

Посттромботический синдром у детей (обзор литературы)

Т.Ю. Яфوشкина^{1,2}, П.А. Жарков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»; Россия, 143003, Московская область, Одинцовский район, ул. Маршала Бирюзова, 5

Контактные данные: Татьяна Юрьевна Яфوشкина yafoshkina.tatyana@gmail.com

Посттромботический синдром (ПТС) – это отсроченное осложнение тромбоза глубоких вен (ТГВ), в основе которого лежит развитие хронической венозной недостаточности. ПТС приводит к потере венозного доступа, снижению качества жизни из-за ограничений в физической и/или повседневной активности, а также к косметическим дефектам. Учитывая, что в случае развития ПТС после ТГВ дети будут страдать от различных физических и социальных последствий в течение многих десятилетий, проблемы своевременного выявления и профилактики ПТС являются очень важной задачей. Обзор содержит данные о распространенности, патогенезе, факторах риска и диагностике ПТС.

Ключевые слова: посттромботический синдром у детей, тромбоз, осложнения тромбоза глубоких вен, венозные тромбозы у детей

Для цитирования: Яфوشкина Т.Ю., Жарков П.А. Посттромботический синдром у детей (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(1):45–51.

Информация об авторах

Т.Ю. Яфوشкина: аспирант НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, врач-гематолог отделения детской гематологии Одинцовской областной больницы, e-mail: yafoshkina.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

П.А. Жарков: д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, руководитель отдела патологии гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Вклад авторов

Т.Ю. Яфوشкина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление резюме

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

Post-thrombotic syndrome in children (review)

T. Yu. Yafoshkina^{1,2}, P. A. Zharkov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia; ²Odintsovo Regional Hospital; 5 Marshala Biryuzova St., Odintsovsky district, Moscow region, 143003, Russia

Post-thrombotic syndrome (PTS) is a long-term consequence of deep vein thrombosis. The development of PTS leads to the loss of venous access, cosmetic defects and poor quality of life due to restrictions in physical and/or daily activities. The review contains data on the prevalence, pathogenesis, prognostic factors and evaluation of PTS. Understanding the occurrence and prevention is very serious because if PTS develops after deep vein thrombosis, children can suffer from various physical and social consequences that may last for many years. The review contains data on the prevalence, pathogenesis, risk factors and diagnosis of PTS.

Key words: post-thrombotic syndrome in children, thrombosis, complications of deep vein thrombosis, venous thrombosis in children

For citation: Yafoshkina T.Yu., Zharkov P.A. Post-thrombotic syndrome in children (review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(1):45–51.

Information about the authors

T. Yu. Yafoshkina: Postgraduate Student of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Pediatric Hematology of the Odintsovo Regional Hospital, e-mail: yafoshkina.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

P. A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Authors' contributions

T. Yu. Yafoshkina: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article, composing a resume

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

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

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

Введение

За последние несколько десятилетий возросло количество венозных тромбозов, особенно среди госпитализированных детей [1, 2]. Вероятно, это результат прогресса в области ухода за тяжелобольными детьми, а также повышения осведомленности врачей о тромботических осложнениях [1]. Возникновение тромбозов глубоких вен (ТГВ) приводит к ухудшению качества жизни пациента, удлинению сроков его пребывания в стационаре, а также повышает стоимость лечения [2]. Осложнения ТГВ классифицируют в зависимости от локализации тромба. Они включают в себя:

- посттромботический синдром (ПТС), который может возникнуть после ТГВ верхней или нижней конечности (основные симптомы: отек, боль, варикозное расширение вен, в тяжелых случаях — язвы);
- последствия тромбоемболии легочной артерии (повышение давления в легочной артерии и, соответственно, развитие сердечно-легочной недостаточности);
- последствия тромбозов вен редких локализаций (центральная нервная система, тромбозы внутренних органов). Симптомы включают в себя нарушение функции пораженного органа, вплоть до атрофии [3].

ПТС — это наиболее распространенное отсроченное осложнение ТГВ у детей, в основе которого лежит развитие хронической венозной недостаточности [4].

Распространенность ПТС в различных исследованиях оценивается довольно вариабельно. По данным систематического обзора литературы, частота встречаемости различалась для проспективных и ретроспективных исследований (17 % и 43 % соответственно), также важно было учитывать, применялись ли стандартизированные методы оценки для постановки диагноза ПТС. Средневзвешенная частота ПТС составила 26 % [4]. Оценить частоту в отдельных группах детей, например, при канцерогенном и катетер-ассоциированном тромбозе, было затруднительно из-за недостатка клинических исследований в этой области [4].

В настоящее время исследования в области аспектов патогенеза, факторов риска и лабораторных маркеров развития ПТС набирают актуальность. Поиск биомаркеров поможет прогнозировать риск развития ПТС, а также сыграет важную роль в создании риск-ассоциированных моделей [1]. Кроме того, заслуживают особого внимания исследования, оценивающие безопасность и эффективность терапевтических подходов к ТГВ, что могло бы снизить распространенность ПТС [1].

ПТС приводит к снижению качества жизни детей [1, 3, 5], а при тяжелом течении — повышает риск инвалидизации во взрослом возрасте, поэтому профилактика осложнений ТГВ является очень важной задачей.

Патогенез

Данные о патофизиологии ПТС в основном получены из клинических исследований, выполненных среди взрослых. Патогенез складывается из 2 основных звеньев: это обструкция венозного оттока тромботическими массами и недостаточность венозных клапанов, допускающая рефлюкс. Из-за нарушения оттока просвет вены расширяется, а также создается повышенное давление в венозном русле. Затем в патологический процесс вовлекаются капилляры, происходит трансудация жидкости в окружающие ткани, в результате чего возникают отеки, гипоксия тканей, и впоследствии подкожный фиброз и изъязвление кожных покровов [1, 6].

Существует тесная связь между воспалением и тромбозом. Воспалительный процесс на уровне глубоких вен может способствовать разрушению венозных клапанов, рефлюксу и последующему развитию ПТС [7]. В литературе есть исследования о взаимосвязи воспалительных цитокинов и молекул адгезии с развитием ПТС.

Например, Н. Shbaklo et al. проспективно проанализировали связь между уровнями 4 цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10 и MCP-1), 2 молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) и развитием ПТС у пациентов с симптоматическим ТГВ. Концентрации были оценены через 4 мес от возникновения симптомов ТГВ, далее пациенты находились под наблюдением в течение 2 лет, чтобы оценить, разовьется ли у них ПТС. Исследование показало, у пациентов с ПТС концентрации IL-6 и ICAM-1 были существенно выше, чем в группе без осложнений. Другие маркеры не коррелировали с развитием ПТС [8].

Е.М. Roumen-Klappe et al. оценили уровень воспалительных маркеров — IL-6 и С-реактивного белка (СРБ) — у пациентов с ТГВ в острой фазе и у пациентов с ПТС. В ходе исследования они продемонстрировали, что у пациентов с повышенной концентрацией IL-6 и СРБ в дебюте ТГВ отмечалось повышенное давление в венозном русле через 3 мес, а через год повышалась частота развития ПТС. У больных с высоким уровнем IL-6 возрастал риск неполной реканализации [9].

Реканализация является обычным явлением после острого ТГВ, но факторы, влияющие на нее, до конца не изучены. М.Н. Meissner et al. исследовали взаимосвязь между реканализацией и плазменными маркерами свертывания и фибринолиза, такими как протромбиновый фрагмент 1 + 2 (F1 + 2), активность тканевого активатора плазминогена (t-PA), активность ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и концентрация антигена t-PA. Данные маркеры определяли перед началом антикоагулянтной терапии, затем через 14 дней, 1 мес и каждые 3 мес в течение 1 года после эпизода ТГВ. Процент реканализации был напрямую связан с исходными уровнями активности t-PA и обратно пропорционален F1 + 2, антигену t-PA и PAI-1 [10].

Также в реканализации и организации тромба принимают участие лейкоциты. Часто тромб плотно прилегает к стенке вены, соответственно, процессы, происходящие внутри тромба, неизбежно затрагивают венозную стенку. Так, в процессе организации тромба можно выделить 3 этапа [7]:

1. Острый период, характеризующийся миграцией нейтрофилов в тромб и венозную стенку, где они могут способствовать как тромболитическому процессу, так и вызывать повреждение венозной стенки и клапанов из-за секреции протеаз и провоспалительных цитокинов [7, 11].

2. Подострый период, где в процесс реконструкции тромба и неоваскуляризации вовлекаются моноциты [12].

3. Хронический, в котором активированные фибробласты вызывают ремоделирование венозной стенки и фиброз, в результате стенки вен становятся жесткими и неподатливыми, что приводит к повышению венозного давления и развитию симптомов, характерных для ПТС [7].

Похожие данные получили A. Chandrashekar et al. В своем исследовании они изучали ремоделирование стенок вен у пациентов в 3 группах: острый тромбоз без ПТС, пациенты с ПТС, а также в группе контроля (здоровые). Измерения проводились с помощью ультразвукового исследования с высоким разрешением. Это проспективное клиническое исследование показало, что как у пациентов с острым ТГВ, так и у пациентов с ПТС наблюдается утолщение стенок вен в пораженных сегментах по сравнению с контрольной группой.

Непораженные сегменты вен у пациентов с ПТС также были толще по сравнению с группой с острым ТГВ без ПТС и с группой здоровых исследуемых. Авторы статьи предполагают, что одной из возможных причин может быть развитие венозного рефлюкса у пациентов с ПТС [13].

Соответственно, быстрое и полное рассасывание тромба снижает риск повреждения стенок вен и клапанов и уменьшает или предотвращает развитие хронической венозной недостаточности [14–16].

Факторы риска

В настоящее время выявлено несколько прогностических маркеров развития ПТС у детей.

Обращает на себя внимание, что выборки детей в исследованиях довольно разнородные и число пациентов невелико, что ограничивает возможности обобщения результатов [1].

Факторы риска развития ПТС можно классифицировать следующим образом [1]:

- **связанные с пациентом и его лечением:** индекс массы тела (ИМТ), сопутствующие заболевания, такие как врожденный порок сердца, наличие центрального венозного катетера (ЦВК).

У детей с повышенным ИМТ чаще развивается ПТС, однако данный показатель не является предиктором развития ПТС [17, 18]. Показатели ИМТ в нача-

ле исследования не коррелировали с риском развития ПТС; однако значения ИМТ, замеренные в конце исследования, показали достоверную корреляцию с развитием ПТС. Ожирение увеличивает риск развития тяжелого ПТС, а также приводит к ограничению физической активности. Снижение веса после ТГВ как средство профилактики развития ПТС остается привлекательной гипотезой для проверки в будущих исследованиях [17, 18].

Такие факторы, как пол и наличие врожденных пороков сердца, не коррелировали с развитием этого осложнения [19, 20].

Около 50 % случаев ТГВ у детей и почти 90 % наблюдений венозных тромбозов у новорожденных связаны с наличием ЦВК [1]. Большое количество случаев ЦВК-ассоциированных тромбозов протекают бессимптомно и поэтому не обнаруживаются [21], тем не менее развитие ПТС у детей после ЦВК-ассоциированного тромбоза не редкость [22]. В связи с чем важным аспектом является изучение вопроса: может ли профилактическая терапия у детей снизить количество ЦВК-ассоциированных тромбозов, и, соответственно, частоту как краткосрочных, так и долгосрочных осложнений?

Рентгенологически подтвержденный ЦВК-ассоциированный ТГВ и окклюзия ЦВК без установленного диагноза ТГВ являются прогностическими факторами развития ПТС [1, 22–24];

- **связанные с тромбом:** количество тромбированных вен, отсутствие разрешения ТГВ, рецидив ТГВ [18, 25].

R. Kumar et al. в последующем исследовании также подтверждают, что независимыми предикторами развития ПТС были степень венозного тромбоза (а именно количество тромбированных венозных сегментов на момент постановки диагноза), а также наличие рецидивирующего ипсилатерального тромбоза (при однофакторном анализе) [18].

Также довольно интересно оценить риск развития ПТС у пациентов с симптоматическим/асимптоматическим тромбозом. В исследованиях среди взрослых данные довольно противоречивы: J. Ginsberg et al. продемонстрировали, что частота ПТС, вероятно, ниже после бессимптомного ТГВ, обнаруженного при послеоперационном скрининге [26]. Однако в других работах показано, что бессимптомный послеоперационный ТГВ повышает риск развития ПТС [27].

По данным S. Kuhle et al., частота ПТС у детей с бессимптомным течением ТГВ была аналогична частоте ПТС у детей с симптоматическим ТГВ. Данный факт указывает на то, что долгосрочные осложнения ТГВ не менее часты даже при отсутствии симптомов тромбоза [28];

- **биомаркеры плазмы** (т. е. повышение концентрации D-димера, повышение активности фактора VIII, СРБ).

По данным исследования R. Kumar et al., маркеры тромбофилии, такие как дефицит протеина S, проте-

ина С, антитромбин III, наличие мутации в факторе V Leiden и факторе II G20210A, не повышают риск развития ПТС [18].

Повышенная концентрация фактора VIII в плазме (> 150 МЕ/л), D-димера (> 500 нг/мл) или обоих маркеров при постановке диагноза ТГВ и стойкое повышение хотя бы одного из этих показателей после завершения стандартного курса антикоагулянтной терапии (3–6 мес) являются предикторами развития осложнений, таких как отсутствие разрешения тромба, рецидив ТГВ, развитие ПТС [29].

N.A. Goldenberg et al. отмечают, что механизмы, с помощью которых повышенная концентрация фактора VIII способствует первичной и рецидивирующей венозной тромбоэмболии, неясны. Предполагают, что повышенная концентрация фактора VIII обусловлена наследственной предрасположенностью или является результатом гиперреактивности эндотелия в ответ на поражение сосудистой стенки (что может быть одной из причин тромбообразования) [29].

W. Kreuz et al. исследовали роль фактора VIII у детей с ТГВ. Они предполагают, что его высокая концентрация способствует повышению риска тромбоза за счет усиления образования тромбина или индукции приобретенной устойчивости фактора V к активированному протеину С. Однако молекулярные механизмы, которые приводят к повышению концентрации фактора VIII, до сих пор неясны [17].

В отличие от N.A. Goldenberg et al. W. Kreuz пришел к выводу, что повышение концентрации фактора VIII не оказывает влияния на развитие ПТС.

Выявление положительной пробы на волчаночный антикоагулянт в течение 2 недель после постановки диагноза ТГВ значимо увеличивало шансы развития ПТС [30];

- **связанные с лечением тромбоза** (т. е. время и продолжительность антикоагулянтной терапии [31–33], использование механического или фармакологического тромболитика).

Применение тромболитической терапии приводит к более быстрому улучшению проходимости вен и уменьшению степени повреждения клапанов в сравнении с монотерапией антикоагулянтами [34, 35]. Однако все еще не достаточно данных для того, чтобы рекомендовать тромболитис в качестве 1-й линии терапии при ТГВ для профилактики развития ПТС у детей [36].

Разработана риск-ассоциированная модель для выявления взрослых пациентов с высоким риском развития ПТС. Предикторами высокого риска являются локализация ТГВ в подвздошной вене, ИМТ ≥ 35 кг/м² и степень тяжести по шкале Виллалта от средней до тяжелой при диагнозе ТГВ. По сравнению с пациентами с баллом 0, у больных с баллом ≥ 4 отношение шансов для развития ПТС составляло 5,9 [37].

Для применения в детской практике существует модель оценки ПТС, разработанная S. Kuhle. Она включает в себя 3 показателя:

- степень разрешения тромба (полная/частичная/отсутствует). Отсутствие реканализации или увеличение размеров тромба повышают шанс развития ПТС в 3,96 раза по сравнению с детьми с полным разрешением тромба.

Оценить влияние рецидива тромбоза на риск развития ПТС не представлялось возможным, так как число пациентов с рецидивирующими ТГВ в исследовании было довольно небольшим.

- количество затромбированных сосудов. Каждый дополнительный сосуд, вовлеченный в процесс тромбоза, повышает риск ПТС в 2,05 раза.

- длительность наблюдения за пациентом после эпизода ТГВ. С каждым годом после тромбоза риск развития ПТС повышался в 1,22 раза [25].

Диагностика

Диагностика ПТС основывается на клинических симптомах, жалобах пациента и данных осмотра. В настоящее время нет лабораторных или инструментальных тестов, которые являются стандартом диагностики ПТС [1].

Симптомы могут беспокоить постоянно или периодически, возможно ухудшение клинической ситуации со временем. К основным признакам относятся отек, боль в ногах, варикозное расширение поверхностных вен, уплотнение кожи и в тяжелых случаях – появление язв [38].

Так как основные симптомы ПТС схожи с клиникой ТГВ, чтобы разграничить эти 2 состояния, необходимо уделить внимание времени установки диагноза. Международное общество по тромбозу и гемостазу предлагает ориентироваться на следующую схему при установке диагноза [3]:

- «возможный ПТС» – до 6 мес после острого ТГВ;
- «подтвержденный ПТС» – не менее 12 мес после диагностики ТГВ.

Для стандартизации оценки ПТС разработаны оценочные шкалы. Среди них шкала Виллалта и ее адаптированный вариант для применения в педиатрической практике (Villalta scale/Modified Villalta scale), клинико-этиолого-анатомо-патолофизиологическая шкала (CEAP) и шкала Манко-Джонсон (Manco-Jonson instrument).

Данные по валидации шкалы опубликованы только для шкалы Манко-Джонсон [39, 40]. Использование данной шкалы возможно как у детей с ТГВ нижней конечности, так и после перенесенного ТГВ верхней конечности [39, 40]. Шкала Манко-Джонсон включает в себя шкалу CEAP для оценки симптомов хронической венозной недостаточности, а также шкалу боли Вонга–Бейкера для оценки болевого синдрома [41].

При использовании шкалы Манко-Джонсон производится оценка не только пораженной конечности, но и здоровой, затем можно сравнить данные. Сравнительный анализ включает в себя оценку клинических

признаков (отек, коллатеральное кровообращение, изменения и изъязвления кожи) и болевого синдрома (в покое, в течение ежедневной активности и во время упражнений) [41].

Модифицированная шкала Виллалта является производной от шкалы Виллалта, которая используется для оценки ПТС среди взрослых пациентов [41].

Шкала Виллалта для взрослых включает в себя оценку 5 субъективных симптомов, о которых сообщает пациент (спазм, боль, тяжесть, парестезии и зуд), 6 объективных признаков, которые оцениваются медицинским работником (отек, уплотнение кожи, гиперпигментация, эритема, расширение поверхностных вен и боль при сдавливании голени), и наличие или отсутствие венозных язв. Каждый из этих пунктов оценивается по шкале от 0 до 3, затем подсчитывается общий балл [42].

Модификации шкалы, проведенные для использования в педиатрической практике, включают в себя: уменьшение количества симптомов до 2 (боль и отек), добавление новых признаков: увеличение окружности конечности, наличие коллатеральных сосудов, также изменение системы оценки: каждый признак оценивается в 1 или 0 баллов (присутствует или отсутствует). Далее в зависимости от суммарного количества баллов возможно классифицировать ПТС как [25]:

- 0 баллов – отсутствует;
- от 1 до 3 баллов – легкий;
- от 3 до 8 баллов – умеренный;
- 8 баллов и более или при наличии венозной язвы – тяжелый ПТС.

В 2015 г. L. Raffini et al. провели сравнительное исследование 3 оценочных шкал: шкалы Манко-Джонсон, модифицированной шкалы Виллалта и шкалы Виллалта, применяющейся у взрослых пациентов. Результаты, полученные при применении первых 2 шкал, отлично коррелировали друг с другом, однако при сравнении с 3-й шкалой были отмечены значимые расхождения в чувствительности определения ПТС. Педиатрические шкалы демонстрировали высокую чувствительность при диагностике ПТС, при этом в большинстве случаев регистрировалось легкое течение [43]. Обнаружение незначительных изменений очень важно, так как выявленные в более раннем возрасте они могут превратиться в клиниче-

ски значимый ПТС в будущем, поэтому необходимо долгосрочное наблюдение за пациентами [43].

Согласно рекомендациям Международного общества тромбоза и гемостаза, нет никаких доказательств преимущества шкалы Манко-Джонсон над модифицированной шкалой Виллалта. Однако каждая из них имеет свои особенности.

Шкала Манко-Джонсон довольно проста в использовании, валидирована [41], но не позволяет оценить тяжесть ПТС. Также тот факт, что валидационные исследования были некрупными и моноцентровыми, снижает ее диагностическую ценность [1].

Модифицированную шкалу Виллалта легко применять в клинической практике [4], она позволяет дифференцировать степень тяжести ПТС, также исследования по применению шкалы являлись многоцентровыми. К отрицательным сторонам относят отсутствие нормативных данных по здоровым детям и отсутствие учебных материалов, которые облегчали бы ее реализацию [1].

Таким образом, в клинической практике и при организации исследований рекомендовано использовать оба инструмента. Конечной целью является разработка единого инструмента на основе оптимальных характеристик существующих шкал [4].

Заключение

Несмотря на то, что понимание основных механизмов, которые приводят к развитию ПТС, улучшилось за последнее десятилетие, остаются пробелы в знаниях патофизиологии, факторов риска, профилактики и лечения ПТС в детской популяции [1]. Также необходимы эпидемиологические исследования, чтобы лучше охарактеризовать заболеваемость и естественное течение ПТС у детей [1]. В клинической практике, а также при проведении исследований важно стандартизировать подход к диагностике ПТС, определить продолжительность динамического наблюдения за пациентами после ТГВ в целях оценки отдаленных последствий. Учитывая, что в случае развития ПТС после ТГВ дети будут страдать от различных физических и социальных последствий в течение многих десятилетий, проблемы своевременного выявления и профилактики ПТС являются очень важной задачей [4].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Betensky M., Goldenberg N.A. Post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res.* 2018;164:129–35. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.024.
- Жарков П.А., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Венозные тромбозы у детей со злокачественными новообразованиями (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2015;2(1):66–74. doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-66-74. [Zharkov P.A., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. Venous thromboembolism in children with cancer. *Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii.* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2015;2(1):66–74. (In Russ.)].
- Rajpurkar M., Sharathkumar A., Williams S., Lau K., Ling S.C., Chan A.K.C., Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Scientific and Standardization Subcommittee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the assessment of non-extremity venous thromboembolism outcomes: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13:477–80. doi: 10.1111/jth.12809.
- Goldenberg N.A., Brandao L.R., Journeycake J., Kahn S.R., Monagle P., Revel-Vilk S., Sharathkumar A., Chan A.K.C. Definition of post-thrombotic syndrome following lower extremity deep venous thrombosis and standardization of outcome measurement in pediatric clinical investigations. *J Thromb Haemost.* 2012;10:477–80. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04594.x.
- Kumar R., Rodriguez V., Matsumoto J.M., Khan S.P., Weaver A.L., McBane R.D., Beebe T.J., Heit J.A. Health-related quality of life in children and young adults with post-thrombotic syndrome: results from a cross-sectional study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(3):546–51. doi: 10.1002/pbc.24840.
- Johnson B.F., Manzo R.A., Bergelin R.O., Strandness D.E. Jr. Relationship between changes in deep venous system and the development of the post-thrombotic syndrome after an acute episode of lower limb vein thrombosis: a one-to-six year follow-up. *J Vasc Surg.* 1995;21(2):307–12; discussion 313. doi: 10.1016/s0741-5214(95)70271-7.
- Wakefield T.W., Henke P.K. The role of inflammation in early and late venous thrombosis: are there clinical implications? *Semin Vasc Surg.* 2005;18(3):118–29. doi: 10.1053/j.semvasc.2005.05.003.
- Shbaklo H., Holcroft C.A., Kahn S.R. Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):505. doi:10.1160/TH08-08-0511.
- Roumen-Klappe E.M., den Heijer M., van Uum S.H., van der Ven-Jongekrijg J., van der Graaf F., Wollersheim H. Inflammatory response in the acute phase of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2002;35(4):701–6. doi: 10.1067/mva.2002.121746.
- Meissner M.H., Zierler B.K., Bergelin R.O., Chandler W.L., Strandness D.E. Jr. Coagulation, fibrinolysis, and recanalization after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2002;35(2):278–85. doi: 10.1067/mva.2002.121066.
- Varma M.R., Varga A.J., Knipp B.S., Sukheepod P., Upchurch G.R., Kunkel S.L., Wakefield T.W., Henke P.K. Neutropenia impairs venous thrombosis resolution in the rat. *J Vasc Surg.* 2003;38(5):1090–8. doi: 10.1016/S0741-5214(03)00431-2.
- Humphries J., McGuinness C.L., Smith A., Waltham M., Poston R., Burnand K.G. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) accelerates the organization and resolution of venous thrombi. *J Vasc Surg.* 1999;30(5):894–9. doi: 10.1016/s0741-5214(99)70014-5.
- Chandrashekar A., Garry J., Gasparis A., Labropoulos N. Vein wall remodeling in patients with acute deep vein thrombosis and chronic post-thrombotic changes. *J Thromb Haemost.* 2017;15(10):1989. doi: 10.1111/jth.13793.
- O'Shaughnessy A.M., Fitzgerald D.E. The patterns and distribution of residual abnormalities between the individual proximal venous segments after an acute deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2001;33(2):379–84. doi: 10.1067/mva.2001.111983.
- Singh H., Masuda E.M. Comparing short-term outcomes of femoral-popliteal and iliofemoral deep venous thrombosis: early lysis and development of reflux. *Ann Vasc Surg.* 2005;19(1):74. doi: 10.1007/s10016-004-0133-3.
- Meissner M.H., Manzo R.A., Bergelin R.O., Markel A., Strandness D.E. Jr. Deep venous insufficiency: the relationship between lysis and subsequent reflux. *J Vasc Surg.* 1993;18(4):596–605; discussion 606–8. PMID: 8411467.
- Kreuz W., Stoll M., Junker R., Heinecke A., Schobess R., Kurnik K., Kelsch R., Nowak-Göttl U. Familial elevated factor VIII in children with symptomatic venous thrombosis and post-thrombotic syndrome: results of a multicenter study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(8):1901–6. doi: 10.1161/01.ATV.0000227510.36653.ed.
- Kumar R., Rodriguez V., Matsumoto J.M., Khan S.P., Weaver A.L., McBane R.D., Beebe T.J., Heit J.A. Prevalence and risk factors for post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis in children: a cohort study. *Thromb Res.* 2015;135(2):347–51. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.005.
- Sharathkumar A.A., Pipe S.W. Post-thrombotic syndrome in children: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(4):261–6. doi: 10.1097/MPH.0b013e318162bcf5.
- Luceri M.J., Tala J.A., Weismann C.G., Silva C.T., Faustino E.V.S. Prevalence of post-thrombotic syndrome after cardiac catheterization. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(7):1222–7. doi: 10.1002/pbc.25438.
- Journeycake J.M., Buchanan G.R. Thrombotic complications of central venous catheters in children. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(5):369–74. doi: 10.1097/00062752-200309000-00008.
- Revel-Vilk S., Menahem M., Stoffer C., Weintraub M. Post-thrombotic syndrome after central venous catheter removal in childhood cancer survivors is associated with a history of obstruction. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(1):153–6. doi: 10.1002/pbc.22459.
- Polen E., Weintraub M., Stoffer C., Jaffe D.H., 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. doi: 10.1002/pbc.25302.
- Avila M.L., Pullenayegum E., Williams S., Yue N., Krol P., Brandão L.R. Post-thrombotic syndrome and other outcomes of lower extremity deep vein thrombosis in children. *Blood.* 2016;128(14):1862–9. doi: 10.1182/blood-2016-03-704585.
- Kuhle S., Koloshuk B., Marzinotto V., Bauman M., Massicotte P., Andrew M., Chan A., Abdoell M., Mitchell L. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res.* 2003;111(4–5):227–33. doi: 10.1016/j.thromres.2003.09.008.
- Ginsberg J.S., Hirsh J., Julian J., Laande V., Vries M., Magier D., MacKinnon B., Gent M. Prevention and treatment of post-phlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med.* 2001;161(17):2105. doi: 10.1001/archinte.161.17.2105.
- Wille-Jorgensen P., Jorgensen L.N., Crawford M. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2005;93(2):236. doi: 10.1160/TH04-09-0570.
- Kuhle S., Spavor M., Massicotte P., Halton J., Cherrick I., Dix D., Mahoney D., Bauman M., Desai S., Mitchell L.G. Prevalence of post-thrombotic syndrome following asymptomatic thrombosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):589–94. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02901.
- Goldenberg N.A., Knapp-Clevenger R., Manco-Johnson M.J.; Mountain States Regional Thrombophilia Group. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Eng J Med.* 2004;351(11):1081–8. doi: 10.1056/NEJMoa040161.
- Lyle C.A., Gibson E., Lovejoy A.E., Goldenberg N.A. Acute prognostic factors for post-thrombotic syndrome in children with limb DVT: a bi-institutional cohort study. *Thromb Res.* 2013;131(1):37–41. doi: 10.1016/j.thromres.2012.10.012.
- Ziegler S., Schillinger M., Maca T.H., Minar E. Post-thrombotic syndrome after primary event of deep venous thrombosis 10 to 20 years ago. *Thromb Res.* 2001;101(2):23–33. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004727.
- van Dongen C.J., Prandoni P., Frulla M., Marchiori A., Prins M.H., Hutten B.A. Relation between quality of anticoagulant treatment and

- the development of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):939. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01333.x.
33. Prandoni P., Frulla M., Sartor D., Concolato A., Girolami A. Vein abnormalities and the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):401–2. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.01106.x.
 34. Vedantham S. Valvular dysfunction and venous obstruction in the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res.* 2009;123(Suppl 4):S62–5. doi: 10.1016/S0049-3848(09)70146-X.
 35. Comerota A.J., Grewal N., Martinez J.T., Chen J.T., Disalle R., Andrews L., Sepanski D., Assi Z. Post-thrombotic morbidity correlates with residual thrombus following catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012;55(3):768–73. doi: 10.1016/j.jvs.2011.10.032.
 36. Kahn S.R., Comerota A.J., Cushman M., Evans N.S., Ginsberg J.S., Goldenberg N.A., Gupta D.K., Prandoni P., Vedantham S., Walsh M.E., Weitz J.J., American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The post-thrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;130(18):1636–61. doi: 10.1161/CIR.0000000000000130.
 37. Rabinovich A., Cohen J.M., Cushman M., Wells P.S., Rodger M.A., Kovacs M.J., Anderson D.R., Tagalakis V., Lazo-Langner A., Solymoss S., Miron M.J., Yeo E., Smith R., Schulman S., Kassis J., Kearon C., Chagnon I., Wong T., Demers C., Hanmiah R., Kaatz S., Selby R., Rathbun S., Desmarais S., Opatrny L., Ortel T.L., Ginsberg J.S., Kahn S.R. Inflammation markers and their trajectories after deep venous thrombosis in relation to risk of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):398–408. doi: 10.1111/jth.12814.
 38. Kahn S.R. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):413–8. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.413.
 39. Goldenberg N.A., Durham J.D., Knapp-Clevenger R., Manco-Johnson M.J. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of post-thrombotic syndrome in children. *Blood.* 2007;110(1):45–53. doi: 10.1182/blood-2006-12-061234.
 40. Goldenberg N.A., Pounder E., Knapp-Clevenger R., Manco-Johnson M.J. Validation of upper extremity post-thrombotic syndrome outcome measurement in children. *J Pediatr.* 2010;157(5):852–5. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.003.
 41. Goldenberg N.A., Donadini M.P., Kahn S.R., Crowther M., Kenet G., Nowak-Göttl U., Manco-Johnson M.J. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica.* 2010;95(11):1952–9. doi: 10.3324/haematol.2010.026989.
 42. Kahn S.R. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):884–8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03339.x.
 43. Raffini L., Davenport J., Bevilacqua L., Iosifescu S. Comparison of 3 post-thrombotic syndrome assessment scales demonstrates significant variability in children and adolescents with deep vein thrombosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(8):611–5. doi: 10.1097/MPH.0000000000000399.

Статья поступила в редакцию: 25.01.2022. Принята в печать: 02.02.2022.

Article was received by the editorial staff: 25.01.2022. Accepted for publication: 02.02.2022.