

## Венозные тромбозы у детей со злокачественными новообразованиями (обзор литературы)

П.А. Жарков, А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Павел Александрович Жарков pzharkoff@gmail.com

*Венозные тромбозы (ВТ) являются частым осложнением терапии злокачественных новообразований (ЗНО) у детей. Возникновение ВТ у ребенка со ЗНО увеличивает длительность лечения, повышает его стоимость, а также негативно влияет на выживаемость и ухудшает качество жизни пациентов. Более глубокое понимание процессов, приводящих к патологическому тромбообразованию у данной группы больных, позволит более эффективно работать в сфере их предупреждения.*

**Ключевые слова:** венозный тромбоз, тромбоэмболия, тромб, рак, злокачественное новообразование, опухоль, дети

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-66-74

### Venous thromboembolism in children with cancer

P.A. Zharkov, A.G. Rumyantsev, G.A. Novichkova

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

*Venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication in children receiving treatment of cancer. VTE in a child with cancer increases duration of treatment and its cost, may reduce survival rates and affects the quality of life. Better understanding of pathologic processes, causing VTE in children with cancer, will raise an effectiveness of prophylactic approach.*

**Key words:** venous thrombosis, thromboembolism, thrombus, cancer, malignancy, children

### Введение

Распространенность венозных тромбозов (ВТ) в общей детской популяции варьирует от 0,07 до 0,14 случаев на 10000 детей в год, или 5,3 случая на 10000 обращений к врачу, или 24 случая на 1000 госпитализаций в блоки интенсивной терапии для новорожденных [1–3]. Однако появляется все больше данных, указывающих на то, что в последние годы ВТ у детей стали встречаться чаще [4]. По данным крупного эпидемиологического исследования, выполненного L. Raffini et al. в США [5], в период с 2001 по 2007 г. количество ВТ у детей выросло почти в 2 раза. Это увеличение в разной степени наблюдается во всех возрастных группах и достигает 94 эпизодов на 10000 обращений среди пациентов подросткового возраста, приближаясь к значениям у взрослых пациентов [5–7]. В большинстве случаев это вторичные окклюзии, возникающие на фоне травм, обширных хирургических вмешательств, наличия центрального венозного катетера (ЦВК), септических состояний, злокачественных новообразований (ЗНО), причем последние занимают особое место [1–3, 5, 6].

Возникновение ВТ у детей со ЗНО негативно влияет на выживаемость, как напрямую, за счет повыше-

ния риска смерти от тромбоза, так и опосредованно, за счет вынужденного увеличения сроков лечения и снижения интенсивности специфической терапии, удлинения времени пребывания пациента в стационаре и повышения стоимости лечения. Кроме того, ВТ ухудшают качество жизни пациентов [5, 6].

### Патофизиология венозных тромбозов при злокачественных новообразованиях

Основные патогенетические звенья формирования ВТ при ЗНО описаны еще в конце XIX века R. Virchow (триада Вирхова) [8]. Современное понимание триады Вирхова позволяет объяснить основные механизмы, обуславливающие склонность к повышенному тромбообразованию у пациентов со ЗНО [9, с изменениями].

#### I. Нарушения кровотока:

1. Изменение вязкости крови за счет гемодинамических нарушений, полицитемии и др.
2. Венозный стаз вследствие иммобилизации или сдавления опухолью.

#### II. Нарушения свертываемости крови:

1. Повышение активации и агрегации тромбоцитов за счет экспрессии активаторов и проагрегантов.

2. Активация плазменного звена гемостаза (экспрессия тканевого фактора, фактора Виллебранда, ракового антикоагулянта, фибриногена и др.).
3. Подавление механизмов противосвертывающей системы крови (снижение активности естественных антикоагулянтов) и дисбаланс фибринолитической системы (повышенная экспрессия ингибиторов активаторов плазминогена).

III. Повреждение сосудистой стенки за счет воздействия химиопрепаратов и факторов опухоли:

1. Смена антикоагулянтного «потенциала» эндотелия на прокоагулянтный.
2. Усиление ангиогенеза.

Опухолевые клетки самостоятельно 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 [9]. Эндотелий также играет важную роль в поддержании жидкого состояния крови в физиологических условиях [10]. Выявлено, что у пациентов со ЗНО повышено содержание маркеров активации системы гемостаза [11], а также снижена активность ADAMTS-13 — белка, расщепляющего высокомолекулярный фактор Виллебранда [12]. В результате активации эндотелиоцитов опухолью на их поверхности экспрессируется тканевый фактор (ТФ), а также существенно повышается выработка цитокинов, обладающих провоспалительным, проагрегантным и прокоагулянтным эффектами [9].

ТФ является физиологическим инициатором процессов свертывания крови [10]. Доказано, что у пациентов со ЗНО экспрессия ТФ и фактора свертывания крови VII (FVII) выше, чем у здоровых добровольцев [13]. Кроме того, сами опухолевые клетки могут представлять на своей поверхности специфическую сериновую протеазу (так называемый раковый прокоагулянт) — белок, способный напрямую активировать коагуляционный фактор X независимо от активации FVII [14]. Экспрессия ракового прокоагулянта зависит от стадии заболевания и выше в его дебюте, когда большая масса опухоли еще не подверглась циторедуктивному воздействию химиотерапии, что может объяснять более высокую частоту ВТ в первые 3 мес с момента постановки диагноза [15]. Сдавление сосудов опухолью, прорастание стенки сосудов опухолью и повышение вязкости крови за счет изменений гемодинамики и полицитемии приводят к локальным нарушениям микроциркуляции. Именно эти нарушения играют одну из ведущих ролей в формировании тромба на участке поврежденного эндотелия [9]. Активированные тромбоциты, эндотелиоциты и сами клетки опухоли представляют ту

поверхность, на которой, согласно каскадно-матричной теории свертывания крови, за счет взаимодействия факторов свертывания образуется кровяной сгусток [10]. Ингибирование естественных антикоагулянтов, снижение их синтеза и нарушения со стороны фибринолитической системы крови приводят к тому, что процессы тромбообразования при ЗНО не ограничиваются, как это должно происходить в физиологических условиях, и позволяют тромбу расти [16]. Кроме того, было показано, что существует тесная взаимосвязь между молекулами, вовлеченными в процессы злокачественной трансформации (молекулы семейства PAR, внутриклеточные протеинкиназы и др.), и активацией процессов свертывания крови за счет предоставления прокоагулянтной поверхности, а также экспрессии ТФ и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа измененной клеткой [17].

#### **Распространенность венозных тромбозов у детей с различными видами опухолей**

Наиболее распространенным ЗНО в детском возрасте является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Частота симптоматических ВТ при данном заболевании у детей значительно колеблется — от 1,1 до 36,5 %, в то время как асимптоматические эпизоды встречаются у 16–70 % пациентов [18–21]. До 50 % ВТ у детей локализовано в бассейне верхней полой вены [21, 22]. Поражение центральных венозных синусов наблюдается у 6 % детей, получавших терапию по протоколу группы BFM (Berlin–Frankfurt–Münster) — ALL-BFM-90/95 [23], и у 20–24 % детей, получавших лечение по протоколу DFCI (Dana-Farber Cancer Institute) — ALL [22, 24]. Симптоматические тромбозы в бассейне глубоких вен нижних конечностей наблюдаются в 7,7 % случаев, в поверхностных венах — в 2,2 % случаев, а в полости правого предсердия — в 1 % всех ВТ у детей [20]. В метаанализе, включавшем 1752 ребенка с ОЛЛ, частота ВТ составила 5,2 %, причем так же как у взрослых, у детей основная часть эпизодов наблюдалась во время проведения индукции (у 61 (4,8 %) из 1280 пациентов) [20].

Следующей группой опухолей по частоте развития ВТ у детей являются лимфомы и саркомы. ВТ при лимфомах встречаются у 10,7 % пациентов, приблизительно с равной частотой при неходжкинских лимфомах (НХЛ) и лимфоме Ходжкина (ЛХ) [25].

У детей с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) ВТ встречаются с частотой 6 % [21]. Интерес представляет тот факт, что в отличие от взрослых пациентов у детей симптоматические ВТ при опухолях центральной нервной системы (ЦНС) встречаются достаточно редко [26, 27]. В литературе также имеются единичные описания тромбоэмболических осложнений при миксоте сердца [28]. Частота венозных тромботических осложнений в зависимости от вида ЗНО представлена в табл. 1.

Таблица 1. Распространенность ВТ у детей со ЗНО

Вид ЗНО	Частота ВТ, %	Источник литературы
<b>ОЛЛ:</b>		
симптоматические ВТ	1,1–36,5 (в среднем – 5,2)	[18–21]
асимптоматические ВТ	16–70	[18–21]
ВТ в бассейне верхней полой вены	50	[21, 22]
ВТ в ЦНС	до 24	[22–24]
<b>Лимфомы:</b>		
НХЛ	10,7	[25]
ЛХ	11,5	[25]
ЛХ	8,7	[25]
<b>Саркомы</b> (саркома Юинга, эмбриональная рабдомио-саркома, альвеолярная рабдомиосаркома, остеогенная саркома и др.)		
	13,2–22	[21, 29]
<b>ОМЛ</b>	6,0	[21, 30]
<b>Нейробластома</b>	2,33	[21]
<b>Опухоль Вильмса</b>	2,38	[21]
<b>Опухоли ЦНС:</b>		
асимптоматические ВТ	0,64–8,9	[26, 27]
асимптоматические ВТ	4,3	[27]
симптоматические ВТ	2,4	[27]

### Факторы риска развития венозных тромбозов у детей со злокачественными новообразованиями

**Возраст.** Анализ результатов ретроспективных исследований, посвященных изучению частоты ВТ у детей с ОЛЛ, получавших терапию по протоколу DFCSI-ALL в Северной Америке, показал, что старший возраст является независимым фактором риска развития ВТ у данной группы пациентов [22, 24]. В ретроспективный анализ были включены данные 501 пациента в возрасте до 18 лет и 47 взрослых пациентов. Показано, что частота ВТ у детей с ОЛЛ повышалась с возрастом, наиболее высокой она была у детей старше 10 лет и подростков. Влияние возраста на частоту возникновения ВТ у детей с ОЛЛ было показано и в исследованиях, в которых использовались другие протоколы лечения

ОЛЛ. С.Н. Pui et al. [31] в проспективном исследовании показали, что риск возникновения ВТ при ОЛЛ у детей старше 10 лет почти в 4 раза выше, чем у пациентов более младшего возраста (16,3 % против 4,7 %;  $p = 0,03$ ). Данная тенденция была прослежена и у пациентов, получавших лечение по протоколу ALL-BFM-95 [32], а также у пациентов с солидными опухолями [6, 23, 33], в том числе с саркомами [33].

**Вид ЗНО.** В отличие от взрослых, у которых ВТ чаще являются осложнениями рака желудка, легкого, поджелудочной, молочной железы, мочеполовой системы и опухолей ЦНС, а также лимфом [34, 35], наиболее высокий риск ВТ у детей наблюдается при ОЛЛ [6, 24].

Риск развития ВТ при саркомах и лимфомах несколько ниже, чем при ОЛЛ, но в 1,5–3 раза выше, чем при других солидных опухолях (табл. 2) [36].

**Группа риска.** Влияние группы риска на риск развития ВТ у детей хорошо продемонстрировано на примере ОЛЛ. У детей, относящихся к группе высокого риска, ВТ развиваются гораздо чаще [19, 22, 31], что может быть объяснено как более агрессивным течением опухолевого процесса (инициальный гиперлейкоцитоз, неудовлетворительный ответ на лечение, множественные хромосомные aberrации), так и более интенсивной химиотерапией.

**Наличие метастазов.** В то время как у взрослых наличие метастазов и продвинутые стадии заболевания являются доказанным фактором риска развития ВТ [35], у детей влияние этих факторов оценено недостаточно. Нам удалось найти лишь одну работу, в которой у детей с саркомами и наличием метастазов риск развития ВТ был в 2,5 раза выше, чем у детей без метастазов [29].

**Химиотерапевтические препараты.** Показано, что применение химиотерапевтических препаратов и в особенности L-аспарагиназы (L-asparaginase) в лечении ОЛЛ у детей приводит к снижению активности естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин [37–42], протеины С [38–41] и S [38, 40, 41]. Наиболее изучено влияние L-aspar на синтез антитромбина. В 2006 г. была опубликована работа S. Kuhle et al. [42], в которой детям с ОЛЛ, получавшим терапию L-aspar, с профилактической целью назначали непрямые антикоагулянты. Было установлено, что несмотря на введение низкомолекулярного гепарина, у детей с ОЛЛ на фоне терапии L-aspar тромботический потенциал был выше. Это подтвердило гипотезу о том, при лечении L-aspar возникает

Таблица 2. Вид ЗНО и отношение шансов (ОШ) развития ВТ у детей

Источник	ОШ развития ВТ (95 % доверительный интервал (ДИ))			
	ОЛЛ	лимфома	саркома	другое
U. H. Athale et al., 2008 [21]	4,25 (1,6–1,3)	2,99 (0,9–9,97)	2,26 (0,7–7,3)	1,0
S. H. O'Brien et al., 2011 [6]	5,5 (3,3–8,4)	4,3 (2,8–6,7)	4,8 (3,1–7,5)	3,8 (2,4–6,1)

дефицит антитромбина, приводящий к гиперкоагуляции, даже несмотря на антикоагулянтную терапию. В другом исследовании, выполненном в Испании, 19 детей с ОЛЛ получили по 3 введения L-asr во время индукции ремиссии. Каждое введение химиопрепарата сопровождалось снижением активности антитромбина, причем данный эффект был временным. Постепенное повышение активности антитромбина наблюдалось, начиная с 7–10-го дня после введения L-asr. Под действием L-asr наблюдалось равномерное снижение как активности, так и концентрации антитромбина. У 2 из 19 пациентов был зарегистрирован ВТ, причем оба эпизода случились на фоне минимальных значений активности антитромбина. Исследование эффекта L-asr на концентрацию антитромбина *in vitro* показало, что химиопрепарат непосредственно не воздействует на молекулу антитромбина в плазме крови [37]. Тем не менее при инкубации культуры клеток HepG2 печени мышей в присутствии L-asr отмечается снижение секреции антитромбина за счет формирования внутриклеточных конгломератов молекул антитромбина [37]. Все это приводит к существенному снижению активности и концентрации антитромбина у пациентов с ОЛЛ. В то же время глюкокортикостероиды повышают активность прокоагулянтов (FII и FVIII) и ингибируют фибринолиз путем повышения активности ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, снижения концентрации  $\alpha$ -2-макроглобулина и тканевого активатора плазминогена (ТАП) [43, 44]. При исследовании тромботических осложнений у пациентов, получавших лечение по протоколу DFCI-ALL, в котором используются высокие дозы глюкокортикостероидов и L-asr в постиндукционной терапии, у 10 (11 %) из 91 пациента был выявлен ВТ той или иной локализации [24]. Не вызывает сомнений, что терапия L-asr увеличивает риск развития ВТ у пациентов с ОЛЛ. Частота ВТ зависит от источника биосинтеза L-asr: наиболее часто ВТ развиваются на фоне применения препарата, получаемого из колоний *Escherichia coli* (Медак ГмБХ, Германия; Киова Хакко Когио Ко. Лтд, упаковано Медак ГмБХ, Япония). Как было отмечено в метаанализе, риск развития ВТ был выше при использовании низких доз L-asr (менее 6 тыс. ЕД/м<sup>2</sup>), длительности терапии более 9 дней, а также длительной инфузии препарата [20]. Хотя в некоторых исследованиях и подчеркивалась роль комбинированной терапии L-asr и глюкокортикостероидами в развитии ВТ у детей, в метаанализе это не подтвердилось.

Лечение препаратами антрациклинового ряда также повышает риск развития ВТ у детей с ОЛЛ, ОМЛ и лимфомами [20, 45–47]. Тромботические осложнения наблюдались у 6,1 % пациентов с ОЛЛ, получавших антрациклины, и у 2,7 % детей, которые получали лечение по протоколу, не включавшему данные препараты [20].

Основные механизмы действия химиопрепаратов, обуславливающих повышенный риск развития ВТ у детей, представлены в табл. 3.

**Таблица 3.** Механизмы действия химиопрепаратов, обуславливающие повышенный риск развития ВТ у детей со ЗНО (по [36])

Препарат	Механизмы, обуславливающие протромботический эффект на систему гемостаза
L-asr	Ингибирование синтеза белков в печени, особенно естественных антикоагулянтов (протеины С, S, антитромбин)
Глюкокортикостероиды	Повышение активности протромбина и FVIII, ингибирование белков фибринолитической системы ( $\alpha$ -2-макроглобулина и ТАП), повышение активности ингибиторов фибринолиза
Антрациклины	Апоптоз клеток и повышение активности ТФ
Цисплатин	Повышение активности ТФ, активация тромбоцитов, повреждение эндотелия
Блеомицин	Прямая эндотелиотоксичность
АТРА	Индукция апоптоза, активация экспрессии молекул адгезии, регуляция активации цитокинов
Колониестимулирующие факторы	Повышение активности тромбина

*АТРА* – *all-trans retinoic acid* (полностью трансретиноевая кислота).

**ЦВК.** Сегодня каждый ребенок, которому планируется интенсивная химиотерапия, нуждается в центральном венозном доступе. До 50 % случаев ВТ у детей со ЗНО могут быть связаны с наличием ЦВК [20, 48]. У детей со ЗН ЦВК-ассоциированные тромбозы возникают в 10 раз чаще, чем у пациентов без онкологических заболеваний [49]. ЦВК-ассоциированные тромбозы преобладают в структуре тромботических осложнений вне зависимости от типа опухоли [21]. В исследовании J. Journeycake et al. [50] у 21 (7,3 %) из 287 пациентов с ЦВК наблюдался катетер-ассоциированный тромбоз, причем только у 5 детей отмечалась характерная клиническая картина. Авторами подчеркнута связь окклюзии катетера и ЦВК-ассоциированной бактериемии с риском развития тромбоза.

На сегодняшний день исследовано влияние следующих факторов, обуславливающих повышенный риск ЦВК-ассоциированных тромбозов [36]:

- постановка ЦВК, вводимых через периферическую вену (PICC – Peripherally Inserted Central Catheter), вызывает большую по протяженности травму эндотелия, что обусловлено проведением катетера в центральную вену из периферического доступа с возможным повреждением клапанного аппарата вен;
- чрескожная техника постановки ЦВК ухудшает визуальный контроль и может приводить к боль-

шему, по сравнению с открытой техникой, повреждающему эффекту;

- различия анатомического строения левой и правой подключичных и брахицефальных вен (более острый угол, меньшая протяженность слева) обуславливают повышение частоты ВТ при постановке ЦВК слева;
- многопросветные (многоканальные) ЦВК имеют больший диаметр, что обуславливает повышенный риск повреждения эндотелия сосуда, а также предрасполагает к нарушению локальной гемореологии;
- внутренняя яремная вена имеет меньшую длину и меньший диаметр. Кроме того, скорость кровотока во внутренней яремной вене меньше, чем в подключичной, поэтому катетеризация внутренних яремных вен у детей может быть ассоциирована с повышенным риском ВТ;
- длительное использование ЦВК;
- расположение кончика катетера в полости правого предсердия может повышать риск тромбоза верхней полой вены и правого предсердия за счет травмы эндотелия при сокращениях миокарда;
- дисфункция катетера во многих случаях возникает вследствие тромбоза его кончика. Дальнейшее распространение тромба приводит к ВТ;
- локальная инфекция может приводить к флебиту, запуская локальные гемостатические процессы.

**Тромбофилия.** Под термином «тромбофилия» понимают такое состояние, которое может длительно, возможно на протяжении жизни, повышать риск развития тромбозов. На сегодняшний день доказанными маркерами тромбофилии у детей являются: дефицит естественных антикоагулянтов (протеинов С, S и антитромбина), наличие антифосфолипидного синдрома, гипергомоцистеинемия, гиперлипопротеинемия (а), носительство полиморфизмов генов FV (FVR506Q или FV Лейден) и FII (FII G20210A). Установлено, что у пациентов с ОЛЛ и наличием хотя бы одного маркера тромбофилии наблюдаются повышенная генерация тромбина и фибрина, а также активация эндотелия. Данный эффект усиливается при применении глюкокортикостероидов [40]. Результаты крупного проспективного исследования, посвященного выявлению факторов риска ВТ у детей с ОЛЛ, продемонстрировали отсутствие 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 таким маркером [51]. R. Knöfler et al. [52] также продемонстрировали высокую частоту встречаемости (23 %) протромботических факторов у пациентов с тромбозом на фоне лечения ЗНО. С другой стороны, L. Mitchell et al. [18] не выявили ни одного носителя полиморфизмов FV Лейден и FII G20210A среди пациентов с ОЛЛ и ВТ. Тем не менее, единственный имеющийся в доступной литературе метаанализ показал, что носительство хотя бы одного маркера тромбофилии повышает риск развития ВТ у детей с ОЛЛ в 8,5 раза [20].

### Исходы венозных тромбозов у детей со злокачественными новообразованиями

Исследования, посвященные изучению исходов ВТ у детей со ЗНО, малочисленны и неоднозначны. Безусловно, исходы ВТ будут зависеть в первую очередь от локализации тромбоза, его распространенности и терапии. Дети с тромбозами сосудов внутренних органов и ЦНС подвержены большему риску развития стойкого неврологического дефицита и нарушений функций пораженных органов, что можно объяснить необратимыми изменениями в клетках тканей, находящихся в бассейне пораженного сосуда. На сегодняшний день наиболее высокая частота рецидивов ВТ наблюдается у детей с лимфомами, при этом у 1/3 пациентов могут быть выявлены те или иные признаки посттромботического синдрома [26], хронического заболевания вен, характеризующегося нарушением венозного оттока в бассейне пораженных сосудов. До 60 % детей с ВТ на фоне лечения саркомы имеют неблагоприятные последствия [21]. У детей с ОЛЛ и ЦВК-ассоциированными ВТ повторные тромботические эпизоды наблюдаются в 4–19 % случаев, посттромботический синдром – в 5–25 % случаев, тромбоз эмболия легочных артерий – в 8–15 % случаев, а летальный исход – в 2–4,8 % случаев [24, 53].

### Оценка риска возникновения венозных тромбозов у детей со злокачественными новообразованиями

Существует несколько моделей для оценки риска возникновения ВТ у взрослых пациентов [54, 55]. В 2008 г. A. Khorana et al. [54] опубликовали результаты разработки и клинической апробации простого клинического метода оценки риска ВТ у взрослых пациентов (табл. 4). В его основу положены первичная локализация опухоли, количество тромбоцитов, лейкоцитов, концентрация гемоглобина и индекс массы тела. Данный метод был апробирован на 4000 пациентов и показал себя как надежный и удобный способ разделения больных на группы высокого (3 балла и бо-

Таблица 4. Оценка риска возникновения ВТ у пациентов со ЗНО (по [54])

Параметр	Баллы
<b>Локализация/вид опухоли:</b>	
желудок, поджелудочная железа	2
легкие, лимфома, гинекологическая сфера, мочеполовая система, за исключением простаты	1
Количество тромбоцитов более $350,0 \times 10^9/\text{л}$	1
Гемоглобин менее 100 г/л или использование эритропоэтина	1
Количество лейкоцитов более $11,0 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела более 35	1

лее), среднего (1–2 балла) и низкого (0 баллов) риска ВТ [54]. Дополненный в 2010 г. еще двумя лабораторными показателями (D-димер  $\geq 1,44$   $\mu\text{г/мл}$  + 1 балл и растворимый Р-селектин  $\geq 53,1$   $\text{нг/мл}$  + 1 балл), этот метод позволяет выявлять пациентов с низким риском ВТ и определять лиц, которым необходима профилактика тромбозов [55].

В 2010 г. стали доступными данные первого «калькулятора риска» развития ВТ у детей с ОЛЛ, который был создан на основе мультицентрового исследования, проведенного в нескольких странах Западной Европы, в США и Израиле, с учетом особенностей протоколов лечения ОЛЛ, принятых в этих странах [56]. К основным критериям, определяющим повышенный риск ВТ у детей с ОЛЛ, в данном исследовании были отнесены: терапия дексаметазоном (DEXA) или преднизолоном (PDN), введение L-asr, наличие ЦВК и маркеров тромбофилии (табл. 5). Анализу подлежали 795 больных, получавших терапию ОЛЛ в период с 1994 по 2008 г. Результаты исследования показали, что у пациентов, у которых оценка составила более 2,5 балла статистически значимо чаще развивались тромботические осложнения, чем у пациентов с оценкой 2,5 и менее баллов (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 ( $p = 0,023$ ).

### Первичная профилактика венозных тромбозов у детей со злокачественными новообразованиями

Большинство исследований по изучению первичной профилактики ВТ у детей со ЗНО проведено у пациентов с ОЛЛ. Наиболее значимое из них – открытое рандомизированное исследование по применению концентрата антитромбина у детей с низкой активностью данного белка на фоне терапии ОЛЛ [18]. В основную группу были включены 30 детей с ОЛЛ, получающих терапию L-asr и концентратом антитромбина, в группу сравнения – 60 детей, которые получали только L-asr. Всем пациентам проводили мониторинг с помощью ультразвуковой доплерографии, венографии, эхокардиографии или магнитно-резонансной томографии. В результате анализа выявлен тренд в сторону меньшего количества ВТ у детей, получавших концентрат антитромбина (ОШ = 0,67; 95 % ДИ 0,30–2,3).

Целью другого ретроспективного исследования являлась оценка влияния трансфузий свежзамороженной плазмы на риск развития тромбозов центральных венозных синусов у детей с дефицитом антитромбина на фоне ОЛЛ [57]. В связи с низкой частотой развития данного осложнения (0 % в группе пациентов, получавших профилактику, и 1,5 % в группе пациентов, не получавших свежзамороженную плазму), авторам не удалось продемонстрировать преимуществ такого метода.

Таблица 5. Оценка риска возникновения ВТ при использовании различных протоколов лечения ОЛЛ у детей (по [56])

Критерий	Протокол		
	ALL-BFM-90/95/2000	COALL-92/97	FRALLE-2000
<b>Система оценки А</b>			
индукция с 8-го дня:			
DEXA или PDN 40 мг/м <sup>2</sup>	0,5	–	0,5
PDN 60 мг/м <sup>2</sup> и L-asr 5000–6000 ЕД/м <sup>2</sup>	1	–	–
максимальное количество баллов	1	0	0,5
<b>Система оценки Б</b>			
ЦВК – Бровиак/Порт	1	1	1
1 генетический маркер тромбофилии	1	1	1
более одного генетического маркера тромбофилии	2	2	2
максимальное количество баллов	3	3	3
<b>Система оценки А + Б</b>			
минимальное количество баллов	0,5	0	0,5
максимальное количество баллов	4	3	3,5

Примечание. COALL—Cooperative Acute Lymphoblastic Leukemia; FRALLE—French Acute Lymphoblastic Leukemia.

В настоящее время доступны результаты 2 исследований, посвященных изучению эффективности первичной профилактики ВТ с помощью эноксапарина при терапии L-asp. В первом из них, опубликованном в 2001 г., ВТ не был выявлен ни у одного из 41 больного, получавшего эноксапарин в средней дозе 0,84 мг/кг/сут [58]. Во втором исследовании, в котором эноксапарин в дозе 1 мг/кг/сут назначали 18 пациентам с выявленным носительством полиморфизмов FV Лейден или FIIIG20210A, ВТ развился у 3 больных, в контрольной группе ( $n = 68$ ) ВТ также возник у 3 пациентов [59]. Возможно, что невысокий эффект профилактики ВТ с помощью низкомолекулярных гепаринов может быть обусловлен снижением активности антитромбина на фоне введения L-asp.

В 2008 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в Австрии. В. Meister et al. [60] использовали другую терапевтическую схему: на фоне введения L-asp 71 ребенок получил концентрат антитромбина, 41 – концентрат антитромбина и эноксапарин. Оценивали частоту симптоматических ВТ за 240-дневный период. У пациентов, получавших комбинированную антитромботическую профилактику, не выявлено ни одного случая тромбоза, а среди пациентов, получавших монопрофилактику концентратом антитромбина, ВТ развился у 9 (12,7 %) детей ( $p = 0,02$ ). У пациентов обеих групп не зарегистрировано ни одного случая кровотечений. Эти результаты косвенно дока-

зывают, что для профилактики ВТ при ОЛЛ помимо нормализации концентрации антитромбина, необходимо создание стойкого состояния гипокоагуляции, препятствующего повышенному тромбообразованию.

### Заключение

В отличие от взрослых, у пациентов детского возраста со ЗНО не существует единых стандартов первичной антитромботической профилактики. Это может быть объяснено недостаточностью данных для четкого определения риска ВТ у детей со ЗНО. Такая ситуация, по нашему мнению, может быть связана с несколькими причинами. Во-первых, распространенность ЗНО у детей, несомненно, ниже, чем у взрослых, что обуславливает малочисленность выборок. Во-вторых, опубликованные данные в большинстве случаев являются результатами анализа частоты ВТ в небольших центрах или отделениях, что ограничивает их репрезентативность. Не вызывает сомнений, что далеко не все дети являются кандидатами для первичной антитромботической профилактики, тем не менее необходимость ее проведения в определенных группах пациентов становится все более очевидной. Для решения этой задачи мы считаем необходимым проведение исследований, направленных на анализ факторов риска ВТ, а также выявление групп пациентов, угрожаемых по развитию ВТ, с последующим исследованием эффективности и безопасности первичной антитромботической профилактики.

## ЛИТЕРАТУРА

- Andrew M., David M., Adams M. et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83(5):1251–7.
- van Ommen C.H., Heijboer H., Büller H.R. et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr* 2001;139(5):676–81.
- Nowak-Göttl U., von Kries R., Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(3):F163–7.
- Chan A.K., Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:439–43.
- 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.
- O'Brien S.H., Klima J., Termuhlen A.M., Kelleher K.J. Venous thromboembolism and adolescent and young adult oncology inpatients in US children's hospitals, 2001 to 2008. *J Pediatr* 2011;159(1):133–7.
- Richard H. White the epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):14–8.
- Bagot C.N., Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008;143(2):180–90.
- Blann A.D., Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:394740.
- Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: Триада, 2005. [Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of disorders of hemostasis. Tver: Triada, 2005. (In Russ.)].
- Hoffman R., Haim N., Brenner B. Cancer and thrombosis revisited. *Blood Rev* 2001;15(2):61–7.
- Oleksowicz L., Bhagwati N., DeLeon-Fernandez M. Deficient activity of von Willebrand's factor-cleaving protease in patients with disseminated malignancies. *Cancer Res* 1999;59(9):2244–50.
- Kakkar A.K., DeRuvo N., Chinswangwatanakul V. Tebbutt Set al. Extrinsic pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet* 1995;346(8981):1004–5.
- Rickles F.R., Brenner B. Tissue factor and cancer. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(2):143–5.
- Mielicki W.P., Tenderenda M., Rutkowski P., Chojnowski K. Activation of blood coagulation and the activity of cancer procoagulant (EC 3.4.22.26) in breast cancer patients. *Cancer Lett* 1999;146(1):61–6.
- Prandoni P., Villalta S., Bagatella P. et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997;82(4):423–8.
- Young A., Chapman O., Connor C. et al. Thrombosis and cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(8):437–49.
- Mitchell L., Andrew M., Hanna K. et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost* 2003;90(2):235–44.

19. Athale U.H., Chan A.K. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res* 2003;111(3):125–31.
20. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. 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.
21. Athale U., Siciliano S., Thabane L. et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(6):792–7.
22. Grace R.F., Dahlberg S.E., Neuberg D. et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols. *Br J Haematol* 2011;152(4):452–9.
23. Wermes C., von Depka Prondzinski M., Lichtinghagen R. et al. 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.
24. Athale U.H., Siciliano S.A., Crowther M. et al. Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute protocols: effect of age and risk stratification of disease. *Br J Haematol* 2005;129(6):803–10.
25. Athale U.H., Nagel K., Khan A.A., Chan A.K. Thromboembolism in children with lymphoma. *Thromb Res* 2008;122(4):459–65.
26. Tabori U., Beni-Adani L., Dvir R. et al. Risk of venous thromboembolism in pediatric patients with brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(6):633–6.
27. Deitcher S.R., Gajjar A., Kun L., Heideman R.L. Clinically evident venous thromboembolic events in children with brain tumors. *J Pediatr* 2004;145(6):848–50.
28. Al-Mateen M., Hood M., Trippel D. et al. Cerebral embolism from atrial myxoma in pediatric patients. *Pediatrics* 2003;112(2):e162–7.
29. Paz-Priel I., Long L., Helman L.J. et al. Thromboembolic events in children and young adults with pediatric sarcoma. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1519–24.
30. Lipay N.V., Zmitrovich A.I., Aleinikova O.V. Epidemiology of venous thromboembolism in children with malignant diseases: a single-center study of the Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology. *Thromb Res* 2011;128(2):130–4.
31. Pui C.H., Campana D., Pei D. et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Eng J Med* 2009;360(26):2730–41.
32. Möricke A., Reiter A., Zimmermann M. et al. Risk-adjusted therapy for acute lymphoblastic leukemia can reduce therapy burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111(9):4477–89.
33. Audino A.N., Yeager N.D., Asti L. et al. Length of stay and treatment-related complications are similar in pediatric and AYA patients with bone sarcoma in United States Children's Hospitals. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(3):415–9.
34. Thodiyil P.A., Kakkar A.K. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost* 2002;87(6):1076–7.
35. Chew H.K., Wun T., Harvey D. et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458–64.
36. Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. *Expert Rev Hematol* 2013;6(5):599–609.
37. Hernández-Espinosa D., Miñano A., Martínez C. et al. L-asparaginase-induced antithrombin type I deficiency: implications for conformational diseases. *Am J Pathol* 2006;169(1):142–53.
38. Albayrak M., Gürsel T., Kaya Z., Koçak U. Alterations in procoagulant, anticoagulant, and fibrinolytic systems before and after start of induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19(6):644–51.
39. Jalali M.T., Khosravi M., Keikhaei B. et al. Evaluation of plasma activity level of anticoagulant proteins in patients with acute lymphoblastic leukemia in Shafa hospital Ahwaz 2010. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(8):1045–51.
40. Appel I.M., Hop W.C., van Kessel-Bakvis C. et al. L-asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost* 2008;100(2):330–7.
41. Dixit A., Kannan M., Mahapatra M. et al. Roles of protein C, protein S, and antithrombin III in acute leukemia. *Am J Hematol* 2006;81(3):171–4.
42. Kuhle S., Lau A., Bajzar L. et al. Comparison of the anticoagulant effect of a direct thrombin inhibitor and a low molecular weight heparin in an acquired antithrombin deficiency in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with L-asparaginase: an *in vitro* study. *Br J Haematol* 2006;134(5):526–31.
43. Oztürk G., Ozsoylu S., Gürsel T. Effects of methylprednisolone on FVIII: C and vWF levels. *Eur J Haematol* 1994;53(2):119–20.
44. Sartori M.T., Rigotti P., Marchini F. et al. Plasma fibrinolytic capacity in renal transplant recipients: effect of steroid-free immunosuppression therapy. *Transplantation* 2003;75(7):994–8.
45. Mills P.J., Parker B., Jones V. et al. The effects of standard anthracycline-based chemotherapy on soluble ICAM-1 and vascular endothelial growth factor levels in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(15):4998–5003.
46. Walsh J., Wheeler H.R., Geczy C.L. Modulation of tissue factor on human monocytes by cisplatin and adriamycin. *Br J Haematol* 1992;81(4):480–8.
47. Boles J.C., Williams J.C., Hollingsworth R.M. et al. Anthracycline treatment of the human monocytic leukemia cell line THP-1 increases phosphotyrosine exposure and tissue factor activity. *Thromb Res* 2012;129(2):197–203.
48. Glaser D.W., Medeiros D., Rollins N., Buchanan G.R. Catheter-related thrombosis in children with cancer. *J Pediatr* 2001;138(2):255–9.
49. Revel-Vilk S., Yacobovich J., Tamary H. et al. Risk factors for central venous catheter thrombotic complications in children and adolescents with cancer. *Cancer* 2010;116(17):4197–205.
50. 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.
51. Nowak-Göttl U., Wermes C., Junker R. et al. 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(5):1595–9.
52. Knöfler R., Siegert E., Lauterbach I. et al. Clinical importance of prothrombotic risk factors in pediatric patients with malignancy – impact of central venous lines. *Eur J Pediatr* 1999;158(Suppl 3):S147–50.
53. Nowak-Göttl U., Kenet G., Mitchell L.G. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):103–14.
54. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–7.
55. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377–82.
56. Mitchell L., Lambers M., Flege S. et al. 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.



57. Abbott L.S., Deevska M., Fernandez C.V. et al. 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(25):5146–51.

58. Elhasid R., Lanir N., Sharon R. et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during

L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(5):367–70.

59. Harlev D., Zaidman I., Sarig G. et al. Prophylactic therapy with enoxaparin in children with acute lymphoblastic leukemia and inherited thrombophilia during L-asparaginase treatment. *Thromb Res* 2010;126(2):93–7.

60. Meister B., Kropshofer G., Klein-Franke A. et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(2):298–303.