

Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом

(обзор литературы)

Л.И.Жарикова^{1,2}, Ю.В.Румянцева^{1,2}, А.И.Карачунский^{1,2}

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Успехи современной науки привели к тому, что бессобытийная выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) составляет более 80%. Летальные случаи заболевания в настоящее время чаще всего связаны с осложнениями терапии. Соответственно, дальнейшее улучшение результатов лечения ОЛЛ у детей может быть обеспечено, прежде всего, за счет эффективных методов профилактики и лечения осложнений, а также за счет снижения токсичности применяемых программ терапии. Одним из опасных осложнений терапии ОЛЛ, оказывающих неблагоприятное влияние на результаты лечения и, как следствие, на выживаемость пациентов, является тромбоз – прижизненное образование сгустков крови в просвете сосудов или в полостях сердца. В статье, представляющей собой обзор литературы, представлены данные о частоте, патогенезе, факторах риска, диагностике, возможностях современной терапии и профилактики этого грозного осложнения.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, тромбоз, L-аспарагиназа, тромбофилия, глюкокортикостероиды, центральный венозный катетер, антикоагулянты, низкомолекулярные гепарины

Thromboses in children with acute lymphoblastic leukemia

(Review of literature)

L.I.Zharikova^{1,2}, Yu.V.Rumyantseva^{1,2}, A.I.Karachunsky^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation;

²Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow, Russian Federation

Progress in modern research led to improvement of event-free survival of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), which now reached 80% and higher. Lethal cases today are most often caused by side effects of therapy. Hence, further improvement of the results of ALL treatment in children implies effective prevention and therapy of complications and reduction of the toxicities of therapies. One of hazardous complications of ALL therapy, deteriorating the results of treatment and, hence, the patients' survival, is thrombosis – life-time blood clotting in the vascular lumen or heart cavities. This paper presents published data on the incidence, pathogenesis, risk factors, diagnosis, and potentialities of modern therapies for this grave complication and its prevention.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, thrombosis, L-asparaginase, thrombophilia, glucocorticosteroids, central venous catheter, anticoagulants, low molecular weight heparin

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самое распространенное злокачественное новообразование у детей. В структуре онкологических заболеваний у детей на долю ОЛЛ приходится до 25% от всех злокачественных опухолей и до 75% от гемобластозов [1]. Лечение ОЛЛ является

ярким примером успехов медицинской науки и практики. Еще 50 лет назад заболевание было абсолютно фатальным: даже в самых благоприятных случаях продолжительность жизни пациентов не превышала двух лет [2].

В конце 60-х годов XX века были сформулированы основные принципы терапии ОЛЛ, внедрение которых позволило в течение следующего десятилетия добиться выздоровления половины пациентов. Дальнейшее развитие методов лечения ОЛЛ, прежде всего создание дифференцированных программ для разных типов заболевания и пациентов различных групп риска, позволило к концу 80-х годов XX века повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость до 70% и более [3].

Летальные случаи заболевания в настоящее время чаще всего связаны с осложнениями терапии. Соответственно,

Для корреспонденции:

Жарикова Людмила Игоревна, научный сотрудник отдела оптимизации лечения онкологических заболеваний у детей Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, ассистент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России

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

Телефон: (495) 287-6570, доб. 5538

E-mail: zharikova.lyudmila@gmail.com

Статья поступила 27.02.2015 г., принята к печати 21.09.2015 г.

дальнейшее улучшение результатов лечения ОЛЛ у детей может быть обеспечено, прежде всего, за счет внедрения эффективных методов профилактики и лечения осложнений, а также за счет снижения токсичности применяемых программ терапии.

Одним из опасных осложнений терапии ОЛЛ, оказывающих неблагоприятное влияние на результаты лечения и, как следствие, на выживаемость пациентов, является тромбоз – прижизненное образование сгустков крови в просвете сосудов или в полостях сердца. В этой связи большое значение приобретает изучение тромбозов у детей с ОЛЛ, что позволит разработать эффективные методы ранней диагностики, лечения и профилактики этого грозного осложнения.

Эпидемиология тромбозов у детей с ОЛЛ

ОЛЛ занимает первое место среди онкологических заболеваний у пациентов детского и подросткового возраста, осложняющихся тромбозом. Данные о частоте развития тромбозов при ОЛЛ очень вариабельны: по данным разных исследователей, тромбоз развивается в 1–36% случаев ОЛЛ [4–6]. Следует отметить, что обычно сообщения о высокой частоте тромбозов исходят из тех клиник, в которых ведется активное мониторирование состояния сосудистой системы пациентов с ОЛЛ. Наиболее существенную информацию относительно частоты этого осложнения можно получить из метаанализа результатов проспективных исследований, посвященных терапии ОЛЛ у детей. Так, метаанализ, в который были включены 17 проспективных исследований, проведенных в странах Западной Европы и Северной Америки с 1970 по 2005 г. (суммарно 1752 ребенка с ОЛЛ), показал, что у 5,2% пациентов отмечались клинически значимые проявления тромбоза, а частота выявления тромбоза при инструментальных методах исследования (ультразвуковое исследование, дуплексная сонография, венография, ангиография, магнитно-резонансная и компьютерная томография – КТ) составляла 37–73% [7].

Факторы риска развития тромбозов у детей с ОЛЛ

Известно, что тромбозы часто развиваются у пациентов с онкологическими заболеваниями, что обусловлено нежелательными эффектами лекарственных препаратов, действием опухолевых цитокинов, постельным режимом, сдавлением сосудов опухолью, использованием внутрисосудистых устройств [5, 8].

Инвазия опухоли, применение лекарственных препаратов с прокоагулянтными свойствами [у детей – прежде всего, L-аспарагиназы (L-asparaginase) и глюкокортикостероидов (ГКС) и гораздо реже препаратов стимулирующих лейкопозз (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ); у взрослых – препаратов платины, высоких доз 5-фторурацила, тамоксифена, метамидина, Г-КСФ, эритропоэтина и других препаратов], длительное использование центральных венозных катетеров (ЦВК) приводят к повреждению и дисфункции эндотелия и являются триггерным механизмом тромбоза. Макрофагальные провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 и интерлейкин-6) также повреждают эндотелий, что приводит к активации тромбоцитов, а затем – к активации факторов свертывания крови XII и X (FXII и FX соответственно). Кроме

указанных цитокинов, опухоли (в основном муцинопродукующие, но часто и остальные) способны выделять так называемые онкопрокоагулянты, к которым относятся цистеиновая протеаза и сиаловая кислота, а также тканевый фактор. Действие этих веществ приводит к активации FX и FV, что напрямую вызывает преобразование протромбина в тромбин, т.е. завершает каскад реакций коагуляции, в результате которого образуется фибрин [8, 9]. Некоторую роль, хотя и не очень значительную (из-за редкости и обычно малой выраженности у детей), в образовании тромбозов может играть антифосфолипидный синдром и волчаночный антикоагулянт [10, 11].

По результатам многоцентрового когортного исследования немецких групп BFM (Berlin–Frankfurt–Münster Study Group, протоколы ALL-BFM-90/95/2000), COALL (Cooperative Acute Lymphoblastic Leukemia, протоколы COALL-92/97) и французской группы (French Acute Lymphoblastic Leukemia, протокол FRALLE-2000), в которое были включены 899 детей с ОЛЛ старше 1-го года, была выявлена статистически значимо более высокая частота тромбозов у пациентов группы высокого риска (high risk group – HRG) с тромбофилией, получавших более высокие дозы ГКС (64,7%), по сравнению с пациентами группы стандартного риска (standard risk group – SRG) без генетических факторов (2,5%; $p < 0,001$). Также было показано, что профилактическое назначение низкомолекулярных гепаринов (эноксипарина) больным с высоким риском развития тромбоза снижает вероятность развития тромботических осложнений почти в 6 раз – с 72,7 до 12,5% ($p = 0,023$) [6].

Одной из самых значимых причин возникновения тромбозов у детей с ОЛЛ является совместное использование L-asparaginase и ГКС (в основном в терапии индукции ремиссии) [12]. Применение L-asparaginase в терапии ОЛЛ основано на деpleции аминокислоты аспарагина и существенной редукции синтеза белка. В здоровых клетках восстановление содержания аспарагина происходит благодаря ферменту аспарагинсинтетазе, экспрессия которого в лейкемических клетках существенно снижена. Применение L-asparaginase также приводит к значительному снижению синтеза большинства плазменных факторов – плазминогена, фибриногена, антитромбина, протеинов C и S, а также фактора Виллебранда (vWF) [13].

Уменьшение концентрации фибриногена и vWF в сыворотке крови опасно развитием геморрагических осложнений, а редукция синтеза антитромбина провоцирует развитие тромбозов. Последний эффект не является дозозависимым: показано, что более низкие дозы L-asparaginase (5000–6000 ME/m²) чаще провоцируют тромбозы, чем высокие дозы (10 000 ME/m² или более) [5].

Использование ГКС в терапии ОЛЛ, напротив, приводит к повышению синтеза FVII, vWF, протромбина, антитромбина, а также ингибитора активатора плазминогена. Кроме того, при сочетании ГКС с L-asparaginase усиливается активность коллагена [14]. В итоге наиболее частым нежелательным явлением совместного применения L-asparaginase и ГКС являются тромботические осложнения.

Тромбогенный эффект зависит от препарата и продолжительности его применения. Показано, что дексаметазон (Dexa) является более безопасным в отношении тромботических осложнений, чем преднизолон (Pred). Так, мета-

анализ результатов индукции ремиссии по протоколам ALL-BFM-90/95 и ALL-BFM-2000 показал, что частота тромбозов при использовании Pred в дозе 60 мг/м² в течение 36 дней была статистически значимо больше, чем при применении Dexa в дозе 10 мг/м² в течение 21 дня (10,4 против 1,8%; $p = 0,028$) [14]. Схожие результаты были получены при проведении консолидации ремиссии: при использовании Pred тромбозы были зарегистрированы у 12,2% пациентов, в то время как при применении Dexa – у 1,6% пациентов ($p = 0,001$). Одновременное использование ГКС с L-aspirin в ходе консолидации ремиссии статистически значимо повышало риск развития тромбозов [5, 14].

По данным исследований, проведенных в Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), частота тромботических осложнений при ОЛЛ зависит от возраста пациентов и группы риска. Анализировали частоту возникновения тромбозов у пациентов HRG (возраст менее двух или более 9 лет, количество лейкоцитов более $20,0 \times 10^9/\text{л}$, поражение средостения или центральной нервной системы – ЦНС) и у пациентов SRG (все остальные пациенты). Анализ серии исследований (ALL-DFCI-95-01 и ALL-DFCI-2000-01) показал, что у детей в возрасте менее 8–10 лет частота развития тромбозов составила 2–4%, а у детей старше 9–10 лет – 15–44% ($p < 0,01$). У детей с ОЛЛ, отнесенных к HRG, частота развития тромбозов была статистически значимо больше, чем у детей, отнесенных к SRG (26 против 2%; $p < 0,0001$), что может быть обусловлено использованием более высоких доз ГКС в интенсификации у пациентов HRG [15].

Использование ЦВК является причиной $\frac{1}{3}$ всех тромбозов при ОЛЛ. Хотя большинство тромбозов протекает бессимптомно, они опасны развитием повторных тромботических эпизодов, которые развиваются у 4–19% пациентов. Кроме того, тромбоз в системе центральных вен опасен из-за возможности тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), которая возникает у 8–15% пациентов. По данным некоторых исследований, посттромботический синдром развивается у 5–25% пациентов. В 2–4% случаев тромбоз, ассоциированный с ЦВК, является непосредственной причиной смерти пациентов с ОЛЛ [4, 16–18].

Большинство исследователей считают, что важную роль в формировании тромбоза играет не только катетеризация центральной вены, но и метод катетеризации и вид самого катетера. С точки зрения профилактики тромбозов предпочтительным является использование имплантируемых ЦВК системы Port-a-cath, состоящих из входной камеры (порта) и непосредственно катетера [19–21]. Катетеризация центральных вен с помощью катетеров Hickman и Broviac проводится хирургическим путем, при этом создается туннель под кожей. С точки зрения профилактики инфекций и тромбообразования этот метод лишь слегка уступает катетеризации с созданием подкожного порта [22]. Так называемая пункционная катетеризация, несмотря на простоту метода, имеет наибольшие недостатки с точки зрения развития тромбоза, так как любые манипуляции с катетером приводят к его перемещениям в отверстии в стенке катетеризированного сосуда. Самую главную роль играет материал, из которого изготовлен катетер. Катетеры, изготовленные из тефлона, силикона или полиуретана, т.е. современные высокотехнологичные катетеры, зарекомендовавшие себя в течение не-

скольких десятилетий использования в ведущих мировых онкогематологических центрах, менее тромбогенны и адгезивны, чем сделанные из поливинилхлорида или полиэтилена короткие однопросветные рентгенонегативные катетеры для подключичной вены отечественного производства [23].

Катетеризация правой яремной или подключичной вены является менее опасной, что объясняется анатомическими характеристиками венозной системы – катетеризация слева чревата большими изгибами катетера и появлением турбулентного тока крови. Кроме того, слева проходит грудной лимфатический проток, ранение которого при правосторонней локализации катетера невозможно, а при его положении слева, хотя и является редкостью, способно существенно осложнить дальнейшее лечение больного [24–26].

Кроме того, существенную роль играет уход за ЦВК, профилактика тромбообразования в просвете катетера, а также профилактика так называемых катетерных инфекций [27, 28].

Краткий алгоритм действий при развитии инфекционных осложнений у пациентов, имеющих ЦВК, представлен на рисунке.

Несомненно, важную роль в развитии тромбозов при ОЛЛ играют так называемые тромбофилические мутации – генетические характеристики системы коагуляции. Тромбофилия является не самостоятельным заболеванием, а лишь склонностью к тромбозам, которая проявляется при особых обстоятельствах, таких как онкогематологические заболевания, полихимиотерапия, катетеризация центральных вен. Важнейшими мутациями являются изменения в генах факторов свертывания крови – FII (GP20210A) и FV (F5G1659A, FV Leiden). Менее значимыми, так называемыми минорными, т.е. играющими лишь дополнительную роль в присут-

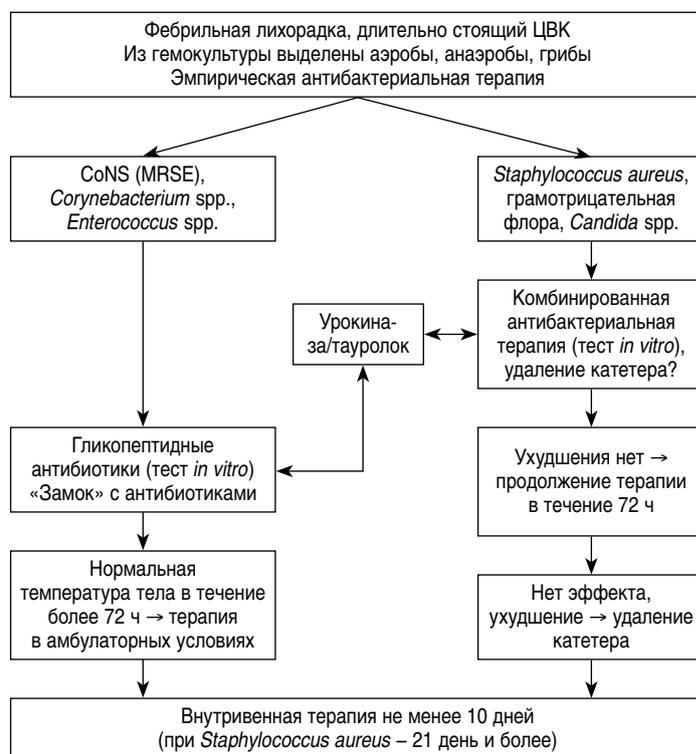


Рисунок. Алгоритм действий при развитии инфекционных осложнений у пациентов с наличием ЦВК (цит. по [29]). CoNS – коагулазанегативные стафилококки; MRSE – метициллин-резистентный *Staphylococcus epidermidis*.

ствии более важных факторов, признаны мутации ингибитора активатора плазминогена (PAI-I) и метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR, генотип 677TT). Последняя мутация имеет клиническое значение лишь при повышенном содержании гомоцистеина. Кроме того, очень важным является врожденное (результат мутации) или приобретенное (нарушение белково-синтетической функции печени) снижение содержания в сыворотке крови естественных антикоагулянтов (протеина S и C, антитромбина). Одновременное выявление нескольких факторов предрасположенности к тромбофилическим состояниям значительно увеличивает риск развития тромбозов. По данным метаанализа, включавшего 5 исследований (557 детей с ОЛЛ), тромбофилические мутации были выявлены у 131 (23,5%) пациента, из них тромбоз на фоне терапии развился у 31 (23,7%) ребенка [5].

По данным проспективного исследования группы BFM, в которое были включены 289 пациентов с ОЛЛ, риск развития тромбоза у детей с мутациями генов системы свертывания крови был гораздо выше, чем у пациентов без таких мутаций. Так, тромботические осложнения наблюдались почти у половины (у 27, или 49,1%, из 55) детей с тромбофилическими мутациями, тогда как у детей без таких мутаций тромбоз развился только у 5 (2,2%) из 231 ребенка ($p < 0,0001$). В ходе исследования были выявлены следующие мутации: лейденская мутация – у 11 (20%) пациентов, из них у 10 пациентов в гетерозиготной форме и у 1 пациента в гомозиготной форме, мутации в гене протромбина в гетерозиготной форме – у 5 (9,1%) пациентов, дефицит протеина C типа I – у 4 (7%) пациентов, дефицит белка S типа I – у 4 (7%) пациентов, дефицит антитромбина типа I – у 2 (3,6%) пациентов, увеличение содержания липопротеинов – у 9 (16,4%) пациентов, мутация гена *MTHFR* в гомозиготной форме – у 20 (36%) пациентов [30].

Клинические проявления тромбозов

По данным U.Nowak-Göttl и соавт. [16], наиболее частой локализацией тромбозов (более половины всех случаев) при ОЛЛ у детей является ЦНС с преобладанием поражения венозной системы (синусов), в которых развивается около 1/3 всех тромбозов; тромбозы артерий головного мозга с развитием ишемического инсульта составляют 18% от всех тромботических осложнений. Нередко развиваются тромбозы верхней полой вены (27%), реже – тромбозы нижних конечностей (8%), ТЭЛА (2%). Тромбозы других локализаций составляют в сумме около 12% от тромботических осложнений у детей с ОЛЛ.

Внешние проявления тромбоза зависят от того, насколько глубоко расположена вена и насколько сильно она тромбирована. Если тромб находится в подвздошной или бедренной вене, то отек распространяется на всю ногу, кожа синее и становится холодной. Из-за того, что ухудшается отток крови по главным венам, кровь перераспределяется в подкожные сосуды, иногда расширяются вены на животе. При этом состояние ребенка резко ухудшается, температура тела повышается, появляются озноб, слабость. Могут наблюдаться боли, отек. Тромбозы глубоких вен могут осложниться ТЭЛА, проявляющейся затруднением дыхания, болью в грудной клетке, одышкой, цианозом. При ишемических инсультах и тромбозах венозных синусов в зависимости от

локализации наблюдается разнообразная неврологическая симптоматика: головные боли, нарушение зрения, гемипарез мышц лица и конечностей, судороги [16, 31, 32].

В результате тромбоза иногда (чаще у взрослых больных) развивается так называемый посттромботический синдром. Его причиной является то, что процесс лизиса тромба и реканализации часто приводит к нарушению функции венозных клапанов и утолщению эндотелия в месте бывшей деструкции, и, следовательно, к ухудшению гемодинамики в пораженном участке, что проявляется повышением внутривенозного давления иногда до величины давления в приводящих артериях. Одновременно происходит патологический сброс крови по перфорантным венам из глубоких вен в поверхностные, что усугубляет локальные гемодинамические нарушения и приводит к трофическим изменениям. У некоторых пациентов возможно развитие лимфостаза. Клинические проявления посттромботического синдрома проходят несколько стадий: изменение окраски кожи с преобладанием синюшного оттенка, нарастание плотного индуративного отека, возможны болевые ощущения, а в дальнейшем – пигментация кожи [33–35].

Диагностика тромбозов

Диагностика тромбозов у детей с ОЛЛ на современном этапе складывается из совокупности клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, однако часть тромбозов (особенно катетер-ассоциированных) остаются бессимптомными [36].

Для диагностики тромбоза, ассоциированного с ЦВК, используют доплеровское исследование сосудов бассейна верхней полой вены с оценкой протяженности и флотирования тромба. При подозрении на тромбоз глубоких вен конечностей (в основном нижних) и тромбоз вен системы верхней полой вены также используют доплеровское исследование пораженного участка с цветным картированием. При отрицательном результате возможно проведение двухсторонней венографии. Для подтверждения ишемического инсульта и тромбоза венозных синусов применяют магнитно-резонансную ангиографию (МР-ангиографию) или ангиографию головного мозга и КТ.

При подозрении на тромбоз воротной вены и других вен брюшной полости (крайне редко!) показано доплеровское исследование ± ангиография.

Вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких, МР-ангиография являются подходящими методами для диагностики ТЭЛА у детей [37–41].

В коагулограмме на начальных стадиях тромбоза концентрация фибриногена, протромбина, значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ) нормальные, обращает внимание повышение концентрации D-димера. В дальнейшем при отсутствии терапии отмечаются снижение концентрации фибриногена в результате потребления и продолжающееся повышение концентрации D-димера [42].

Принципы терапии тромботических осложнений

Использование антитромботических лекарственных средств в педиатрической практике отличается от такового у взрослых [43–45]. У детей с ОЛЛ оно имеет свои дополни-

тельные особенности и зависит от многих факторов: преобладающей локализации тромбоза, иных провоцирующих факторов [46, 47], отличий в показателях системы гемостаза и показателях коагулограммы у детей и подростков [48], возрастных различий в распределении и связывании антитромботических препаратов [49–51].

Часто необходимые педиатрические лекарственные формы антикоагулянтных препаратов недоступны, это относится к антагонистам витамина К и низкомолекулярным гепаринам (НМГ). Необходимость соблюдения диеты при приеме оральных антикоагулянтов делает их использование сложным, особенно у детей, находящихся на грудном и искусственном вскармливании, поскольку грудное молоко и детские молочные смеси имеют очень разное содержание витамина К [52, 53].

Основными методами антитромботической терапии являются антикоагулянтные препараты, фибринолитики, поставка фильтров и хирургические методы.

Гепарин не обладает собственной антикоагулянтной активностью, являясь кофактором антитромбина, и вызывает ингибирование тромбина и FXa.

При применении нефракционированного гепарина (НФГ) у детей рекомендуемые терапевтические дозы составляют 75–100 МЕ/кг в виде болюсного введения, затем 18–28 МЕ/кг в час. Инфузию гепарина (с помощью инфузионных насосов) следует подбирать таким образом, чтобы поддерживать время свертывания крови в пределах 15–23 мин, а АЧТВ – в 2–3 раза выше нормы (норма 25–35 с), или анти-FXa активность гепарина – в пределах 0,3–0,7 МЕ/мл [54–57].

Широкое использование НФГ для достижения быстрого антитромботического эффекта ограничено рядом их недостатков: возможно только внутривенное введение, короткий период полувыведения и узкое терапевтическое окно.

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями антикоагулянтами выбора для терапии, первичной профилактики (направленной на предотвращение тромбоза) и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений (терапии, снижающей риск развития повторного тромбоза) стали

НМГ [58]. Терапия НМГ также имеет свои недостатки: необходимость инъекции 2 раза в день подкожно, возможность развития гепарин-ассоциированной тромбоцитопении. Дозу препарата следует подбирать таким образом, чтобы анти-FXa активность гепарина составляла 0,5–1 МЕ/мл.

На фармацевтическом рынке представлен ряд препаратов НМГ. Все препараты имеют возрастное ограничение до 18 лет, однако накоплен большой положительный опыт использования фраксипарина, клексана и фрагмина в педиатрической практике, что позволяет их применять по жизненным показаниям у детей [58–65]. Основные используемые у детей препараты НМГ и их возрастные дозировки представлены в таблице [58–65].

Применение оральных антикоагулянтов, антагонистов витамина К, является достаточно проблематичным у детей из-за необходимости соблюдения диеты с ограничением витамин К-содержащих продуктов и тщательного мониторинга с постоянной коррекцией доз [66, 67].

При повторных тромбозах и наличии тромбофилии у пациентов детского и подросткового возраста возможно применение варфарина после начальной антикоагуляционной терапии гепарином в течение 5 дней (для предотвращения варфарин-ассоциированных некрозов кожи). Варфарин применяют в стартовой дозе 0,2 мг/кг в сутки перорально, не более 5 мг в сутки. С постоянным мониторингом международного нормализованного отношения (МНО), которое должно быть в пределах 2–3 [68].

Особое внимание заслуживает терапия тромботических осложнений, развившихся на фоне дефицита антитромбина III, который может быть врожденным, но чаще развивается вследствие применения L-асп. Для восполнения дефицита антитромбина III используют препараты плазмы и препараты антитромбина III в дозе 1 МЕ антитромбина III на 1 кг массы тела для повышения активности антитромбина III в плазме крови на 1%. При уже развившемся тромбозе используют НМГ или варфарин [16, 69].

В исследовании L.Mitchell и соавт. [70], изучавших профилактическое введение антитромбина III детям с ОЛЛ, по-

Таблица. Основные препараты НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбозов у детей

международное непатентованное наименование	Препарат торговое наименование, компания-производитель	Дозировка в зависимости от массы тела или возраста	Примечания
Дальтепарин натрия	Фрагмин® («Пфайзер МФГ», Бельгия)	100–150 МЕ/кг в сутки	Применяется для лечения различных видов тромбоза глубоких вен и первичной профилактики тромбообразования
Надропарин кальция	Фраксипарин® («Аспен Фарма Трейдинг Лимитед», Ирландия, ЗАО «ГлаксоСмитКляйн», Россия)	1 мл Фраксипарина эквивалентен приблизительно 9500 МЕ анти-FXa активности надропарина. 0,1 мл/10 кг каждые 12 ч	Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском тромбообразования, лечение тромбоэмболий
Ревипарин натрия	Кливарин® («Knoll», Германия)	Масса тела менее 5 кг – 150 МЕ/кг каждые 12 ч Масса тела более 5 кг – 100 МЕ/кг каждые 12 ч	Применяется только для профилактики тромбоза В настоящее время в РФ не зарегистрирован
Тинзапарин натрия	Инногеп® («Leo Pharmaceutical Products», Дания)	0–2 мес – 275 МЕ/кг в сутки 2–12 мес – 250 МЕ/кг в сутки 1–5 лет – 240 МЕ/кг в сутки 5–10 лет – 200 МЕ/кг в сутки 10–16 лет – 175 МЕ/кг в сутки	Применяется для лечения тромбозов глубоких вен и послеоперационной профилактики В настоящее время в РФ не зарегистрирован
Эноксапарин натрия	Клексан® («Санофи-Авентис», Франция)	До 2 мес – 1,5 мг/кг каждые 12 ч Старше 2 мес – 1 мг/кг каждые 12 ч	Профилактика тромбоэмболии при хирургических вмешательствах, профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском тромбообразования, лечение тромбоэмболий

лучавшим L-asp, частота развития тромбоза у пациентов, получавших антитромбин III, составила 28% [95% доверительный интервал (ДИ) 10–46%], а у пациентов, не получавших профилактическое введение антитромбина III, – 37% (95% ДИ 24–49%).

При артериальных тромбозах, обширной ТЭЛА, а также ишемических инсультах применяют фибринолитическую терапию. Препаратами выбора в этих сложных ситуациях являются активаторы плазминогена – тканевый активатор плазминогена (альтеплаза), стрептокиназа и урокиназа.

M.Albiseti [71] на основании собственных исследований разработал схемы фибринолитической терапии. Согласно его рекомендациям в зависимости от наличия препарата используют или альтеплазу (в дозе 0,1–0,6 мг/кг в течение 6 ч с последующим введением свежезамороженной плазмы в дозе 20 мг/кг и гепарина в дозе 20 МЕ/кг в час), или стрептокиназу (стартовая доза 2000 МЕ/кг, затем 2000 МЕ/кг в час каждые 6–12 ч), или урокиназу (стартовая доза 4400 МЕ/кг, затем 4400 МЕ/кг в час каждые 6–12 ч). Показателями, которые используют для мониторинга при терапии фибринолитиками, являются АЧТВ, ТВ.

При кровотечениях, развившихся на фоне терапии НМГ и антагонистами витамина К, используют комбинированный препарат, содержащий факторы свертывания крови (II, VII, IX, X), антитромбин III и протеин С (Протромплекс®, «Бакстер», Австрия) [72].

Пациентам с ОЛЛ, получающим антикоагулянтную терапию, при проведении люмбальных пункций для профилактики кровотечений необходим перерыв во введении антикоагулянтов – препараты отменяют за 24 ч до выполнения люмбальной пункции и возобновляют прием через 24 ч после нее [73].

Инвазивное лечение тромботических осложнений у детей используют достаточно редко. Постановка фильтров нижней полой вены даже у взрослых является калечащей процедурой и способна вызвать повторные обширные тромбозы. Поэтому необходимо тщательно взвесить риск постановки фильтр-устройства. Несколькими авторами была описана успешная постановка фильтров нижней полой вены у 6 детей [74–76].

Хирургическое лечение тромбоза также редко применяют у детей. Есть сообщения о проведении хирургического лечения тромбозов у больных детского возраста, но не существует никаких конкретных рекомендаций по использованию тромбэктомии у детей. Клиницисты должны учитывать соотношение риск–польза для каждого пациента и тщательно рассматривать вопрос о последующей антикоагулянтной терапии [77, 78].

Есть данные о применении новых тромболитических препаратов, за которыми, возможно, будущее в терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями, у которых развились тромботические осложнения. Фондапаринукс натрия (Арикстра®, «Аспен Фарма Трейдинг Лимитед», Ирландия) является прямым ингибитором FXa, его вводят 1 раз в день. Препарат не связывается с тромбоцитами и, являясь синтетическим продуктом, не инактивирует тромбин (FIIa) и не обладает антиагрегационным действием в отношении тромбоцитов. Фондапаринукс натрия применяют при гепарин-ассоциированной тромбоцитопении и развитии

рефрактерности к терапии варфарином. У детей препарат применяют в дозе 0,1 мг/кг подкожно [79, 80].

Бивалирудин (Ангиомакс®, «Medicines Co», США) является аналогом гирудина и прямым ингибитором тромбина. Не вызывает гепарин-ассоциированной тромбоцитопении. Бивалирудин вводят внутривенно струйно, а затем применяют капельно при экстенсивных тромбозах, в том числе и у детей [81–83].

Прямые ингибиторы FXa для перорального приема – аписабан (Эликвис®, «Бристол-Майерс Сквипб Компани», США) и ривароксабан (Ксарелто®, «Байер Фарма АГ», Германия), изначально применявшиеся у взрослых пациентов для профилактики тромбозомболических осложнений при ортопедических операциях, в настоящее время у взрослых служат альтернативой антагонистам витамина К. У детей опыт их применения ограничен, поскольку не проведено больших международных исследований; назначают, в основном, по жизненным показаниям [84, 85].

Прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (Прадакса®, «Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ», Германия) – пероральный препарат, также изначально разработанный для профилактики тромбозомболических осложнений при ортопедических операциях, в настоящее время с успехом используется для профилактики инсульта и системных тромбозомболий у пациентов с фибрилляцией предсердий и служит хорошей альтернативой варфарину. Ксимелагатран (Эксанта®, «АстраЗенека АБ», Швеция) является прямым ингибитором тромбина, применяется как парентерально, так и перорально, сопоставим по активности с антагонистами витамина К. Как дабигатрана этексилат, так и ксимелагатран в ходе исследований вызывали меньше кровотечений, чем варфарин. Их применение не требует такого жесткого контроля, как антагонисты витамина К [86]. У детей опыт применения дабигатрана этексилата и ксимелагатрана ограничен, официальные показания ограничены возрастом старше 18 лет, поскольку не проводились большие международные исследования у детей. Однако при необходимости эти препараты могут применяться вне официально зарегистрированных показаний (“off label”) у детей.

Возможности профилактики тромботических осложнений

Первичная профилактика тромботических осложнений у пациентов с ОЛЛ основана на поддержании проходимости и содержании в асептическом состоянии ЦВК, введении антиромбина III в отдельных случаях и назначении НМГ у пациентов с высоким риском развития тромбоза [17].

У всех пациентов с ОЛЛ с уже имеющимся тромбозом существует угроза развития вторичных тромботических осложнений. Детям после элиминации провокативного фактора (ЦВК) и разрешения первичного тромбоза следует продолжить терапию НМГ (активность анти-FXa гепарина должна составлять 0,5–1 МЕ/мл) до 6–12 нед. Дети, продолжающие получать полихимиотерапию (L-asp) и перенесшие артериальный тромбоз или неполную окклюзию глубоких вен, с концентрацией D-димера менее 500 нг/мл и наличием менее трех признаков тромбофилии должны получать НМГ (активность анти-FXa гепарина должна составлять 0,5–1 МЕ/мл)

в течение 1–6 нед с последующим возможным переходом на варфарин (МНО должно составлять 2–3) до 6 мес терапии, если тромб лизирован, и до 12 мес терапии, если тромб сохранялся до полугода. Высокий риск развития повторного тромбоза имеют пациенты, получающие терапию по поводу ОЛЛ, с тромбозом нижней полой вены или полной окклюзией глубоких вен при концентрации D-димера менее 500 нг/мл и наличии более трех признаков тромбофилии. Такие дети должны получать НМГ (активность анти-FXa гепарина должна составлять 0,5–1 МЕ/мл) в течение 1–6 нед, затем варфарин (МНО должно составлять 2–3) в течение не менее 1 года [4, 87].

Заключение

ОЛЛ – самое частое злокачественное новообразование у детей. От своевременно начатого рационального лечения зависит прогноз заболевания. Без лечения прогноз ОЛЛ неблагоприятный. Препараты, используемые в лечении ОЛЛ, часто приводят к развитию нежелательных явлений. Одним из серьезных осложнений терапии являются тромбозы при использовании L-asp и ГКС, которые включены во все протоколы для лечения ОЛЛ. Развитие тромботических осложнений может лимитировать использование L-asp и ГКС в терапии основного заболевания, что, безусловно, значительно ухудшает прогноз. До 50% симптоматических тромбозов локализируются в ЦНС, до 30% симптоматических тромбозов связаны с ЦВК. Установлено, что риск тромботических осложнений намного выше у детей с изменениями в генах факторов свертывания крови. Дети с одним или несколькими унаследованными протромботическими факторами риска, получающие L-asp и Pred, имеют наиболее высокий риск развития симптоматического тромбоза. У пациентов, получающих *Escherichia coli* L-asp, могут наблюдаться более выраженные нежелательные явления, чем у тех, которые получают *Erwinia* L-asp. Использование Pred может значительно повышать риск развития тромбоэмболических осложнений по сравнению с Dexa. Важно поддерживать проходимость ЦВК с помощью НФГ. Использование НМГ в качестве лечения и профилактики тромбозов может быть безопасным у пациентов детского возраста с ОЛЛ.

В то же время тромботические осложнения у детей с ОЛЛ остаются сложной, не до конца изученной проблемой, что требует проведения тщательно спланированных рандомизированных исследований, направленных на выявление подгрупп пациентов с ОЛЛ с повышенным риском тромбообразования, и разработки специальных программ профилактической терапии, целью которых является уменьшение частоты и тяжести осложнений на фоне проведения химиотерапии и улучшение качества жизни пациентов, излеченных от ОЛЛ [88].

Литература/References

- Schrapp M, Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2009;46(1):52-63.
- Barnes E. Caring and curing: paediatric cancer services since 1960. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2005;14(14):373-80.
- Румянцева ЮВ, Карачунский АИ, Румянцев АГ. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского.* 2009;87(4):19-27./Rumyantseva YuV, Karachunskiy AI, Rumyantsev AG. Optimizatsiya terapii ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey v Rossii. *Pediatriya. Zhurnal im. GN Speranskogo.* 2009;87(4):19-27. (In Russian).
- Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2007;138(4):430-45.
- Khorana AA, Streiff MB, Farge D, Mandala M, Debourdeau P, Cajfinger F, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J Clin Oncol.* 2009; 27(29):4919-26.
- Mitchell L, Lambers M, Flege S, Kenet G, Li-Thiao-Te V, Holzhauser 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.
- 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.
- Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore).* 1977;56(1):1-37.
- Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349(2):109-11.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2009;114(10):2020-30.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010;376(9751):1498-509.
- Zia AN, Chitlur M. Management of thrombotic complications in acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr.* 2013;80(10):853-62.
- 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.
- 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.
- Athale UH, Siciliano SA, Crowther M, Barr RD, Chan AK. 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.
- Nowak-Göttl U, Kenet G, Mitchell LG. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(1):103-14.
- Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994;83(5):1251-7.
- Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Adams M, Abdoell M, de Veber G, et al. Systemic thromboembolism in children. Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. *Thromb Haemost.* 2004;92(4):722-8.
- Ku YH, Kuo PH, Tsai YF, Huang WT, Lin MH, Tsao CJ. Port-A-Cath implantation using percutaneous puncture without guidance. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(3): 729-34.
- Zganjer M, Cizmić A, Butković D, Matolić M, Karaman-Ilić M, Stepan J. Central venous catheters for chemotherapy of solid tumors--our results in the last 5 years. *Coll Antropol.* 2008;32(3):767-70.
- Yeste Sánchez L, Galbis Caravajal JM, Fuster Diana CA, Moledo Eiras E. Protocol for the implantation of a venous access device (Port-A-Cath System). The complications and solutions found in 560 cases. *Clin Transl Oncol.* 2006;8(10): 735-41.
- Ahmed Z, Mohyuddin Z. Complications associated with different insertion techniques for Hickman catheters. *Postgrad Med J.* 1998;74(868):104-7.

23. Гилевич АВ, Кулагин АД, Крючкова ИВ, Сергеевичева ВВ, Сизикова СА, Труфакин СВ и др. Проблема обеспечения венозного доступа в онкогематологии. Интенсивная терапия. 2007;3. Режим доступа: <http://icj.ru/journal/number-3-2007/124-problema-obespecheniya-venoznogo-dostupa-v-onkogematologii.html>./Gilevich AV, Kulagin AD, Kryuchkova IV, Sergeevicheva VV, Sizikova SA, Trufakin SV, et al. Problema obespecheniya venoznogo dostupa v onkogematologii. Intensivnaya terapiya. 2007;3. Available at: <http://icj.ru/journal/number-3-2007/124-problema-obespecheniya-venoznogo-dostupa-v-onkogematologii.html>. (In Russian).
24. McLean TW, Fisher CJ, Snively BM, Chauvenet AR. Central venous lines in children with lesser risk acute lymphoblastic leukemia: optimal type and timing of placement. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):3024-9.
25. Male C, Chait P, Andrew M, Hanna K, Julian J, Mitchell L; PARKAA Investigators. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood*. 2003;101(11):4273-8.
26. Lee SH, Hahn ST. Comparison of complications between transjugular and axillosubclavian approach for placement of tunneled, central venous catheters in patients with hematological malignancy: a prospective study. *Eur Radiol*. 2005;15(6):1100-4.
27. Halton J, Nagel K, Brandão LR, Silva M, Gibson P, Chan A, et al. Do children with central venous line (CVL) dysfunction have increased risk of symptomatic thromboembolism compared to those without CVL-dysfunction, while on cancer therapy? *BMC Cancer*. 2012;12:314.
28. Samaras P, Dold S, Braun J, Kestenholz P, Breitenstein S, Imhof A, et al. Infectious port complications are more frequent in younger patients with hematologic malignancies than in solid tumor patients. *Oncology*. 2008;74(3-4):237-44.
29. Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(7):606-20.
30. Nowak-Göttl U, Wermes C, Junker R, Koch HG, Schobess R, Fleischhack G, 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.
31. 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.
32. Piovesan D, Attard C, Monagle P, Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1015-21.
33. Saedon M, Stansby G. Post-thrombotic syndrome: prevention is better than cure. *Phlebology*. 2010;25(Suppl.1):14-9.
34. Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood*. 2009;114(21):4624-31.
35. Polen E, Weintraub M, Stoffer C, Jaffe DH, Burger A, Revel-Vilk S. Post-thrombotic syndrome after central venous catheter removal in childhood cancer survivors: A prospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(2):285-90.
36. Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(5):599-609.
37. Kim FM, Burrows PE, Hoffer FA, Chung T. Interpreting the results of pediatric central venous catheter studies. *Radiographics*. 1996;16(4):747-54.
38. Sèbire 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(3):477-89.
39. Male C, Chait P, Ginsberg JS, Hanna K, Andrew M, Halton J, et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):593-8.
40. Male C, Kuhle S, Mitchell L. Diagnosis of venous thromboembolism in children. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(4):377-90.
41. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):595-603.
42. Баркаган ЗС. Гемостаз. В кн.: Воробьев АИ, ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. М.: Ньюдиамед; 2005:9-148./Barkagan ZS. Gemostaz. V kn.: Vorob'yev AI (ed). Rukovodstvo po gematologii. 3-e izd. Moscow: "Nyudiamed" Publ.; 2005: 9-148. (In Russian).
43. Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas. *Blood Rev*. 2010;24(2):63-8.
44. Thomas DM, Albritton KH, Ferrari A. Adolescent and young adult oncology: an emerging field. *J Clin Oncol*. 2010;28(32):4781-2.
45. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2,Suppl.):53S-70S.
46. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23,Suppl.1):14-8.
47. Raffini L, Huang YS, 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.
48. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost*. 2006;95(2):362-72.
49. Ignjatovic V, Summerhayes R, Than J, Gan A, Monagle P. Therapeutic range for unfractionated heparin therapy: age-related differences in response in children. *J Thromb Haemost*. 2006;4(10):2280-2.
50. Newall F, Johnston L, Ignjatovic V, Summerhayes R, Monagle P. Age-related plasma reference ranges for two heparin-binding proteins--vitronectin and platelet factor 4. *Int J Lab Hematol*. 2009;31(6):683-7.
51. Ignjatovic V, Straka E, Summerhayes R, Monagle P. Age-specific differences in binding of heparin to plasma proteins. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1290-4.
52. Haroon Y, Shearer MJ, Rahim S, Gunn WG, McEnery G, Barkhan P. The content of phyloquinone (vitamin K1) in human milk, cows' milk and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography. *J Nutr*. 1982;112(6): 1105-17.
53. von Kries R, Shearer M, McCarthy PT, Haug M, Harzer G, Göbel U. Vitamin K1 content of maternal milk: influence of the stage of lactation, lipid composition, and vitamin K1 supplements given to the mother. *Pediatr Res*. 1987;22(5):513-7.
54. Newall F, Barnes C, Ignjatovic V, Monagle P. Heparin-induced thrombocytopenia in children. *J Paediatr Child Health*. 2003;39(4):289-92.
55. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2,Suppl.):e24S-43S.
56. Ignjatovic V, Summerhayes R, Gan A, Than J, Chan A, Cochrane A, et al. Monitoring Unfractionated Heparin (UFH) therapy: which Anti-factor Xa assay is appropriate? *Thromb Res*. 2007;120(3):347-51.
57. Newall F, Ignjatovic V, Summerhayes R, Gan A, Butt W, Johnston L, et al. In vivo age dependency of unfractionated heparin in infants and children. *Thromb Res*. 2009;123(5):710-4.
58. Merkel N, Gunther G, Schobess R. Long-term treatment of thrombosis with enoxaparin in pediatric and adolescent patients. *Acta Haematol*. 2006;115(3-4): 230-6.
59. Ignjatovic V, Najid S, Newall F, Summerhayes R, Monagle P. Dosing and monitoring of enoxaparin (Low molecular weight heparin) therapy in children. *Br J Haematol*. 2010;149(5):734-8.
60. Nowak-Göttl U, Bidlingmaier C, Krümpel A, Göttl L, Kenet G. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children. *Br J Pharmacol*. 2008;153(6):1120-7.

61. Streif W, Goebel G, Chan AK, Massicotte MP. Use of low molecular mass heparin (enoxaparin) in newborn infants: a prospective cohort study of 62 patients. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):F365-70.
62. Kuhle S, Massicotte P, Dinyari M, Vegh P, Mitchell D, Marzinotto V, et al. Dose-finding and pharmacokinetics of therapeutic doses of tinzaparin in pediatric patients with thromboembolic events. *Thromb Haemost.* 2005;94(6):1164-71.
63. Massicotte MP, Adams M, Leaker M, Andrew M. A nomogram to establish therapeutic levels of the low molecular weight heparin (LMWH), clivarine in children requiring treatment for venous thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost.* 1997; 78(Suppl.1):282. Abstr.
64. Massicotte P, Julian JA, Marzinotto V, Gent M, Shields K, Chan AK, et al. Dose-finding and pharmacokinetic profiles of prophylactic doses of a low molecular weight heparin (reviparin-sodium) in pediatric patients. *Thromb Res.* 2003; 109(2-3):93-9.
65. Nohe N, Flemmer A, Rümmler R, Praun M, Auberger K. The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 48 cases. *Eur J Pediatr.* 1999;158(Suppl.3):S134-9.
66. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, Adams M, Ginsberg J, Freedom R, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost.* 1994;71(3):265-9.
67. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AK, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. *Blood.* 1999;94(9):3007-14.
68. Newall F, Savoia H, Campbell J, Monagle P. Anticoagulation clinics for children achieve improved warfarin management. *Thromb Res.* 2004;114(1):5-9.
69. Ranta S, Heyman MM, Jahnukainen K, Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Frisk T, et al. Antithrombin deficiency after prolonged asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(7):749-56.
70. Mitchell L, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Wu J, 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.
71. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res.* 2006;118(1):95-105.
72. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care.* 2008;12(4):R105.
73. Avila ML, Macartney CA, Hitzler JK, Williams S, Kiss A, Brandão LR. Assessment of the outcomes associated with periprocedural anticoagulation management in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 2014;164(5):1201-7.
74. Reed RA, Teitelbaum GP, Stanley P, Mazer MJ, Tonkin IL, Rollins NK. The use of inferior vena cava filters in pediatric patients for pulmonary embolus prophylaxis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1996;19(6):401-5.
75. Raffini L, Cahill AM, Hellinger J, Manno C. A prospective observational study of IVC filters in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(4):517-20.
76. Chaudry G, Padua HM, Alomari AI. The use of inferior vena cava filters in young children. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(7):1103-6.
77. Menon SC, Hagler DJ, Cetta F, Cabalka AK. Rheolytic mechanical thrombectomy for pulmonary artery thrombus in children with complex cyanotic congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(2):237-43.
78. Sur JP, Garg RK, Jolly N. Rheolytic percutaneous thrombectomy for acute pulmonary embolism in a pediatric patient. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70(3):450-3.
79. Nagler M, Haslauer M, Wuillemin WA. Fondaparinux - data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res.* 2012;129(4):407-17.
80. Tokgoz H, Caliskan U, Demir M. Successful use of fondaparinux in a child with heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(8): 769-71.
81. Vakil NH, Kanaan AO, Donovan JL. Heparin-induced thrombocytopenia in the pediatric population: a review of current literature. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012;17(1):12-30.
82. Dager WE, Dougherty JA, Nguyen PH, Militello MA, Smythe MA. Heparin-induced thrombocytopenia: treatment options and special considerations. *Pharmacotherapy.* 2007;27(4):564-87.
83. Rayapudi S, Torres A Jr, Deshpande GG, Ross MP, Wohrley JD, Young G, et al. Bivalirudin for anticoagulation in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(6): 798-801.
84. Ghanny S, Crowther M. Treatment with novel oral anticoagulants: indications, efficacy and risks. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(5):430-6.
85. Streif W, Ageno W. Direct thrombin and factor Xa inhibitors in children: a quest for new anticoagulants for children. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(3-4):73-9.
86. Mahan CE. Practical aspects of treatment with target specific anticoagulants: initiation, payment and current market, transitions, and venous thromboembolism treatment. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;39(3):295-303.
87. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. 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-801S.
88. van Ommen CH, Chan AK. Supportive care in pediatric cancer: the road to prevention of thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(3):371-81.

Информация о соавторах:

Румянцева Юлия Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом оптимизации лечения онкологических заболеваний у детей Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 5513
 E-mail: j.roumiantseva@mail.ru

Карачунский Александр Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 5507
 E-mail: aikarat@mail.ru