исследовании, проведенном U. Athale et al [19], отмечено, что у 10 из 70 пациентов с саркомой развилась симптоматический ВТ. Пациенты с ЦВК-дисфункцией имели значительно более высокий риск развития симптоматического ВТ по сравнению с теми, у кого не было зарегистрировано дисфункции ЦВК (55,5 % против 8,2 %).

Также по результатам опубликованного в 2004 г. ретроспективного исследования, проведенного в St. Jude Children's Research Hospital, в котором были рассмотрены данные педиатрических пациентов с опухолями головного мозга, самым распространенным осложнением была дисфункция ЦВК (28,4 %) с последующим развитием тромбоза, что привело к снижению общей выживаемости [17]. В течение 6 мес наблюдались 253 пациента с опухолями головного мозга, из которых 190 получали системную химиотерапию (ХТ) с использованием центрального венозного доступа. Клинически дисфункция ЦВК определялась как неспособность отбирать кровь или вводить лекарственные средства и компоненты

крови, а также необходимостью введения фибринолитических препаратов для восстановления проходимости. Развитие ВТ было заподозрено при болевом синдроме и отеке конечностей, боли в груди, одышке и дисфункции ЦВК. Наиболее распространенными гистологическими вариантами ЗНО среди пациентов с ВТ были астроцитома (26,9 %), медуллобластома (20,9 %), глиома (15,0 %), эпендимома (8,3 %) и олигодендроглиома (7,1 %), на которые приходится более 78 % случаев; 87 % больных подверглись оперативным вмешательствам. Первичная профилактика ЦВК-ассоциированного тромбоза не проводилась ни в одном случае, также у пациентов был исключен отягощенный семейный анамнез по ВТ. Дисфункция ЦВК, требующая фибринолитической терапии, была зарегистрирована у 54 (28,4 %) из 190 больных, у 17 (31,5 %) из 54 была подтверждена тромботическая окклюзия, у 6 (2,8 %) пациентов были зафиксированы эпизоды симптоматического ВТ. Симптоматические тромбозы локализовались в глубоких венах нижних конечностей ($n = 2$), внутренних яремных венах ($n = 2$), верхней полой вене ($n = 3$) и правом предсердии ($n = 1$). ВТ были обнаружены в среднем спустя 17,7 мес (диапазон от 2 до 46 мес) после диагностирования опухоли и не были связаны с оперативными вмешательствами. Частота дисфункции ЦВК была значительно выше у пациентов с глиобластомой (81,8 %). Эти данные свидетельствуют о том, что нарушение функции ЦВК и его тромботическая окклюзия являются распространенными осложнениями у детей с опухолями головного мозга, а также значимыми факторами риска развития симптоматического ВТ. Следует учитывать, что пациенты с агрессивной опухолью (глиобластомой) получают более интенсивную терапию, чаще являются носителями ЦВК, что приводит к большей частоте нарушения функций ЦВК и тромбозу. И наоборот, образование фибриновых сгустков и неокклюзирующий тромбоз могут способствовать ангиогенезу и прогрессии опухоли. Эта гипотеза подтверждается наблюдениями о том, что некоторые пациенты с острым ВТ имеют значительно повышенные уровни фактора роста васкулярного эндотелия в плазме [20].

Связь между дисфункцией катетера и его тромбозом у детей со всеми типами ЗНО также сообщалась J. Journeycake et al. [21]. У пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) чаще развивалась окклюзия ЦВК, чем у больных, не имеющих ТГВ (6,2 против 1,6 эпизода). Дисфункция катетера может быть проявлением активации системы гемостаза, а затем предиктором симптоматического тромбоза ЦВК. Кроме того, J. Journeycake et al. показали, что у детей с ТГВ был более высокий уровень инфекционных осложнений, чем у пациентов без него (2,7 против 1,2 эпизода). Таким образом, дисфункция ЦВК и, вероятно, ЦВК-ассоциированная инфекция должны предупреждать лечащего врача о потенциальном тромбозе, связанном с катетером.

Локализация опухоли

Венозный застой может привести к тромбозу сосуда вблизи опухоли. Поражение сосуда зависит от локализации и типа опухоли [22]. Например, у детей младшего возраста с гепатобластомой ВТ может образоваться в портальной или почечной вене при сочетании с нефробластомой (опухоль Вильмса) [23]. У детей и подростков с остеосаркомой или саркомой мягких тканей может развиваться ТГВ конечностей. Пациенты с опухолью Вильмса могут иметь распространение опухолевого тромба до нижней полой вены и правого предсердия, тогда как у больных с опухолью средостения может развиваться обструкция верхней полой вены, ведущая к синдрому Вольфа–Паркинсона–Уайта [23].

Метастазирование опухоли

В литературе лишь однократно упоминается связь ВТ с метастазированием. I. Paz-Priel et al. [24] выявили, что у 12 (23 %) из 53 пациентов с саркомой с наличием метастазов развился ВТ по сравнению с 7 (10 %) из 69 больных, не имевших метастазов.

Оперативные вмешательства

Известно, что оперативные вмешательства у взрослых пациентов со ЗНО увеличивают риск развития ВТ. Этому способствуют отягощенный по ВТ анамнез, возраст старше 60 лет, продолжительная (более 2 ч) иммобилизация с анестезией во время хирургического вмешательства, распространенные стадии опухоли, выброс тканевого тромбопластина в кровоток [25]. В настоящее время нам не удалось найти опубликованные данные о связи ВТ с оперативными вмешательствами у детей со ЗНО.

Индекс массы тела

Ожирение является одним из известных факторов риска развития тромбоза у взрослых пациентов со ЗНО, а также у детей в целом [26]. Также высокий индекс массы тела (ИМТ) связан с риском развития посттромботического синдрома у взрослых [27]. Однако непосредственное влияние высокого ИМТ на риск ВТ у детей со ЗНО еще не подтверждено.

Химиотерапия

Различные исследования, в том числе и в детской онкологии, показали, что химиотерапевтические препараты, как самостоятельно, так и в комбинации, могут увеличить риск тромбоза [13, 28, 29]. Эти препараты включают стандартные препараты, такие как аспарагиназа, глюкокортикостероиды, а также антагонисты гормонов (например, тамоксифен) или таргетные препараты, такие как гемцитабин, ATRA (all-trans retinoic acid). Противоопухолевые средства могут приводить к протромботическому эффекту различными путями: прямым или опосредованным воздействием на клетки крови (например, активация и агрегация тромбоцитов), ингибированием синтеза

белков в печени, особенно естественных антикоагулянтов, индукцией апоптоза клеток, повышением активности ТФ, активацией или повреждением эндотелия [5, 29].

Протромботические изменения могут быть результатом индивидуального эффекта препарата или сочетания препаратов. Следовательно, тромботический риск от ХТ при лечении детских ЗНО в основном зависит от используемого протокола, а также вида и стадии опухоли. Классическим примером являются эффекты аспарагиназы и глюкокортикостероидов – основы антилейкемической терапии. Сравнивая различные схемы, U. Nowak-Gottl et al. показали, что риск тромбоза намного выше, когда аспарагиназа и стероиды даются в комбинациях по сравнению с тем, когда они вводятся по отдельности [30].

Тромбофилия

Тромбофилия (наследственная или приобретенная) является известным фактором риска ВТ у детей. Возможно, что протромботическое воздействие тромбофилии (например, дефицита протеина С, протеина S или антитромбина III) может быть повышено за счет терапии ЗНО (например, аспарагиназой). Нельзя исключить влияние неопластической пролиферации гепатоцитов на снижение активности естественных антикоагулянтов за счет нарушения функции печени, приводящей к различным нарушениям в системе гемостаза, описанным выше. Однако точная роль тромбофилии в повышении риска развития тромбозов у детей со ЗНО неясна. Большая часть информации о влиянии наследственной тромбофилии на риск ВТ получена из исследований у детей с ОЛЛ. Установлено, что у пациентов с данным диагнозом и наличием хотя бы одного маркера тромбофилии наблюдаются повышенная генерация тромбина и фибрина, а также активация эндотелия. По результатам крупного проспективного исследования, посвященного выявлению факторов риска ВТ у детей с ОЛЛ, не выявлено различий распространенности маркеров тромбофилии у детей с ОЛЛ и ВТ по сравнению с популяцией, тем не менее ВТ был выявлен у 46,5 % детей с ОЛЛ и хотя бы одним из этих маркеров [5, 30].

Выживаемость

Связь ВТ с выживаемостью ранее оценивалась прежде всего у взрослых онкологических больных [31, 32]. Исследование 4405 взрослых онкологических пациентов с солидными опухолями и злокачественными лимфомами показало, что у пациентов с ВТ была более низкая выживаемость по сравнению с пациентами без ВТ [32]. Частично эта связь может быть объяснена тем, что некоторые из факторов, способствующих росту опухоли, также активируют каскад коагуляции, т. е. ВТ может быть маркером прогрессирования заболевания.

Имеются очень незначительные и неубедительные данные об ассоциации ВТ с низкой выживаемостью у детей со ЗНО [33]. Поскольку педиатрические онкологические пациенты отличаются от взрослых как по структуре опухолей, так и подходами к терапии, имеют более низкую смертность и более низкую частоту ВТ, специальное исследование для педиатрической когорты является обоснованным для изучения ассоциации ВТ с выживаемостью среди пациентов со ЗНО.

Оценка риска возникновения венозных тромбозов у детей со злокачественными новообразованиями

Для оценки риска возникновения ВТ у взрослых пациентов со ЗНО разработано несколько моделей [34, 35].

В 2008 г. А. Khorana et al. [34] опубликовали результаты разработки и клинической апробации метода оценки риска ВТ у взрослых больных. Метод включает в себя следующие данные: первичная локализация опухоли, количество тромбоцитов, лейкоцитов, концентрация гемоглобина и ИМТ. Данный метод был апробирован на 4000 пациентов и показал себя как надежный и удобный способ разделения больных на группы высокого (3 балла и более), среднего (1–2 балла) и низкого (0 баллов) риска ВТ [34].

В 2010 г. он был дополнен С. Ау et al. еще двумя лабораторными показателями: D-димер $\geq 1,44$ $\mu\text{г/мл}$ + 1 балл и растворимый Р-селектин $\geq 53,1$ нг/мл + 1 балл. Этот метод позволяет выявить пациентов с низким риском ВТ и определить лиц, которым необходима профилактика тромбозов [35].

Данные первого «калькулятора риска» развития ВТ у детей с ОЛЛ, созданного на основе мультицентрового исследования, проведенного в нескольких странах Западной Европы, США и Израиле, стали доступны в 2010 г. [5, 36]. К основным критериям, определяющим повышенный риск ВТ у детей с ОЛЛ, в данном исследовании были отнесены: терапия дексаметазоном (DEXA) или преднизолоном (PDN), введение L-аспарагиназы, наличие ЦВК и маркеров тромбофилии. В анализ были включены 795 больных, получавших терапию ОЛЛ в период с 1994 по 2008 г. Результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов с оценкой более 2,5 балла значительно чаще развивались тромботические осложнения, чем у пациентов с оценкой 2,5 балла и менее (у 34 (43 %) из 79 и у 19 (2,7 %) из 716 пациентов; $p < 0,001$). В исследовании также был проанализирован эффект первичной антитромботической профилактики эноксапарином (1 мг/кг/сут) у детей с высоким риском ВТ. Из 8 детей, получавших такую профилактику в течение периода индукции, ВТ был выявлен только у 1 ребенка, тогда как в группе пациентов с высоким риском ВТ, не получавших профилактику ($n = 11$), тромбоз развился у 8 детей ($p = 0,023$).

Профилактика

Рекомендации по тромбопрофилактике для взрослых пациентов с ВТ на фоне ЗНО хорошо известны [37]. Для данной профилактики используются механические и фармакологические методы. Механические способы профилактики ВТ в некоторых случаях дополняют медикаментозную терапию ВТ. В монорежиме они могут использоваться в случае невозможности применения антикоагулянтной терапии. Международные рекомендации предлагают антитромботическую профилактику для госпитализированных больных в группах высокого риска (опухоль желудка и поджелудочной железы, хирургические больные, ожирение) при отсутствии противопоказаний. В то же время не рекомендуется рутинная антитромботическая профилактика амбулаторным пациентам, получающим ХТ, за исключением больных с множественной миеломой, получающих терапию талидомидом или леналидомидом, однако требуется индивидуальная оценка риска развития ВТ [38, 39]. Препаратами выбора для первичной профилактики и лечения ВТ у взрослых являются низкомолекулярные гепарины (НМГ). Многолетнее применение НМГ демонстрирует заметно меньшую частоту крупных кровотечений в сравнении с нефракционированными гепаринами – 6,7 % и 33,3 % соответственно [40].

Конкретных рекомендаций по профилактике ВТ у детей с онкологическими заболеваниями нет. Наиболее часто используемые у детей антикоагулянты – варфарин и гепарины [41]. Большинство исследований по изучению первичной профилактики ВТ у детей со ЗНО проведены у пациентов с ОЛЛ [5].

Имеются данные о профилактических стратегиях с назначением НМГ и концентрата антитромбина у детей с ОЛЛ [5, 28]. Известны результаты 2 исследований, посвященных изучению эффективности первичной профилактики ВТ с помощью эноксапарина при терапии аспарагиназой. В первом из них, проведенном R. Elhasid et al., ВТ не был выявлен ни у одного из 41 больного, получавшего эноксапарин в средней дозе 0,84 мг/кг/сут [5, 42]. Во 2-м исследовании, проведенном D. Harlev et al., эноксапарин в дозе 1 мг/кг/сут назначали 18 пациентам с выявленным носительством полиморфизмов FV Лейден или FII G20210A: ВТ развился у 3 больных, в контрольной группе ($n = 68$) ВТ также возник у 3 пациентов [5, 43].

Профилактику ВТ на основе антикоагулянтов у пациентов с негематологическими ЗНО часто избегают из-за страха кровотечений и кровоизлияний в центральной нервной системе, описанных в литературе [44]. На сегодняшний день в открытом доступе нет данных, на основании которых будут приведены общие рекомендации по профилактической антикоагулянтной терапии у детей со ЗНО.

Области, требующие дальнейших исследований

Существует много различных аспектов, связанных с ВТ у педиатрических пациентов со ЗНО, которые требуют дальнейших исследований. Одной из основных областей, которые необходимо изучить, является патогенез ВТ в детской онкологии. Получение знаний в этой области поможет в стратификации факторов риска развития ВТ и проведении риск-адаптированной первичной тромбопрофилактики. Проведение эпидемиологических исследований, а также оценка эффективности и безопасности вторичной антитромботической профилактики поможет селективно подходить к пациентам с ВТ.

Заключение

ВТ являются распространенным осложнением лечения онкологических заболеваний у взрослых со ЗНО, занимая 2-е место среди причин смерти, ухудшают показатели выживаемости, нарушают тайминг проведения специфической терапии. Проблемы ВТ являются актуальными в онкологии у взрослых, однако в детской онкологии освещены недостаточно. Несмотря на рост ВТ среди госпитализированных пациентов детского возраста, данные по распространенности, клинической значимости, осложнениям и исходам ВТ у детей со ЗНО представлены единичными работами. Не вызывает сомнения, что проблема ВТ в детской онкологии недооценена и требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Athale U., Siciliano S., Thabane L., Pai N., Cox S., Lathia A., Khan A., Armstrong A., Chan A.K. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(6):792–7. doi: 10.1002/pbc.21734.
- Piovesan D., Attard C., Monagle P., Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost* 2014;111(06):1015–21. doi: 10.1160/TH13-10-0827
- Tuckuviene R., Christensen A.L., Helgestad J., Johnsen S.P., Kristensen S.R. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr* 2011;159(4):663–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.03.052.
- Spencer F., Emery C., Lessard D., Anderson F., Emani S., Aragam J., Becker R.C., Goldberg R.J. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006;21(7):722–7. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00458.x.
- Жарков П.А., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Венозные тромбозы у детей со злокачественными новообразованиями (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2(1):66–74. doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-66-74. [Zharkov P.A., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. Venous thromboembolism in children with cancer. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2015;2(1):66–74. (In Russ.).]
- Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009;124(4):1001–8. doi: 10.1542/peds.2009-0768.
- Walker A.J., Grainge M.J., Card T.R., West J., Ranta S., Ludvigsson J.F. Venous thromboembolism in children with cancer – a population-based cohort study. *Thromb Res* 2014;133(3):340–4. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.021.
- Radulescu V., D'Orazio J. Venous Thromboembolic Disease in Children and Adolescents. *Adv Exp Med Biol* 2017;906:149–65. doi: 10.1007/5584_2016_113.
- Esmon C. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 2009;23(5):225–9. doi: 10.1016/j.blre.2009.07.002.
- Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007;110:1723–9. doi: 10.1182/blood-2006-10-053736.
- Carrier M., Le Gal G., Wells P.S., Fergusson D., Ramsay T., Rodger M.A. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149(5):323–33. doi: 10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00007.
- Skinner R., Koller K., McIntosh N., McCarthy A., Pizer B.; United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG); Paediatric Oncology Nursing Forum (PONF) Supportive Care Group. Prevention and management of central venous catheter occlusion and thrombosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(4):826–30. doi: 10.1002/pbc.21332.
- Bajzar L., Chan A., Massicotte M., Mitchell L. Thrombosis in children with malignancy. *Curr Opin Pediatr* 2006;18(1):1–9. doi: 10.1097/01.mop.0000193270.09001.ea.
- Petralia G., Lemoine N., Kakkar A. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(7):356–63. doi: 10.1038/nponc0225.
- Olas B., Wachowicz B., Mielicki W. Cancer procoagulant and blood platelet activation. *Cancer Lett* 2001;169:165–71. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00545-6.
- Stefansson S., McMahon G., Petittler E., Lawrence D. Plasminogen activator inhibitor-1 in tumor growth, angiogenesis and vascular remodeling. *Curr Pharm Des* 2003;9:1545–64. doi: 10.2174/1381612033454621.
- Deitcher S., Gajjar A., Kun L., Heideman R.L. Clinically evident venous thromboembolic events in children with brain tumors. *J Pediatr* 2004;145(6):848–50. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.05.055.
- Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. *Exp Rev Hematol* 2013;6(5):599–609. doi: 10.1586/17474086.2013.842124.
- Athale U., Cox S., Siciliano S., Chan A.K. Thromboembolism in children with sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(2):171–6. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.021.
- Deitcher S. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Cancer-Related Venous Thrombosis. *Abeloff's Clinical Oncology* (4th ed.), 2008. Part II (46). Pp. 693–711.
- Journeycake J.M., Buchanan G.R. Catheter-related deep venous thrombosis and other catheter complications in children with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4575–80. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6126.
- Kim S., Chung D. Pediatric solid malignancies: neuroblastoma and Wilms' tumor. *Surg Clin North Am* 2006;86(2):469–87. doi: 10.1016/j.suc.2005.12.008.
- Wang J., Chen J.S., Chuang H.Y., Yang Y.J., Chang K.C., Wu J.M. Invasion of the cardiovascular system in childhood malignant hepatic tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(6):436–9. doi: 10.1097/00043426-200208000-00006.
- Paz-Priel I., Long L., Helman L.J., Mackall C.L., Wayne A.S. Thromboembolic events in children and young adults with pediatric sarcoma. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1519–24. doi: 10.1200/JCO.2006.06.9930.

25. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., Scarpa R.M., Tonelli F., Bonizzoni E., Moia M., Parazzini F., Rossi R., Sonaglia F., Valarani B., Bianchini C., Gussoni G. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243(1):89–95. doi: 10.1097/01.sla.0000193959.44677.48.
26. Vu L., Nobuhara K., Lee H., Farmer D. Determination of risk factors for deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Pediatr Surg* 2008;43:1095–9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.02.036.
27. Manco-Johnson M., Beckman M., Goldenberg N. Risk of postthrombotic syndrome development in children with extremity deep venous thrombosis: results of the US centers of disease control and prevention pediatric thrombosis and hemostasis centers. *Blood* 2009;114:4000. doi: 10.1182/blood.V114.22.4000.4000.
28. Mitchell L., Andrew M., Hanna K., Abshire T., Halton J., Anderson R., Cherrick I., Desai S., Mahoney D., McCusker P., Wu J., Dahl G., Chait P., de Veber G., Lee K.J., Mikulis D., Ginsberg J., Way C.; Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase Group (PARKAA). 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. doi: 10.1002/cncr.11042.
29. Haddad T., Greeno E. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006;118:555–8. doi: 10.1016/j.thromres.2005.10.015.
30. Nowak-Göttl U., Wermes C., Junker R., Koch H.G., Schobess R., Fleischhack G., Schwabe D., Ehrenforth S. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood* 1999;93:1595–9. doi: 10.1182/blood.V93.5.1595.
31. Forbrigger Z., Kuhle S., Brown M.M., Moorehead P.C., Digout C., Kulkarni K. The association of venous thromboembolism with survival in pediatric cancer patients: a population-based cohort study. *Ann Hematol* 2018;97(10):1903–8. doi: 10.1007/s00277-018-3371-0.
32. Kuderer N., Culakova E., Lyman G.H., Francis C., Falanga A., Khorana A.A. A validated risk score for venous thromboembolism is predictive of cancer progression and mortality. *Oncologist* 2016;21(7):861–7. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0361.
33. Chew H., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R.H. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458–64. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.
34. Khorana A., Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C.W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
35. Ay C., Dunkler D., Marosi C., Chiriac A.L., Vormittag R., Simanek R., Quehenberger P., Zielinski C., Pabinger I. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377–82. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116.
36. Mitchell L., Lambers M., Flege S., Kenet G., Li-Thiao-Te V., Holzhauser S., Bidlingmaier C., Frühwald M.C., Heller C., Schmidt W., Pautard B., Nowak-Göttl U. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood* 2010;115(24):4999–5004. doi: 10.1182/blood-2010-01-263012.
37. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H., Huisman M., King C.S., Morris T.A., Sood N., Stevens S.M., Vintch J.R.E., Wells P., Woller S.C., Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315–52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
38. Lyman G., Bohlke K., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y., Arcelus J.I., Balaban E.P., Clarke J.M., Flowers C.R., Francis C.W., Gates L.E., Kakkar A.K., Key N.S., Levine M.N., Liebman H.A., Tempero M.A., Wong S.L., Somerfield M.R., Falanga A.; American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33(6):654–6. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351.
39. Farge D., Deboudeau P., Beckers M., Baglin C., Bauersachs R.M., Brenner B., Brillhante D., Falanga A., Gerotzafias G.T., Haim N., Kakkar A.K., Khorana A.A., Lecumberri R., Mandala M., Marty M., Monreal M., Mousa S.A., Noble S., Pabinger I., Prandoni P., Prins M.H., Qari M.H., Streiff M.B., Syrigos K., Bounameaux H., Büller H.R. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):56–70. doi: 10.1111/jth.12070.
40. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B., Marchiori A., Sabbion P., Prins M.H., Noventa F., Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–8. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108.
41. Monagle P., Chan A.K.C., Goldenberg N.A., Ichord R.N., Journeycake J.M., Nowak-Göttl U., Vesely S.K. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e737S–e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308.
42. Elhasid R., Lanir N., Sharon R., Ben Arush M.W., Levin C., Postovsky S., Ben Barak A., Brenner B. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(5):367–70. doi: 10.1097/00001721-200107000-00005.
43. Harlev D., Zaidman I., Sarig G., Ben Arush M.W., Brenner B., Elhasid R. Prophylactic therapy with enoxaparin in children with acute lymphoblastic leukemia and inherited thrombophilia during L-asparaginase treatment. *Thromb Res* 2010;126(2):93–7. doi: 10.1016/j.thromres.2010.04.013.
44. Carman T., Kanner A., Barnett G., Deitcher S. Prevention of thromboembolism after neurosurgery for brain and spinal tumors: a survey. *South Med J* 2003;96:17–22. doi: 10.1097/01.SMJ.0000047628.44490.B2.

Статья поступила в редакцию: 11.04.2019. Принята в печать: 11.07.2019.
 Article was received by the editorial staff: 11.04.2019. Accepted for publication: 11.07.2019.