



Проблемы профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациента с анапластической астроцитомой: описание клинического случая

М.Г. Павлова¹, И.И. Амергулов^{1,✉}, Н.В. Лиходей¹, И.А. Куркина¹, И.В. Глинкина¹,
О.Г. Желудкова², М.Ю. Гиляров^{1,3}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения города Москвы
ул. Авиаторов, д. 38, г. Москва, 119620, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова»
Департамента здравоохранения города Москвы
Ленинский проспект, д. 8, г. Москва, 119049, Россия

Аннотация

При злокачественных опухолях головного мозга венозные тромбоэмболические осложнения развиваются с частотой 48–200 случаев на 1000 человек в год, что значительно выше, чем в общей популяции.

Описание случая. У пациентки 17 лет проведено хирургическое лечение анапластической астроцитомы, лучевая терапия, химиотерапия (темозолomid, иринотекан, бевацизумаб), назначался дексаметазон. В 20 лет развился рецидив опухоли, потребовавший проведения химиотерапии, состояние осложнилось развитием тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Терапия ривароксабаном в дозе 20 мг/сутки в течение 2,5 месяца с последующим переводом на эноксапарин в дозе 60 мг/сутки оказалась неэффективной. Увеличение дозы эноксапарина до 160 мг/сут. сопровождалось частичной реканализацией тромба, однако развился тромбоз поверхностных вен ног. Комбинированная терапия эноксапарином и варфарином привела к дальнейшей реканализации тромбов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей.

Обсуждение. В случаях лечения венозных тромбоэмболических осложнений, ассоциированных со злокачественным образованием, резистентных к монотерапии низкомолекулярным гепарином, возможно проведение курсовой комбинированной терапии с антагонистами витамина К. При рецидивирующем течении онкологического заболевания описанные протоколы могут оказаться малоэффективными.

Ключевые слова: анапластическая астроцитомы; ривароксабан; эноксапарин; антикоагулянты; низкомолекулярный гепарин; варфарин; химиолучевая терапия; тромбоз глубоких вен нижних конечностей

Рубрики MeSH:

ЧЕЛОВЕК

ЖЕНСКИЙ

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

АСТРОЦИТОМА – ТЕРАПИЯ

АСТРОЦИТОМА – ОСЛОЖНЕНИЯ

ТРОМБОЗ ВЕНОЗНЫЙ – ТЕРАПИЯ

ТРОМБОЗ ВЕНОЗНЫЙ – ЭТИОЛОГИЯ

КОНЕЧНОСТЬ НИЖНЯЯ – КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕБНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

Для цитирования: Павлова М.Г., Амергулов И.И., Лиходей Н.В., Куркина И.А., Глинкина И.В., Желудкова О.Г., Гиляров М.Ю. Проблемы профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациента с анапластической астроцитомой: описание клинического случая. Сеченовский вестник. 2021; 12(1): 74–82. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.74-82>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Амергулов Илья Ильич, клинический ординатор кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (916) 518-20-51

Е-mail: ilya_a94@mail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 28.09.2020

Статья принята к печати: 25.12.2020

Дата публикации: 29.04.2021

Approaches for the prevention and treatment of venous thromboembolism in a patient with anaplastic astrocytoma: a case report

Maria G. Pavlova¹, Ilya I. Amergulov^{1,✉}, Natalia V. Likhodey¹, Irina A. Kurkina¹,
Irina V. Glinkina¹, Olga G. Zheludkova², Mihail Yu. Gilyarov^{1,3}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children
named after V.F. Voino-Yasenetsky

38, Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia

³ City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov
8, Leninskiy ave., Moscow, 119049, Russia

Abstract

Venous thromboembolism occurs in 48–200 out of 1,000 patients with brain cancer per year, which is significantly more frequent than in general population.

Case report. A female patient had surgical treatment of anaplastic astrocytoma following radiotherapy and chemotherapy (temozolomide, irinotecan, bevacizumab) at the age of 17 years old. She also received dexamethasone. At the age of 20 years, she developed cancer recurrence, that required chemotherapy. After chemotherapy had been initiated, the patient developed deep vein thrombosis of the legs. Rivaroxaban 20 mg/d for 2.5 months with the subsequent switch to enoxaparin 60 mg/d showed no recanalization. Enoxaparin dose increasing up to 160 mg/d demonstrated incomplete recanalization, however, superficial venous thrombosis of the legs developed. Combination therapy with enoxaparin plus warfarin resulted in further deep and superficial veins recanalization.

Discussion. In cancer-associated venous thromboembolism that is resistant to low molecular weight heparin monotherapy, short-term combination therapy with low molecular weight heparin and vitamin K antagonists can be considered. However, in recurrent cancer standard treatment protocols can be ineffective.

Keywords: anaplastic astrocytoma; rivaroxaban; enoxaparin; anticoagulants; low molecular weight heparin; warfarin; chemoradiation therapy; deep vein thrombosis

MeSH terms:

HUMAN

FEMALE

CASE REPORT

ASTROCYTOMA – THERAPY

ASTROCYTOMA – COMPLICATIONS

THROMBOSIS VENOUS – THERAPY

THROMBOSIS VENOUS – ETIOLOGY

EXTREMITY – BLOOD SUPPLY

COMBINED MODALITY THERAPY

For citation: Pavlova M.G., Amergulov I.I., Likhodey N.V., Kurkina I.A., Glinkina I.V., Zheludkova O.G., Gilyarov M.Yu. Approaches for the prevention and treatment of venous thromboembolism in a patient with anaplastic astrocytoma: a case report. *Sechenov Medical Journal*. 2021; 12(1): 74–82. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.74-82>

CONTACT INFORMATION:

Ilya I. Amergulov, resident at the Department of Endocrinology №1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (916) 518-20-51

E-mail: ilya_a94@mail.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 28.09.2020

The article approved for publication: 25.12.2020

Date of publication: 29.04.2021

Список сокращений:

ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярный гепарин

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

СОД – суммарная очаговая доза

ССД – стероидный сахарный диабет

ТГВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

Глиома – одна из наиболее распространенных (35,5%) первичных опухолей центральной нервной системы. Анапластическая астроцитома относится к глиомам высокой степени злокачественности (Grade 3, ВОЗ 2016 г.) [1]. Ее распространенность среди взрослого населения составляет 7% от всех первичных опухолей головного мозга¹, а 5-летняя выживаемость не превышает 50% [2].

После хирургической резекции и лучевой терапии опухолей головного мозга в отдаленном периоде у 40–100% пациентов развивается гипопитуитаризм. При суммарной очаговой дозе (СОД) 18–40 Гр чаще наблюдается изолированный дефицит соматотропного гормона, развивающийся в среднем через 2,6 года после проведенного лечения. Дозы более 40 Гр вызывают множественную недостаточность гормонов аденогипофиза, при этом наиболее устойчива к облучению тиреотропная функция [3, 4]. Связь дефицита гормонов и венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) в литературе не описана, однако назначение ряда эстроген-гестагенных препаратов для заместительной терапии гипогонадизма может служить фактором риска венозного тромбоза.

У каждого третьего пациента с глиомами развивается ВТЭО: в 11% случаев через 9–12 месяцев после установления диагноза и в 23% через 12–15 месяцев [5]. Факторами риска являются: длительная иммобилизация, парез нижних конечностей, неполная резекция и высокая степень злокачественности образования с высвобождением вазоактивных компонентов, размер опухоли >5 см, рецидивирующее течение,

химиотерапия [6, 7], лучевая терапия, глюкокортикоиды, таргетная терапия ингибитором васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF – vascular endothelial growth factor) – бевацизумабом, а также А (II) и АВ (IV) группы крови [5, 8]. Лечение включает назначение антикоагулянтной терапии, проведение эластичной компрессии нижних конечностей, а также, по возможности, прерывание лекарственной противоопухолевой терапии до исчезновения клинически значимых проявлений ВТЭО [6, 7, 9].

Ведение пациентов после хирургической резекции опухолей головного мозга может потребовать одновременного решения нескольких клинических задач, включая коррекцию эндокринных нарушений и лечение ВТЭО, что демонстрирует представленный нами случай.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Девушке 17 лет проведена резекция опухоли средних отделов III желудка; гистологическое заключение – анапластическая астроцитома (Ki-67 – 10–12%). Получала химиотерапию темозоломидом в течение 11 месяцев и краниальное облучение: СОД – 60 Гр (рис.).

Спустя 2 года (2018 г.) по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с метионином, отмечено увеличение накопления радиофармпрепарата в зоне опухоли. Проведена стереотаксическая лучевая терапия: СОД 30 Гр, которая не дала эффекта; начата химиотерапия иринотеканом в сочетании с бевацизумабом.

¹ http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/578_1

Через месяц появилась боль и отек голени и стоп. По результатам ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) диагностирован окклюзивный тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК). Химиотерапия прекращена, назначен ривароксабан 20 мг/сут., который принимала в течение 2,5 мес. С начала ноября 2018 г. в связи с отсутствием эффекта ривароксабан заменен на эноксапарин 60 мг/сут. (рис. 1).

По поводу постлучевого отека мозга назначался дексаметазон 8 мг/сут, на третьем месяце приема которого появились признаки ятрогенного гиперкортицизма и диагностирован стероидный сахарный диабет (ССД), рекомендована диета. После начала химиолучевой терапии развилась вторичная аменорея, заместительная терапия не проводилась.

В ноябре 2018 г. (возраст 20 лет) для коррекции ССД и исключения гипопитуитаризма направлена в клинику эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 Сеченовского Университета.

При поступлении жаловалась на выраженную слабость, сонливость, отсутствие менструаций, отеки ног, ограничение движений в левой руке и ноге, головокружение, двоение в глазах. Семейный анамнез: отец пациентки скоропостижно скончался в возрасте 39 лет, причина не известна.

Объективно: общее состояние тяжелое, рост 173 см, вес 79 кг, индекс массы тела 26,4 кг/м². Багровые

стрии на передней и боковой поверхности живота, матронизм, гирсутизм. Подкожно-жировой слой развит избыточно, распределен по центрипетальному типу, отеки голени и стоп, АД 110/70 мм рт. ст., пульс 90 в минуту. Неврологический статус: ограничение движения левого глазного яблока снаружки на 3 мм, диплопия, правосторонний гемипарез; самостоятельная двигательная активность ограничена, передвигается на коляске.

Общий анализ крови: гемоглобин 105 г/л, эритроциты $3,0 \times 10^{12}/л$, в остальном – без особенностей. Биохимический анализ крови: аланиновая трансаминаза 61 Ед/л, остальные показатели – без особенностей. Группа крови А (II), резус-фактор положительный – Rh(+).

Эндокринологическое обследование

При поступлении гликемия натощак и перед едой: 7,1–9,8 ммоль/л; через 2 часа после еды: 8,2–9,2 ммоль/л. Начата инсулинотерапия препаратами средней продолжительности действия (Хумулин НПХ 9 ЕД 1 раз в день утром). На этом фоне гликемия в течение дня достигла целевых значений: от 6,5 до 9,0 ммоль/л.

Диагностирован вторичный гипогонадизм: аменорея, снижение уровня лютеинизирующего гормона при низко-нормальных показателях общего эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона, выявлена

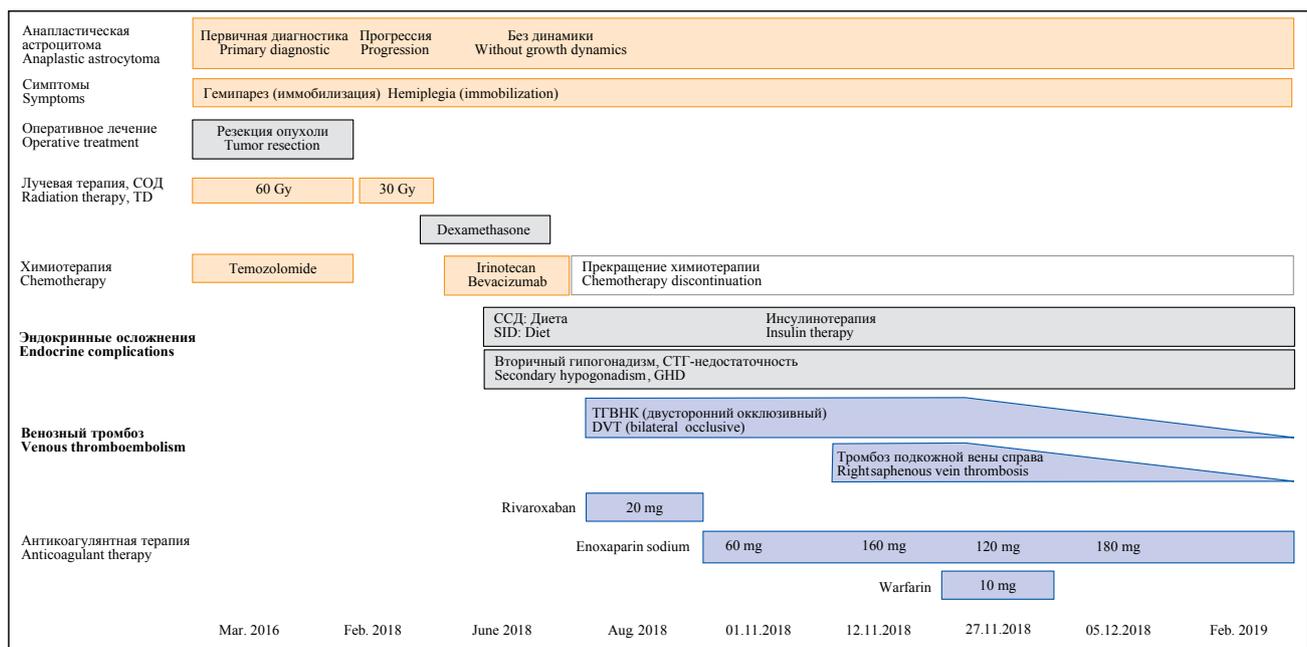


РИС. 1. Схема течения основного заболевания, осложнений и проводимой терапии.

FIG. 1. Main events associated with oncological disease and its treatment, endocrine and venous thromboembolic complications.

Примечание: Гр – единица дозы облучения, СОД – суммарная очаговая доза (облучения), ССД – стероидный сахарный диабет, СТГ – соматотропный гормон, ТГВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Note: Gy – radiation dose unit; TD – total dose (of radiation), SID – steroid-induced diabetes, GHD – growth hormone deficiency, DVT – deep vein thrombosis.

соматотропная недостаточность: инсулиноподобный фактор роста-1 – 102 нг/мл (107–367); соматотропный гормон <0,2 мМЕ/л (0,2–13). Патологии щитовидной железы по результатам гормонального и ультразвукового исследования не выявлено.

Обследование по поводу венозного тромбоза

В день поступления по данным УЗДС выявлен сохраняющийся окклюзивный двусторонний ТГВНК с распространением на илеофemorальный сегмент, появление тромба в малой подкожной вене справа (рис. 1). Консультирована ангиохирургом, доза эноксапарина увеличена до 160 мг/сут.

На седьмой день лечения изменений на уровне глубоких вен не отмечалось, по поверхностным венам – отрицательная динамика: развился окклюзивный тромбоз ствола большой подкожной вены слева. Параметры коагулограммы соответствовали нормокоагуляции: активированное частичное тромбопластиновое время (отношение) – 0,81 (0,75–1,25), международное нормализованное отношение (МНО) – 0,96 (0,90–1,16), фибриноген – 3,9 г/л (2–4). Уровень Д-димера был повышен в 20 раз. Активность естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеина С и свободного протеина S находилась в пределах референсных значений; анти-Ха-активность повышена до 1,32 МЕ/мл (0,0–1,0), что указывало на отсутствие резистентности к низкомолекулярному гепарину (НМГ).

Еще через неделю по результатам УЗДС существенной динамики тромбоза не отмечено. Учитывая отсутствие полной реканализации в течение двух недель лечения, на 7 дней назначена комбинированная терапия варфарином 10 мг и эноксапарином 120 мг с поддержкой МНО на уровне 2,0–2,5. Достигнуто улучшение реканализации глубоких и поверхностных вен ног. Переведена на монотерапию эноксапарином в дозе 180 мг в день (рис. 1).

В качестве причины неэффективности терапии рассматривались врожденные и приобретенные тромбофилии. Антифосфолипидный синдром исключен на основании исследования уровня иммуноглобулинов классов G и M (IgG и IgM) к β 2-гликопротеину и к кардиолипину. Рекомендовано исследование на наиболее распространенные варианты наследственных тромбофилий: мутацию G20210A гена протромбина, Лейденскую мутацию гена V фактора, а также полиморфизм C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы.

После выписки тромбоз разрешился в течение 2 месяцев на фоне продолжения терапии НМГ. В дальнейшем связь с пациенткой была потеряна.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай подтверждает необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов, перенесших хирургическое лечение

и химиолучевую терапию по поводу опухолей центральной нервной системы. Нами скорректирована терапия ССД и достигнуты удовлетворительные показатели гликемии, диагностирован вторичный гипогонадизм и соматотропная недостаточность; одновременно с этим пришлось решать вопросы лечения ВТЭО. Развитие венозного тромбоза у представленной пациентки могло быть следствием как прогрессирования самой опухоли, клетки которой выделяют высокоактивный тромбопластин [5], так и действия других факторов: лучевой терапии, вызывающей повреждение эндотелия сосудов [10], и длительной иммобилизации, сопровождающейся замедлением венозного кровотока. Пациенты с группой крови А(II) обладают более высокими уровнями фактора фон Виллебранда и фактора свертывания VIII, что также может способствовать тромбообразованию [11]. Ингибиторы факторов роста эндотелия сосудов, к которым относится бевацизумаб, способны повышать активность тромбина, уровень тромбопластина и фактора фон Виллебранда, кортикостероиды повышают уровни факторов свертывания VII, VIII, XI и фибриногена [12].

Согласно данным Международной инициативы по тромбозу и раку (International Initiative on Thrombosis and Cancer, ITAC) и Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) [7, 9], первичная профилактика ВТЭО рекомендуется перед проведением оперативного вмешательства, при прогрессии/рецидиве онкологического заболевания, госпитализированным пациентам с ограниченной мобильностью или с наличием факторов риска тромбоза, для оценки которого разработаны специальные шкалы, например шкала Khorana. При развитии тромбоза в качестве первой линии терапии рекомендуется НМГ, нефракционированный гепарин, фондапаринукс, эдоксабан или ривароксабан [9] (рис. 2).

У нашей пациентки первичная профилактика ВТЭО не проводилась. Принимая во внимание факторы риска (сумма баллов по шкале Khorana ≥ 2 , лечение бевацизумабом и дексаметазоном), было бы целесообразно рассмотреть ее проведение перед началом химиотерапии, что, возможно, могло снизить риск развития тромбоза.

Активаторы CYP3A4 и P-гликопротеина (в том числе дексаметазон, который получала пациентка) могут понижать уровень новых прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в плазме. Поэтому такая комбинация нежелательна или, при невозможности замены, предполагает повышение дозы антикоагулянта [13]. Нельзя исключить, что в нашем случае это явилось одной из причин неэффективности ривароксабана. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) рекомендует начинать лечение тромбоза с НМГ или нефракционированного гепарина или фондапаринукса. У пациентов, которые

отказываются от НМГ или имеют к нему противопоказания, препаратом выбора могут быть ПОАК. По данным ряда исследований, их эффективность сопоставима с НМГ, однако они могут быть использованы только при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей терапией [6].

Терапия ривароксабаном в дозе 20 мг/сут. в течение 2,5 месяца оказалась неэффективной в лечении ТГВНК. Это можно объяснить как одновременным использованием дексаметазона, так и неадекватностью назначенной дозы: при отсутствии лекарственных взаимодействий согласно ITAC, ASCO и RUSSCO рекомендуемая начальная доза ривароксабана составляет 30 мг/сут. [6, 7, 9]. Доза эноксапарина 60 мг/сутки также оказалась недостаточной для лечения рак-ассоциированного тромбоза;

рекомендуемая доза – 1 мг/кг каждые 12 часов [6, 7, 9]. Для нашей пациентки эта доза составила 160 мг/сут., на фоне ее применения отмечена начальная реканализация. Для усиления антикоагулянтного эффекта применена комбинированная терапия варфарином и эноксапарином (обычно такой режим используется при переходе с НМГ на антагонисты витамина К), в течение 7 дней [14], в дальнейшем – продолжена монотерапия эноксапарином. Такая тактика привела к разрешению тромбоза.

Наличие наследственных тромбофилий потенциально могло усугубить течение ВТЭО. Наиболее частые приобретенные тромбофилии были исключены, рекомендованы исследования на генетические полиморфизмы факторов свертывания, в пользу которых свидетельствует семейный анамнез – внезапная смерть отца в молодом возрасте.

Онкоассоциированный тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей Cancer-associated thrombosis of deep and superficial veins of the lower extremities

At a Glance

Определение Definition	• тромбоз, развивающийся на фоне онкологического заболевания / cancer-associated thrombosis	
Частота Frequency [15, 16]	<ul style="list-style-type: none"> • среди всех онкологических пациентов до начала лечения / among all cancer patients before treatment – 5,9% • рак поджелудочной железы / pancreatic cancer – 8,5% • глиома высокой степени злокачественности / high-grade glioma (Grade III–IV) – 7,8% • рак желудка / stomach cancer – 6,9% • колоректальный рак / colorectal cancer – 6,4% • гинекологический рак / gynecological cancer – 5,5% • рак легких / lungs' cancer – 5,1% 	
Факторы риска Risk factors	<ul style="list-style-type: none"> • химиотерапия / chemotherapy • стадия злокачественного процесса / stage of cancer • возраст / age • острая инфекция / acute infection • госпитализация / hospitalisation • иммобилизация / immobilisation 	<ul style="list-style-type: none"> • антиангиогенная терапия / anti-angiogenic therapy • ВТЭО в анамнезе / venous thromboembolic complications in anamnesis • наследственные тромбофилии / hereditary thrombophilia
Симптомы Symptoms	• отек и боль в ноге / swelling and pain in the leg	
Диагноз Diagnosis	• тромб, обнаруженный по данным ультразвукового дуплексного сканирования / thrombus detected on duplex ultrasound scan	
Лечение Treatment	<ul style="list-style-type: none"> • фондапаринукс / fondaparinux • низкомолекулярный гепарин / low molecular weight heparin • нефракционированный гепарин / unfractionated heparin 	<ul style="list-style-type: none"> • кава-фильтр (при противопоказаниях к антикоагулянтам) / cava filter (with contraindications to anticoagulant) • прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан, эдоксабан) / direct oral anticoagulants (rivaroxaban, edoxaban)
Прогноз Prognosis	• высокий риск повторного тромбоза / high risk of re-thrombosis	

РИС. 2. Онкоассоциированный тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей
FIG. 2. Cancer-associated thrombosis of deep and superficial veins of the lower extremities

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение злокачественных опухолей головного мозга сопровождается развитием множественных осложнений, требующих мультидисциплинарного подхода. При наличии у пациента, получающего противоопухолевую терапию, факторов высокого

риска ВТЭО целесообразно проведение медикаментозной профилактики тромбозов. В случае развития ВТЭО необходимо по возможности прервать лекарственную противоопухолевую терапию, назначить адекватную дозу антикоагулянта или провести комбинированное лечение (рис. 2).

ВКЛАД АВТОРОВ

М.Г. Павлова, И.И. Амергулов внесли основной вклад в разработку концепции статьи, подготовили текст и согласны принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. Н.В. Лиходей, И.А. Куркина осуществляли наблюдение и лечение пациентки, подготовили часть текста статьи. И.В. Глинкина подготовила часть текста статьи и внесла существенный вклад в написание статьи. О.Г. Желудкова осуществляла наблюдение и лечение пациентки по поводу ее основного онкологического заболевания и внесла существенный вклад в написание статьи. М.Ю. Гиляров осуществлял наблюдение и лечение пациентки в терапевтическом отделении ГКБ № 1 и внес существенный вклад в написание статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maria G. Pavlova, Ilya I. Amergulov developed the concept of the article, wrote the text, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Natalia V. Likhodey, Irina A. Kurkina monitored and treated the patient, wrote some parts of the manuscript. Irina V. Glinkina wrote some parts of the manuscript, made a significant contribution to the writing of the article. Olga G. Zheludkova monitored the patients and treated her cancer, made a significant contribution to the writing of the article. Mihail Yu. Gilyarov monitored and treated the patient when she had been hospitalized in Moscow City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, made a significant contribution to the writing of the article. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 *Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., et al.* The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1> PMID: 27157931
- 2 *Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol.* 2014;16(4): iv1–63. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou223> PMID: 25304271
- 3 *Юдина А.Е., Павлова М.Г., Сотников В.М. и др.* Тест с глюкагоном в диагностике вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения: возможность применения, особенности проведения, диагностическая информативность. *Проблемы Эндокринологии.* 2019; 65(4): 227–235. <https://doi.org/10.14341/probl10219> PMID: 32202724
- 4 *Боброва Е.И., Павлова М.Г., Сотников В.М. и др.* Гипопитуитаризм после облучения гипоталамогипофизарной системы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2013; 9(3): 15–20.
- 5 *Perry J.R.* Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2012; 14(4): iv73–80. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos197> PMID: 23095833
- 6 *Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И. и др.* Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2020; 10(3s2-2): 131–140. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47>
- 7 *Farge D., Frere C., Connors J.M., et al.* 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): e566–581. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5) PMID: 31492632
- 1 *Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., et al.* The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1> PMID: 27157931
- 2 *Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol.* 2014;16(4): iv1–63. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou223> PMID: 25304271
- 3 *Yudina A.E., Pavlova M.G., Sotnikov V.M., et al.* Test s glyukagonom v diagnostike vtorichnoi nadpochechnikovoi nedostatochnosti posle kraniospinal'nogo oblucheniya: vozmozhnost' primeneniya, osobennosti provedeniya, diagnosticheskaya informativnost'. [The glucagon test in diagnosis of secondary adrenal insufficiency after craniospinal irradiation: the feasibility of application, the features of performing the test, and its diagnostic informativity]. *Problems of Endocrinology.* 2019; 65(4): 227–235 (In Russian). <https://doi.org/10.14341/probl10219> PMID: 32202724
- 4 *Bobrova E.I., Pavlova M.G., Sotnikov V.M., et al.* Gipopituitarizm posle oblucheniya gipotalamogipofizarnoi sistemy. [Hypopituitarism after radiotherapy on pituitary-hypothalamus area]. *Clinical and experimental thyroidology.* 2013; 9(3): 15–20 (In Russian).
- 5 *Perry J.R.* Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2012; 14(4): iv73–80. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos197> PMID: 23095833
- 6 *Somonova O.V., Antukh E.A., Dolgushin B.I., et al.* Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu tromboembolicheskikh oslozhnenii u onkologicheskikh bol'nykh. [Clinical Guidelines for the Prevention and Management of Thromboembolic complications in Oncological Patients]. *Malignant tumors.* 2020; 10(3s2-2): 131–140 (In Russian). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47>
- 7 *Farge D., Frere C., Connors J.M., et al.* 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): e566–581. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5) PMID: 31492632

- 8 Weller M., van den Bent M., Hopkins K., et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): e395–403. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70011-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70011-7) PMID: 25079102
- 9 Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020; 38(5): 496–520. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461> PMID: 31381464
- 10 Weintraub N.L., Jones W.K., Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(12): 1237–1239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.053> PMID: 20298931
- 11 Koo C.M., Vissapragada R., Sharp R., et al. ABO blood group related venous thrombosis risk in patients with peripherally inserted central catheters. *Br J Radiol.* 2018; 91(1082): 20170560. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170560> PMID: 29125332
- 12 Oppelt P., Betbadal A., Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med.* 2015; 20(2): 153–161. <https://doi.org/10.1177/1358863X14568705> PMID: 25832603
- 13 Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39(16): 1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136> PMID: 29562325
- 14 Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9): 799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507> PMID: 23808982
- 15 Borges C., Simões J., Reis J., et al. Venous thromboembolism and intracranial hemorrhage in patients with high-grade glioma. *Annals of Oncology.* 2019; 30 (Supplement 5): v152–153. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz243.029>
- 16 Ohashi Y., Ikeda M., Kunitoh H., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: report of baseline data from the multicentre, prospective Cancer-VTE Registry. *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Oct 22; 50(11): 1246–1253. Erratum in: *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Oct 22; 50(11): 1346. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa112> PMID: 32715307
- 8 Weller M., van den Bent M., Hopkins K., et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): e395–403. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70011-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70011-7) PMID: 25079102
- 9 Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020; 38(5): 496–520. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461> PMID: 31381464
- 10 Weintraub N.L., Jones W.K., Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(12): 1237–1239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.053> PMID: 20298931
- 11 Koo C.M., Vissapragada R., Sharp R., et al. ABO blood group related venous thrombosis risk in patients with peripherally inserted central catheters. *Br J Radiol.* 2018; 91(1082): 20170560. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170560> PMID: 29125332
- 12 Oppelt P., Betbadal A., Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med.* 2015; 20(2): 153–161. <https://doi.org/10.1177/1358863X14568705> PMID: 25832603
- 13 Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39(16): 1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136> PMID: 29562325
- 14 Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9): 799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507> PMID: 23808982
- 15 Borges C., Simões J., Reis J., et al. Venous thromboembolism and intracranial hemorrhage in patients with high-grade glioma. *Annals of Oncology.* 2019; 30 (Supplement 5): v152–153. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz243.029>
- 16 Ohashi Y., Ikeda M., Kunitoh H., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: report of baseline data from the multicentre, prospective Cancer-VTE Registry. *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Oct 22; 50(11): 1246–1253. Erratum in: *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Oct 22; 50(11): 1346. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa112> PMID: 32715307

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Павлова Мария Геннадиевна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>

Амергулов Илья Ильич[✉], клинический ординатор кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8637-1483>

Лиходей Наталья Вячеславовна, врач-эндокринолог УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>

Куркина Ирина Александровна, врач-трансфузиолог, заведующая отделением клинической трансфузиологии Лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>

Maria G. Pavlova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>

Ilya I. Amergulov[✉], resident at the Department of Endocrinology No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8637-1483>

Natalia V. Likhodey, endocrinologist, University clinic No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>

Irina A. Kurkina, Transfusiologist, Head of Clinical Transfusiology Department, Laboratory Hematological and Transfusiological Complex of Clinical Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>

Глинкина Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>

Желудкова Ольга Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, врач-онколог онкологического отделения № 2 (с нейрохирургией) ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>

Гиляров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБОУ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗ г. Москвы.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>

Irina V. Glinkina, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>

Olga G. Zheludkova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Oncologist, Oncology Department No. 2, Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voino-Yasenetsky.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>

Mihail Yu. Gilyarov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Deputy Hospital Chief Physician (Therapy) of Moscow City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>