

Рецидивирующее течение тромбозов глубоких вен у детей со злокачественными заболеваниями крови: обзор литературы

Д.С. Морозова¹, Д.А. Евстратов², П.А. Жарков²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, ул. Ленинские горы, 1

Контакты: Дарья Сергеевна Морозова darsmorozova@gmail.com

Венозный тромбоз у детей со злокачественными заболеваниями — редкое осложнение. Несмотря на успешное лечение, сохраняется вероятность развития рецидива тромбоза глубоких вен. Рецидивы тромбоза глубоких вен у детей со злокачественными заболеваниями являются редким осложнением, значительно снижающим качество жизни, тогда как у взрослых рецидивы тромбоза глубоких вен отрицательно влияют на выживаемость, ограничивая эффективность проводимого лечения. Факторы риска, влияющие на развитие рецидива тромбоза глубоких вен у детей, особенно госпитализированных для лечения злокачественных заболеваний, изучены недостаточно.

Ключевые слова: венозный тромбоз, рецидив, дети, тромбоз глубоких вен, рак, лейкоз

Для цитирования: Морозова Д.С., Евстратов Д.А., Жарков П.А. Рецидивирующее течение тромбозов глубоких вен у детей со злокачественными заболеваниями крови: обзор литературы. Онкогематология 2019;14(2):24–8.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-24-28

Recurrent deep vein thrombosis in children with malignant blood diseases: literature review

D.S. Morozova¹, D.A. Evstratov², P.A. Zharkov²

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

²Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Venous thromboembolism is not a rare complication in children with cancer. Despite the advantages of the treatment of venous thromboembolism there is still a probability of venous thromboembolism recurrence. In adult patients with cancer venous thromboembolism recurrence an influence on the lower survival rate. In children with cancer venous thromboembolism recurrence is a rare complication, but it can significantly reduce the quality of life. Risk factors of venous thromboembolism recurrence in children with cancer are not properly investigated.

Key words: venous thromboembolism, recurrent thrombosis, children, deep vein thrombosis, cancer, leukemia

For citation: Morozova D.S., Evstratov D.A., Zharkov P.A. Recurrent deep vein thrombosis in children with malignant blood diseases: literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(2):24–8.

Введение

Венозный тромбоз (ВТ) является одной из главных причин инвалидизации и смертности у взрослых пациентов со злокачественными заболеваниями (ЗЗ) [1]. Возникновение ВТ у детей со ЗЗ отрицательно влияет на выживаемость как напрямую, за счет повышения риска смерти от тромбоза, так и опосредованно, за счет вынужденного увеличения длительности лечения и снижения интенсивности специфической терапии, увеличения времени пребывания пациента в стационаре и повышения стоимости лечения. Кроме этого, ВТ ухудшает качество жизни пациентов [2, 3]. При этом пациенты со ЗЗ имеют повышенный риск

как повторных тромботических эпизодов, так и кровотечений [4]. Кровотечения могут быть обусловлены не только изменениями со стороны свертывающей системы крови при подборе антитромботической терапии, но и биологией ЗЗ, а также проводимым противоопухолевым лечением [5, 6].

Таким образом, лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациента со ЗЗ является нетривиальной задачей. С одной стороны, имеется высокая вероятность развития рецидива тромбоза, с другой — большой риск возникновения геморрагических осложнений при проведении антитромботической терапии. Цель лечения ТГВ — не только достижение реканализации

пораженного сосуда, но и вторичная профилактика повторных тромботических эпизодов. Тем не менее частота и причины возникновения рецидивов венозных тромбозов как у взрослых, так и у детей, со 33 остаются малоизученными.

Цель исследования — анализ частоты и определение факторов риска повторных ТГВ у детей со 33 на основании доступных данных литературы.

Венозные тромбозы у детей со злокачественными заболеваниями

Распространенность ТГВ растет и достигает 94 эпизодов на 10 тыс. обращений среди пациентов подросткового возраста. На данный момент частота их выявления приближается к таковой у взрослых пациентов [2, 7]. В большинстве случаев ВТ у детей являются вторичными и возникают на фоне травм, обширных хирургических вмешательств, наличия центрального венозного катетера (ЦВК), септических состояний, 33, причем последние занимают особое место [2, 3, 8–11]. С учетом последних данных можно сделать вывод о том, что распространенность ТГВ у детей, получающих терапию по поводу гемобластозов, сопоставима с таковой у взрослых пациентов [12]. Несмотря на то что большинство ТГВ в детской онкологии-гематологии представлено асимптотическими эпизодами, симптоматические ТГВ могут наблюдаться у 5–10 % пациентов с гемобластомами и у 3 % пациентов с апластическими анемиями [12]. Действительно, частота симптоматических ВТ при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей сильно колеблется — от 1,1 до 36,5 %, в то время как асимптотические эпизоды встречаются у 16–70 % пациентов [11, 13–15]. До 50 % ВТ у детей локализовано в бассейне верхней полой вены [15, 16]. Поражение центральных венозных синусов наблюдается у 6–24 % детей с ОЛЛ [16–18]. Симптоматические тромбозы в бассейне глубоких вен нижних конечностей отмечаются в 7,7 % случаев, в поверхностных венах — в 2,2 %, в полости правого предсердия — в 1 % всех ВТ у детей [14]. В метаанализе, включавшем 1752 случая с ОЛЛ, частота ВТ составила 5,2 %, причем, как и у взрослых, у детей основная часть эпизодов наблюдалась во время проведения индукции (у 61 (4,8 %) из 1280 пациентов) [14].

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 и лимфоме Ходжкина [12, 19]. В другом исследовании ТГВ был выявлен у 20,7 % детей и подростков с лимфомой Ходжкина, причем большинство ВТ были асимптотическими [20]. В данном исследовании у 7 (58,3 %) пациентов тромбоз был диагностирован на этапе индукции, у 1 (8,3 %) — на момент постановки диагноза, у 3 (25,0 %) — на этапе консолидации и у 1 (8,3 %) — на этапе проведения лучевой

терапии. Стоит отметить, что все симптоматические ТГВ были диагностированы к моменту окончания индукции.

У детей с острым миелоидным лейкозом ВТ встречаются с частотой 15,63 %, при этом наибольшее количество симптоматических тромбозов наблюдалось у детей в возрасте 16 лет. Несмотря на то что пик заболеваемости приходился на возраст 0–2 лет, наибольшая частота ТГВ отмечена в возрасте 5, 7 и 13 лет [12]. В другом исследовании симптоматические ТГВ были зарегистрированы у 6 % детей с острым миелоидным лейкозом [15]. В случае апластических анемий нет данных о влиянии возраста на риск возникновения ТГВ [12]: наибольшая их частота наблюдалась как в возрасте 1 года, так и 15 лет.

Важно отметить, что, в отличие от взрослых пациентов, у детей симптоматические ВТ при опухолях центральной нервной системы встречаются достаточно редко [21, 22]. Также имеются единичные описания тромботических осложнений при миксеме сердца [23] и саркомах [24].

Возникновение повторных эпизодов ТГВ отрицательно сказывается на выживаемости взрослых пациентов со 33 [25]. В среднем рецидивирующее течение ТГВ наблюдается у 17,5 % взрослых пациентов [21], при этом наличие 33 является одним из наиболее весомых факторов риска рецидива ТГВ (рТГВ) [26]. Пациенты со 33 имеют больший риск развития как кровотечений при антикоагулянтной терапии, так и рецидивов тромбозов, причем распространенность последних в 4 раза выше, чем у пациентов без сопутствующих 33 [4]. Данные осложнения не объясняются гипо- или гиперкоагуляцией при подборе антикоагулянтной терапии и явно имеют патогенез, связанный со 33 и получаемой химиотерапией [5, 6].

В исследовании P. Prandoni и соавт. было показано, что распространенность рТГВ тем выше, чем больше распространенность 33 [4]. Так, 33-ассоциированный ТГВ встречается у 20–30 % детей [28]. В этом случае тромбозы носят в основном асимптотический характер, в то время как для симптоматических тромбозов необходимо наличие таких дополнительных факторов риска, как ЦВК, крупная опухоль и др. [20].

Анализ риска развития рТГВ по нозологическим группам и возрасту, проведенный J.D. Douketis, выявил наибольший относительный риск у пациентов со 33, затем — с хроническими сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями [29]. В детской популяции, согласно данным U. Nowak-Gotti и соавт., у неонкологических пациентов повторный тромбоз встречался в 21,3 % случаев с медианой времени после окончания приема антикоагулянтов 3,5 года [30]. Частота осложнений в виде кровотечений и тромбозов одинакова для инициального периода антикоагулянтной терапии, однако после 6 мес терапии распространенность рТГВ уменьшалась [31]. Также было

показано, что для более пожилых пациентов риск рТГВ меньше, а наличие ТГВ в анамнезе и пол в данном исследовании не являлись факторами риска.

P. Prandoni и соавт. в течение 10 лет наблюдали за 1626 взрослыми пациентами с ранее диагностируемыми ТГВ или тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) после окончания приема антагонистов витамина К [32]. Через 50 мес рТГВ был отмечен у 22,9 % пациентов; кумулятивная заболеваемость через 1 год составила 11,0 %, через 3 года – 19,6 %, через 5 лет – 29,1 %, через 10 лет – 39,9 %.

Несмотря на то что ТГВ является одним из осложнений при лечении детей со ЗЗ, одна из первых работ, изучающих влияние данного осложнения на выживаемость у пациентов с лейкозами и лимфомами, стала доступна только в 2018 г.: 1-летняя выживаемость пациентов с ТГВ была значимо ниже, чем у пациентов с тем же диагнозом, но без ТГВ. K. Kulkarni и соавт. показали, что у детей с лейкозами и лимфомами ТГВ развивался в 8 и 10 % случаев соответственно [33]. Из всех пациентов, включенных в исследование, частота тромбозов составила 8 %, при этом более половины (58 %) были ассоциированы с ЦВК, с преобладающей локализацией в верхней венозной системе, что подтверждается данными работы U. Athale и соавт. [15].

Повторные эпизоды тромбозов глубоких вен у детей со злокачественными заболеваниями

Одной из первых работ, в которой охарактеризована частота рТГВ у детей, является исследование Канадского детского центра тромбофилии [8, 34]: у 9 из 65 погибших госпитализированных детей смерть наступила в результате повторных ТГВ/ТЭЛА, все из которых были ЦВК-ассоциированные. Тяжелые осложнения, не поддающиеся терапии, были характерны для детей более старшего возраста, так как они имели рТГВ и посттромботический синдром. Однако смертность от ТЭЛА была одинакова во всех возрастных группах. P. Monagle и соавт. в этой работе показали, что 35 (8,1 %) включенных в исследование пациентов имели рТГВ со средним временем по прошествии от первого случая 6 мес [34]. Из этих пациентов только 5 получали вторичную антитромботическую профилактику в момент рецидива. В данной работе 102 из 405 пациентов имели ЗЗ/трансплантацию костного мозга, среди них 2 пациента погибли в результате тромбоэмболии, 5 имели рецидив тромбоэмболии, 10 – посттромботический синдром. Y. Guo и соавт. провели метаанализ распространенности ТГВ и рТГВ у детей [35]. Медиана возраста пациентов с рТГВ составляла 14 лет (3,6–15 лет). Во время антикоагулянтной терапии 25 (19,7 %) из 127 пациентов имели рТГВ, однако в 80 % случаев второй ТГВ происходил после прекращения приема антикоагулянтов.

В работе C. Wermes и соавт. показано, что 21 % детей с ОЛЛ имели генетические факторы риска [17].

Различные варианты наследственной тромбофилии (дефицит антитромбина, протеина С и S, G20210A варианта фактора II) доказанно являются фактором риска ТГВ и рТГВ [17], G1691A вариант фактора V и повышенный уровень липопротеина (a) имеют тенденцию приводить к рТГВ [36].

L. Raffini и соавт. провели 7-летнее исследование (с 2001 по 2007 г.) тромботических осложнений у 2921 383 госпитализированных педиатрических пациентов с различными заболеваниями, 12 % из 11 337 пациентов с ТГВ имели рТГВ [2]. Отношение доли пациентов с рТГВ к доле пациентов с одним случаем ТГВ было наименьшим у детей в возрасте до 1 года (21 к 36 %) и наибольшим у подростков (37 к 27 %). Рецидивы ТГВ были ассоциированы с хроническими состояниями, в частности со ЗЗ: распространенность ЗЗ среди пациентов с рТГВ была в 2 раза выше, чем среди пациентов с первым эпизодом ТГВ (24 и 12 % соответственно). Таким образом, на основании проведенного анализа можно предположить, что рецидивирующее течение ТГВ более характерно для пациентов в возрасте старше 1 года и подростков.

Эти данные подтверждаются результатами исследования C.U. Rank и соавт. [37]. Кумулятивная вероятность развития ТГВ была выше у пациентов в возрасте 10–18 лет, чем у пациентов 1–10 лет (15,5 и 3,7 % соответственно, $p = 0,0001$). Риск симптоматических ТГВ повышают установка ЦВК [37] и применение L-аспарагиназы в дозах менее 10 000 ЕД/м² в течение более 9 дней [14].

В исследовании I.L.M. Klaassen и соавт. были включены 2183 детей со ЗЗ, в том числе с лимфомами, острым миелоидным лейкозом и ОЛЛ [38]. Рецидив ТГВ был диагностирован у 12 (15,4 %) пациентов: из них у четверти повторный тромбоз был той же локализации, что и первый. У 7 пациентов рецидив развился через 3 мес после первого тромботического осложнения. У 7 пациентов рецидив возник на фоне антикоагулянтной терапии (6 пациентов получали низкомолекулярные гепарины в терапевтической дозе и 1 – в профилактической). Однако стоит учесть, что у 3 пациентов дозы гепарина были уменьшены в связи с тромбоцитопенией. При этом следует отметить, что для взрослых пациентов в таком состоянии действует протокол не уменьшения дозы антикоагулянта, а наоборот, ее сохранения одновременно с заместительными трансфузиями тромбоцитарного концентрата [39]. Ни один из онкологических пациентов с ТГВ не умер по причине тромбоза, однако 42 % среди умерших по причине ЗЗ имели рТГВ. Также в этой работе показано, что при IV стадии лимфомы был выявлен тренд к повышению частоты ТГВ. Среди пациентов данной группы рТГВ был обнаружен у 15,4 % детей с ТГВ.

R.F. Grace и соавт. в 2018 г. подтвердили меньшую распространенность рТГВ у детей по сравнению со взрослыми – 17 и 47 % соответственно, несмотря

на антикоагулянтную терапию [16]. Пациенты обеих групп получали повторные введения L-аспарагиназы и к моменту возникновения рТГВ получили в среднем 96 % дозы препарата. Только 2 из 11 пациентов с рТГВ проводили первичную антитромботическую профилактику и диагностику тромбозов в силу подозрения на эффект L-аспарагиназы. Стоит отметить, что данные результаты характерны для симптоматических ТГВ и подтвержденных асимптоматических ТГВ [40].

Заключение

Рецидивы тромботических осложнений у детей со ЗЗ являются редким осложнением, однако значительно снижающим качество жизни и увеличивающим длительность пребывания в стационаре, нарушающим сроки проведения лечебных мероприятий по поводу

основного заболевания. На данный момент выявлено всего несколько факторов, статистически значимо влияющих на риск рТГВ, — ЦВК для симптоматических рТГВ, IV стадия лимфомы и более старший возраст для рТГВ в целом. Однако имеются данные о потенциальных факторах риска — более старший возраст пациентов, длительное лечение рецидивирующих ЗЗ и повторные курсы химиотерапии. Также многими авторами было отмечено, что некорректный подбор доз антикоагулянтов при профилактике, а также отсутствие своевременной диагностики приводили к большому количеству повторных асимптоматических ТГВ. Необходим дальнейший анализ групп риска рецидива тромботических осложнений у госпитализированных детей со ЗЗ для проведения более корректной тромбопрофилактики у таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5(4):692–9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.
2. Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009;124(4):1001–8. DOI: 10.1542/peds.2009-0768.
3. 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. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.01.005.
4. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108.
5. Nadir Y., Brenner B. Cancer and thrombosis—new insights. *Rambam Maimonides Med J* 2018. DOI: 10.5041/RMMJ.10349.
6. Ogren M., Bergqvist D., Wahlander K. et al. Trousseau's syndrome — what is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006;95(3):541–5. DOI: 10.1160/TH05-10-0694.
7. White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):14–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66.
8. 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.
9. 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. DOI: 10.1067/mpd.2001.118192.
10. Nowak-Gottl U., von Kries R., Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(3):F163–7.
11. Mitchell L., Andrew M., Hanna K. et al. Trend to efficacy and safety using anti-thrombin 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. DOI: 10.1160/TH02-11-0283.
12. Жарков П.А., Морозова Д.С., Гобадзе Д.А. и др. Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови. *Онкогематология* 2019;14(1):20–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-20-30. [Zharkov P.A., Morozova D.S., Gobadze D.A. et al. Deep veins thrombosis in children with blood diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(1):20–30. (In Russ.)].
13. Athale U.H., Chan A.K.C. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. *Thromb Res* 2003;111(4–5):199–212. DOI: 10.1016/j.thromres.2003.10.007.
14. 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. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015511.
15. 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. DOI: 10.1002/pbc.21734.
16. 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 leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol* 2011;152(4):452–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08524.x.
17. 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.
18. 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. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05528.x.
19. Athale U.H., Nagel K., Khan A.A., Chan A.K.C. Thromboembolism in children with lymphoma. *Thromb Res* 2008;122(4):459–65. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.12.006.
20. Евстратов Д.А., Жарков П.А., Пшонкин А.В. и др. Венозные тромбозы у детей и подростков с лимфомой Ходжкина. *Педиатрия* 2018;97(4):30–6. [Evstratov D.A., Zharkov P.A., Pshonkin A.V. et al. Venous thrombosis in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *Pediatrics = Pediatr* 2018;97(4):30–6. (In Russ.)].
21. 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. DOI: 10.1002/pbc.20149.
22. Deitcher S.R., Gajjar A., Kun L., Heide- man R.L. Clinically evident venous thromboembolic events in children with brain tumors. *J Pediatr* 2004;145(6):848–50. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.05.055.
 23. Al-Mateen M., Hood M., Trippel D. et al. Cerebral embolism from atrial myxoma in pediatric patients. *Pediatrics* 2003;112(2):e162–7.
 24. 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. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.9930.
 25. Khorana A.A., Francis C.W., Kuderer N.M. et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. *Thromb Res* 2017;151:89–95. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.01.009.
 26. Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M. et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1245–8. DOI: 10.1001/archinte.162.11.1245.
 27. Hansson P.O., Sorbo J., Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000;160(6):769–74. DOI: 10.1001/archinte.160.6.769.
 28. Khorana A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010;125(6):490–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.12.023.
 29. Douketis J.D., Foster G.A., Crowther M.A. et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000;160(22):3431–6. DOI: 10.1001/archinte.160.22.3431.
 30. Nowak-Gottl U., Junker R., Kreuz W. et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001;97(4):858–62.
 31. López-Núñez J.J., Trujillo-Santos J., Monreal M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2018;16(12):2391–6. DOI: 10.1111/jth.14305.
 32. Prandoni P., Noventa F., Ghirarduzzi A. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92(2):199–205. DOI: 10.3324/haematol.10516.
 33. Kulkarni K., Forbrigger Z., Moorehead P.C. et al. Correction to: the association of venous thromboembolism with survival in pediatric cancer patients: a population-based cohort study. *Ann Hematol* 2018;97(9):1743. DOI: 10.1007/s00277-018-3394-6.
 34. Monagle P., Adams M., Mahoney M. et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47(6):763–6.
 35. Guy Y., Albisetti M., Bonduel M. et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children. *Circulation* 2008;118(13):1373–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789008.
 36. Ho W.K., Hankey G.J., Quinlan D.J., Eikelboom J.W. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166(7):729–76. DOI: 10.1001/archinte.166.7.729.
 37. Rank C.U., Toft N., Tuckuviene R. et al. Thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia: results of NOPHO ALL2008 protocol treatment in patients aged 1 to 45 years. *Blood* 2018;131(22):2475–84. DOI: 10.1182/blood-2018-01-827949.
 38. Klaassen I.L.M., van Els A.L., van de Wetering M.D., van Ommen C.H. Increasing incidence and recurrence rate of venous thromboembolism in paediatric oncology patients in one single centre over 25 years. *Thromb Haemost* 2017;117(11):2156–62. DOI: 10.1160/TH17-02-0109.
 39. Carrier M., Khorana A.A., Zwicker J.I. et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013;11(9):1760–5. DOI: 10.1111/jth.12338.
 40. Tullius B.P., Athale U., van Ommen C.H., et al. The identification of at-risk patients and prevention of venous thromboembolism in pediatric cancer: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16(1):175–80. DOI: 10.1111/jth.13895.

Вклад авторов

Д.С. Морозова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Д.А. Евстратов: обзор публикаций по теме статьи;

П.А. Жарков: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

D.S. Morozova: reviewing of publications on the article's topic, article writing;

D.A. Evstratov: reviewing of publications on the article's topic;

P.A. Zharkov: study design development, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.С. Морозова/D.S. Morozova: <https://orcid.org/0000-0003-1443-4902>

Д.А. Евстратов/D.A. Evstratov: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

П.А. Жарков/P.A. Zharkov: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 25.03.2019. **Принята к публикации:** 25.04.2019.

Article received: 25.03.2019. **Accepted for publication:** 25.04.2019.