

Д.А. Евстратов<sup>1</sup>, П.А. Жарков<sup>1</sup>, А.В. Пшонкин<sup>1</sup>, Ю.Г. Абугова<sup>1</sup>, Ю.Ю. Дьяконова<sup>1</sup>,  
Н.М. Ершов<sup>1</sup>, Л.А. Потапенко<sup>1</sup>, С.А. Радыгина<sup>1</sup>, Е.В. Феоктистова<sup>1</sup>, В.В. Фоминых<sup>1</sup>,  
Д.В. Литвинов<sup>1</sup>, В.В. Щукин<sup>1,2</sup>, Н.В. Мякова<sup>1</sup>

## ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, <sup>2</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ



Венозный тромбоз (ВТ) является нередким осложнением, способствующим нарушению тайминга специфической терапии, снижению качества жизни и увеличению стоимости лечения у взрослых пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, однако распространенность, факторы риска и особенности течения ВТ у детей с лимфомой Ходжкина (ЛХ) освещены недостаточно. Цель исследования: проанализировать частоту и особенности клинического течения ВТ у детей и подростков с ЛХ. Материалы и методы исследования: ретроспективный анализ данных историй болезни пациентов с ЛХ в возрасте до 18 лет, получавших терапию по протоколу GPOH-HD-2002 в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева». За объективное подтверждение ВТ принимали данные ультразвукового дуплексного сканирования, эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием. Проанализированы особенности клинической картины, время возникновения, эффективность и безопасность антитромботической терапии, а также наличие маркеров посттромботического синдрома (ПТС). В качестве предрасполагающих к развитию тромбоза факторов исследовали: пол, возраст, стадия, наличие «В» симптомов, массивной опухоли в средостении, терапевтическая группа. Результаты: в исследование включены 58 пациентов. ВТ был выявлен у 20,7% (n=12) пациентов. Большинство ВТ были асимптоматическими (аВТ) – 58,3% (n=7, медиана выявления ВТ 75 дней), симптоматические ВТ (сВТ) наблюдались в 41,5% (n=5) случаев (медиана выявления ВТ 14 дней). При анализе факторов риска возникновения ВТ выявлен тренд (p=0,05) в отношении влияния терапевтической группы. 8 пациентов (66,7%) с ВТ получали терапию низкомолекулярным гепарином. Антикоагулянтная терапия была эффективна и безопасна у всех пациентов. ПТС развился у 3 (25%) пациентов. Заключение: ВТ является частым осложнением у детей и подростков с ЛХ. Большинство тромботических эпизодов носят асимптоматический характер. Несмотря на высокую эффективность и безопасность проводимой антитромботической терапии, явления ПТС наблюдаются у 25% пациентов. **Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, опухоль, венозный тромбоз, дети, подростки, GPOH-HD-2002.

**Цит.:** Д.А. Евстратов, П.А. Жарков, А.В. Пшонкин, Ю.Г. Абугова, Ю.Ю. Дьяконова, Н.М. Ершов, Л.А. Потапенко, С.А. Радыгина, Е.В. Феоктистова, В.В. Фоминых, Д.В. Литвинов, В.В. Щукин, Н.В. Мякова. Венозные тромбозы у детей и подростков с лимфомой Ходжкина. Педиатрия. 2018; 97 (4): 30–36.

D.A. Evstratov<sup>1</sup>, P.A. Zharkov<sup>1</sup>, A.V. Pshonkin<sup>1</sup>, Y.G. Abugova<sup>1</sup>, Y.Y. Dyakonova<sup>1</sup>,  
N.M. Ershov<sup>1</sup>, L.A. Potapenko<sup>1</sup>, S.A. Radygina<sup>1</sup>, E.V. Feoktistova<sup>1</sup>, V.V. Fominykh<sup>1</sup>,  
D.V. Litvinov<sup>1</sup>, V.V. Shchukin<sup>1,2</sup>, N.V. Myakova<sup>1</sup>

## VENOUS THROMBOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

### Контактная информация:

Евстратов Дмитрий Андреевич – врач гематолог ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ

Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: (495) 287-65-70, E-mail: pzharkoff@gmail.com  
Статья поступила 6.02.18, принята к печати 6.06.18.

### Contact Information:

Yevstratov Dmitriy Andreevich – hematologist in National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev

Address: Russia, 117997, Moscow, Samora Mashel str., 1  
Tel.: (495) 287-65-70, E-mail: pzharkoff@gmail.com  
Received on Feb. 6, 2018, submitted for publication on Jun. 6, 2018.

**Venous thrombosis (VT) is a frequent complication that adds to disruption of specific therapy timing, a decrease in the quality of life, and an increase in treatment cost in adult patients with oncological and oncohematological diseases, but the prevalence, risk factors, and peculiarities of VT in children with Hodgkin's lymphoma (HL) are not sufficiently covered. Objective of the research: to analyze the frequency and features of VT clinical course in children and adolescents with HL. Materials and methods: a retrospective analysis of case histories of patients with LH under the age of 18 years who received therapy under the protocol GPOH-HD-2002 in National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev. Objective confirmation of VT were data from ultrasonic duplex scanning of echocardiography, multispiral computed tomography with intravenous contrast. Peculiarities of clinical picture, time of occurrence, efficacy and safety of antithrombotic therapy and presence of post-thrombotic syndrome (PTS) markers were analyzed. Factors predisposing to thrombosis development were sex, age, stage, the presence of B-symptoms, massive tumor in the mediastinum, therapeutic group. Results: the study included 58 patients. VT was diagnosed in 20,7% (n=12) patients. The majority of VT were a symptomatic (aBT) – 58,3% (n=7, median detection of VT 75 days), symptomatic VT (sVT) were observed in 41,5% (n=5) cases (median detection of VT 14 days). Analysis of VT risk factors revealed a trend (p=0,05) in the effect of the therapeutic group. 8 patients (66,7%) with VT received low molecular weight heparin therapy. Anticoagulant therapy was effective and safe in all patients. Post-thrombotic syndrome developed in 3 (25%) patients. Conclusion: VT is a frequent complication in children and adolescents with HL. Most thrombotic episodes are asymptomatic. Despite the high effectiveness and safety of antithrombotic therapy PTS is observed in 25% of patients.**

**Keywords:** *Hodgkin's lymphoma, tumor, venous thrombosis, children, adolescents, GPOH-HD-2002.*

**Quote:** *D.A. Evstratov, P.A. Zharkov, A.V. Pshonkin, Y.G. Abugova, Y.Y. Dyakonova, N.M. Ershov, L.A. Potapenko, S.A. Radygina, E.V. Feoktistova, V.V. Fominykh, D.V. Litvinov, V.V. Shchukin, N.V. Myakova. Venous thrombosis in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. PEDIATRIA. 2018; 97 (4): 30–36.*

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественная опухоль из В-лимфоцитов герминативных центров со специфической гранулематозной гистологической структурой. Заболеваемость ЛХ у детей и подростков до 19 лет составляет 1,2 на 100 000 населения в год [1]. ЛХ реже встречается у детей до 5 лет [2].

Современные протоколы терапии ЛХ имеют риск-адаптивный подход, включают комбинированную полихимиотерапию (ПХТ) и лучевую терапию (ЛТ), благодаря чему 5-летняя общая выживаемость пациентов достигла 98% [3]. В исследовании German Society of Pediatric Oncology and Haematology – Hodgkin's Disease (GPOH-HD)-2002 общая 5-летняя выживаемость составила 97,4% [4]. В связи с этим в настоящее время все большее внимание уделяется осложнениям терапии данного заболевания. Одним из таких осложнений является венозный тромбоз (ВТ), который не только может нарушить проведение интенсивной ПХТ и послужить препятствием к обеспечению венозного доступа, но и служить непосредственной причиной гибели пациента.

Распространенность ВТ в общей детской популяции составляет 0,07–0,14 случаев на 100 000 детей в год, или 5,3 случая на 10 000 обращений к врачу, или 24 случая на 1000 госпитализаций [5–7]. Среди всех случаев ВТ у детей в

Канадском регистре 96,4% случаев были связаны с одним или более сопутствующим состоянием, при этом злокачественные новообразования (ЗНО) и наличие центрального венозного катетера (ЦВК) занимали ведущие места [5].

Частота возникновения ВТ у детей с ЗНО варьирует в зависимости от нозологической формы и протокола терапии. Тромботические осложнения наиболее хорошо изучены у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Частота ВТ в этой группе пациентов колеблется от 1,1 до 36,5%, а асимптоматические тромбозы встречаются еще чаще – в 16–70% случаев [8–11]. ВТ у детей с другими ЗНО изучены в меньшей степени.

Данных о распространенности ВТ у детей и подростков с ЛХ практически нет, что обуславливает актуальность нашего исследования. У взрослых пациентов эта проблема изучена достаточно хорошо. В мета-анализе, проведенном Caruso et al., частота встречаемости ВТ у взрослых пациентов с ЛХ составила 4,7% (3,9–5,6%) [12].

#### Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни детей и подростков в возрасте от 3 до 18 лет с впервые выявленной классической ЛХ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ

им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ с 1.01.2013 по 1.09.2016. Все пациенты получали терапию по протоколу GPOH-HD-2002. У пациентов с прогрессирующей болезни данные о ВТ анализировали до момента перехода на терапию второй линии. В анализ не вошли эпизоды ВТ, диагностированные позже 1 месяца от окончания терапии.

Специфическую терапию проводили по протоколу GPOH-HD-2002 [4]. Стадирование пациентов проводили по классификации Ann-Arbor. К первой терапевтической группе (ТГ) относили пациентов с IA/В и IIA стадией, к ТГ2 – пациентов с IIE, IIIE, IIIAE, IIIA, к ТГ3 – пациентов с IIIE, IIIAE, IIIIE, IVA, IVB, IVE.

Всем пациентам, включенным в исследование, был установлен ЦВК. Использовали следующие типы катетеров: нетуннелируемый, туннелируемый и периферически вводимый ЦВК. На протяжении лечения тип катетера мог меняться, а в некоторых случаях пациент мог получать терапию через периферический катетер. Всем пациентам проводили первичную профилактику катетерной окклюзии: после каждого использования ЦВК рутинно вводили раствор гепарина натрия в дозе 1000 Ед в объеме, необходимом для заполнения всего просвета ЦВК. В случае неиспользования ЦВК раствор гепарина вводили рутинно, 2–3 раза в неделю.

Для подтверждения факта ВТ применяли методы визуализации: ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), мультиспиральную компьютерную томографию с внутривенным контрастированием (МСКТ) и/или эхокардиографию (ЭХОКГ). УЗДС на предмет тромбоза и сосудистых аномалий проводили большинству пациентов перед постановкой ЦВК или перед его удалением, а также при подозрении на тромбоз. ЭХОКГ проводили перед каждым блоком ОЕ\*РА, МСКТ – для стадирования, рестадирования и подтверждения статуса ремиссии. У подростков МСКТ грудной клетки и брюшной полости проводили раздельно, в таких случаях оба эти исследования считали за отдельные.

Тромбоз считали симптоматическим (сВТ), если при физикальном осмотре пациента были выявлены клинические признаки ВТ (боль, локальный отек, изменение окраски кожи, трофические нарушения, наличие венозных коллатералей). Если ВТ был диагностирован при скрининге или при плановом проведении МСКТ или ЭХОКГ и при этом у пациента отсутствовали вышеперечисленные симптомы, то он считался асимптоматическим (аВТ).

В качестве предрасполагающих к развитию ВТ факторов исследовали: пол, возраст, стадия заболевания, ТГ, наличие «В» симптомов (необъяснимая потеря массы тела более 10% за последние 6 месяцев; лихорадка, не связанная с инфекцией; проливные ночные поты), вовлечение средостения, массивная опухоль в средостении. Мы определяли массивную опухоль в средостении как, если один из поперечных размеров опухоли средостения больше 6 см (bulky 1) и 10 см (bulky 2) на МСКТ грудной клетки. Проведен анализ влияния ВТ на рефрактерное течение и/или развитие ранних рецидивов (до 12 месяцев).

Сведения о характере и виде антитромботической терапии/профилактики проанализированы на основании записей лечащего врача в истории болезни. Для оценки безопасности антикоагулянтной терапии мы использовали критерии крупного кровотечения, принятые International Society on Thrombosis and Haemostasis [13].

За типичные клинические проявления ПТС принимали наличие у пациента хотя бы одного из таких признаков, как боль, отек, варикозное расширение подкожных вен, истончение и гиперпигментация кожи, выпадение волос, изъязвления кожи в бассейне тромбированной вены, которые были выявлены после 6-недельного курса антитромботической терапии/профилактики.

Различия между группами оценивали методом Хи-квадрат с поправкой Йетса, где необходимо – с использованием программного обеспечения The R Foundation (©The R Project). За статистически значимые различия принимали значения  $p < 0,05$ .

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ.

## Результаты

В анализ включены данные по 58 пациентам, среди которых ВТ был выявлен у 20,7% ( $n=12$ ) (табл. 1). Мы проанализировали данные всех инструментальных методов исследования: УЗДС было выполнено 0–13 раз (медиана 2), ЭХОКГ – 0–7 раз (медиана 3), МСКТ – 1–11 раз (медиана 4).

При анализе группы пациентов с ВТ (табл. 2) симптоматический тромбоз был выявлен у 41,7% ( $n=5$ ), асимптоматический – у 58,3% ( $n=7$ ). Среди всех пациентов с ВТ у 66,7% ( $n=8$ ) тромбоз развился в бассейне верхней полой вены (ВПВ), у 2 (16,7%) – в бассейне нижней полой вены (НПВ), у одного пациента (8,3%) был комбинированный ВТ в бассейне ВПВ и НПВ, у одного пациента (8,3%) ВТ развился в правом предсердии (ПП). Симптоматические ВТ развивались в 40% ( $n=2$ ) в бассейне ВПВ, в 40% ( $n=2$ ) – в бассейне НПВ, в 20% ( $n=1$ ) был комбинированный тромбоз в бассейне ВПВ и НПВ. Асимптоматические ВТ в 85,7% случаев развивались в бассейне ВПВ ( $n=6$ ) и в 14,3% ( $n=1$ ) – в ПП.

У 58,3% пациентов тромбоз был диагностирован на этапе индукции ( $n=7$ ), у 8,3% ( $n=1$ ) – на момент постановки диагноза, у 25% ( $n=3$ ) – на этапе консолидации и у 8,3% ( $n=1$ ) – на этапе ЛТ. Все сВТ были диагностированы к моменту окончания индукции. Асимптоматические ВТ диагностировались на этапах индукции и консолидации с одинаковой частотой – 43% ( $n=3$ ) и в одном случае (14%) – на этапе ЛТ. Таким образом, к моменту окончания двух индукционных блоков ОЕ\*РА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубицин) ВТ был диагностирован у 13,8% ( $n=8$ ) пациентов с ЛХ и 66,7% всех пациентов с ВТ. Медиана времени от диагностики ЛХ до диагностики ВТ составила 42 дня (0–365 дней), аВТ были диагностированы значительно

Сведения о пациентах и факторах риска ВТ

Показатели	Пациенты с ВТ (n=12)	Пациенты без ВТ (n=46)	p
Пол (М:Ж)	9:3	31:15	0,73
Возраст >10 лет	2	9	1
Возраст <10 лет	10	37	
<b>Стадия заболевания:</b>			
1	0	4	0,34
2	3	20	
3	4	7	
4	5	15	
<b>Терапевтическая группа:</b>			
1	0	13	0,05
2	5	9	
3	7	24	
<b>Наличие массивной опухоли средостения:</b>			
bulky 1*	7	23	0,96
bulky 2*	3	10	1
Вовлечено средостение	10	38	1
В-симптомы	9	27	0,34
Ранний рецидив/прогрессия**	1	6	0,97

\*В 2 случаях нет данных об инициальных размерах опухоли в средостении; \*\*8 пациентов потеряны из-под наблюдения после окончания терапии, в т.ч. один пациент с тромбозом; ВТ – венозный тромбоз, bulky 1 – поперечный размер опухоли по КТ в средостении >6 см, bulky 2 – поперечный размер опухоли по КТ в средостении >10 см.

Таблица 2

Характеристика пациентов с тромбозом

ЦВК-ассоциированный тромбоз	Этап терапии	Симптомы ВТ	Локализация ВТ	Терапия ВТ	Исход
+	Индукция	А	ПП	НМГ	РЕК
-	Индукция	С	НПВ*	НМГ, гТРА, РИВ	РЕК
+	Индукция	А	ВПВ	нд	РЕК
+	Индукция	С	НПВ	НМГ	РЕК, ПТС
-/+**	Индукция	С	ВПВ и НПВ	НМГ – РИВ	РЕК, ПТС
+	Индукция	С	ВПВ	НМГ	РЕК
-	Диагностика	С	ВПВ	НМГ	Ч/РЕК, ПТС
+	Консолидация	А	ВПВ	НМГ	РЕК
+	Консолидация	А	ВПВ	нд	РЕК
+	Консолидация	А	ВПВ	НМГ	РЕК
+	ЛТ	А	ВПВ	НМГ	РЕК
+	Индукция	А	ВПВ	НМГ	РЕК

А – асимптоматический тромбоз, С – симптоматический тромбоз, НМГ – низкомолекулярный гепарин, гТРА – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, РИВ – ривароксабан, нд – нет данных, РЕК – реканализация, Ч/РЕК – частичная реканализация; \*у пациентки во время лечения случились 2 эпизода ТЭЛА; \*\* тромбоз НПВ был связан с наличием бедренного диализного катетера.

позже (медиана 75 дней), чем сВТ (медиана 14 дней) (p=0,009).

Среди всех пациентов с ВТ у 75% (n=9) тромбоз был ассоциирован с наличием ЦВК. Все аВТ были ассоциированы с наличием ЦВК, тогда как в группе пациентов с сВТ ЦВК-ассоциированный тромбоз был выявлен лишь у 40% пациентов (p=0,09).

Как видно из табл. 1, ни один из рассматриваемых факторов не имел статистически значимого влияния на ВТ. Тем не менее, выявлен

тренд к преобладанию ВТ среди пациентов 2-й и 3-й ТГ (p=0,05).

Из 12 пациентов с ВТ 8 получали терапию низкомолекулярным гепарином, 2 – низкомолекулярным гепарином и затем ривароксабаном, у одного из которых было 2 эпизода тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Терапия ТЭЛА проводилась тканевым активатором плазминогена. Данных о лечении ВТ в 2 случаях не было.

У 11 (91,7%) пациентов с ВТ наступила полная реканализация, у одного пациента – частич-

ная реканализация. ПТС развился у 3 пациентов (25%).

Ни у одного пациента на антикоагулянтной терапии не было зарегистрировано крупного кровотечения.

Влияние наличия ВТ на рефрактерное течение и развитие раннего рецидива также не было выявлено.

### Обсуждение

По нашим данным, это первое, выполненное на территории РФ исследование, посвященное анализу распространенности и факторов риска ВТ у детей и подростков с ЛХ. В нашей работе ВТ был выявлен у 20,7% пациентов с ЛХ, при этом сВТ были обнаружены у 41,7% пациентов с ВТ и у 8,5% от всех пациентов, получавших терапию по поводу ЛХ. По данным П.А. Жаркова и соавт., частота ВТ у детей с ЛХ составляла 7,53% и занимала 3-е место среди других онкогематологических заболеваний, уступая ОЛЛ и неходжкинским лимфомам [14]. Необходимо отметить, что в этой ретроспективной работе включенные в анализ пациенты не были разделены на первичных и с рецидивом или прогрессией болезни. Кроме того, включение пациентов в анализ проводилось на основании результатов УЗДС и ЭХОКГ из общей электронной медицинской системы за определенный период, вне зависимости от конкретного этапа терапии. В настоящем исследовании мы подошли к отбору пациентов более селективно: отбирали только ранее не леченных пациентов с впервые выявленной ЛХ. Такой подход, по нашему мнению, помог минимизировать вероятность ошибок.

Частота ВТ у детей и подростков с ЛХ, по данным зарубежных авторов, составляет 7,7–11,5% [15, 16]. В моноцентровом ретроспективном исследовании, опубликованном Athale et al., частота ВТ у детей составляла 11,5%, что ниже, чем в нашем исследовании [15]. Стоит отметить, что в нашем исследовании большинству пациентов проводилось УЗДС перед постановкой и удалением ЦВК с целью скрининга аВТ, в то время как в исследовании Athale et al. скрининг на аВТ не проводился и все тромбозы были симптоматическими. В другом популяционном ретроспективном исследовании, проведенном в Швеции, частота ВТ у детей и подростков с ЛХ была еще ниже – 7,7% (сВТ 3,9%), однако указаний на наличие скрининга на аВТ в статье нет [16].

В исследовании Mohren et al. [17] было продемонстрировано отсутствие влияния стадии заболевания на риск развития ВТ. Формально эти результаты подтверждены и в нашем исследовании. Однако стоит отметить, что среди пациентов с I стадией заболевания не было зарегистрировано ни одного случая ВТ, хотя это может быть объяснено малой выборкой. Тем не менее необходимо учитывать, что при лечении ЛХ пациенты с одной стадией заболевания по протоколу GPOH-ND-2002 могут быть отнесены к различным ТГ. Это связано с тем, что при выборе ТГ учитывается

не только объем поражения лимфоидной ткани, но и вовлечение в патологический процесс нелимфоидных органов, а также наличие В-симптомов. Таким образом, стратификация по ТГ учитывает больше факторов системного поражения организма. В нашей работе у детей в ТГ1 не было выявлено ни одного случая ВТ. Это можно объяснить тем, что в ТГ1 попадают пациенты с локализованными стадиями заболевания, активность опухолевого процесса у них меньше, чем у пациентов во 2-й и 3-й ТГ. Стоит отметить, что и длительность терапии пациентов ТГ1 меньше в сравнении с ТГ2 и ТГ3. К сожалению, нам не удалось продемонстрировать статистически достоверного влияния ТГ на риск развития ВТ, тем не менее выявленный тренд ( $p=0,05$ ) требует дальнейших исследований с включением большего количества пациентов. Наличие В-симптомов отдельно не являлось предрасполагающим фактором к развитию ВТ. Однако у 80% ( $n=4$ ) пациентов с сВТ и у 71% ( $n=5$ ) пациентов с аВТ было выявлено наличие В-симптомов. Всего в нашем исследовании В-симптомы были выявлены у 62% ( $n=36$ ). В исследовании Schönning et al. протокол лечения ЛХ был похожим на использованный в нашей выборке. В-симптомы, стадия и ТГ не влияли на развитие ВТ, пациенты с I стадией также не имели ВТ, однако всего в ТГ1 было 4 случая тромбоза [16].

В ранее упомянутой работе Athale et al. наличие лимфаденопатии средостения на момент диагноза являлось достоверным фактором риска ВТ у детей с ЛХ ( $p=0,001$ , 95% ДИ 7,2–28,1) [15]. В нашем исследовании, по данным МСКТ органов грудной клетки, лимфаденопатия средостения присутствовала у 48 пациентов (82%) и не влияла на развитие ВТ. То же было продемонстрировано и в шведском исследовании [16]. В качестве критериев лимфаденопатии средостения, как фактора риска ВТ у детей с ЛХ, мы проанализировали влияние bulky 1 и bulky 2, однако и в данном случае различия между группами недостоверны ( $p=1$ ). Интересным является факт, что среди всех пациентов с сВТ у 80% ( $n=4$ ) был bulky 1 и у 60% ( $n=3$ ) – bulky 2, в то время как среди пациентов с аВТ bulky 1 был в 43% ( $n=3$ ), а bulky 2 не было ни у кого.

С нашей точки зрения, еще одним потенциальным фактором риска может рассматриваться феномен сдавления сосудов массой опухоли. Однако мы не включали данный фактор в анализ ввиду сложности объективной оценки степени нарушения венозного оттока при сдавлении сосуда опухолью. У 3 пациентов ВТ не был ассоциирован с наличием ЦВК. У этих пациентов была выявлена компрессия вовлеченных в тромбоз сосудов опухолью. Во всех случаях тромбозы были симптоматическими и были диагностированы у 2 пациентов на этапе индукции, а у одного пациента – на диагностическом этапе. Из этих 3 пациентов у одного развились 2 эпизода ТЭЛА.

Наличие старшего возраста, как фактора риска ВТ у детей с ЛХ, выглядело логичным:

известно, что распространенность ВТ у подростков с ОЛЛ [18, 19], а также солидными опухолями [20] выше, чем у детей младшего возраста. Тем не менее нам не удалось продемонстрировать статистически значимого влияния данного фактора на риск развития ВТ в нашей выборке.

Пол в нашем исследовании также не является статистически значимым фактором риска развития ВТ, однако стоит отметить незначительное преобладание тромбоза у мальчиков (22,5%) над девочками (16,6%). В исследованиях Athale et al. и Schönning et al. также отмечалось преобладание ВТ у мальчиков, но достоверные различия получены не были [15, 16].

У одного пациента с сВТ в нашем исследовании (1,7%) было 2 эпизода ТЭЛА, что коррелирует с результатами Athale et al. – 1,9% и Schönning et al. – 1,2% [15, 16].

Одним из наиболее значимых факторов, предрасполагающих к развитию ВТ у детей, является ЦВК [21]. У детей с ЗНО ЦВК-ассоциированные тромбозы развиваются в 10 раз чаще, чем без ЗНО [22]. Значимость ЦВК-ассоциированных тромбозов не стоит недооценивать, так как они могут приводить непосредственно к смерти в 3,7% случаев, а в 9,4% случаев может развиться ПТС [21]. В нашем исследовании ЦВК-ассоциированный тромбоз был в 75% случаев. Стоит отметить, что все аВТ в нашем исследовании были связаны с ЦВК, в то время как сВТ – только в 40% случаев.

Отдельно стоит отметить, что противоопухолевая терапия также может являться протромботическим фактором. В нашем исследовании все пациенты получали терапию по протоколу GPOH-ND-2002. Во всех блоках присутствует преднизолон в течение 15 дней в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> в блоках ОЕ\*РА и 40 мг/м<sup>2</sup> в блоках COPDAC (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин). Применение глюкокортикостероидов является предрасполагающим фактором к развитию тромбоза. В популяционном исследовании было обнаружено 3-кратное увеличение риска венозного тромбоза у лиц, принимающих оральные глюкокортикостероиды, который снижался с увеличением продолжительности приема [23]. В другой работе, проведенной Zhou et al. [24], применение курсов ПХТ у взрослых пациентов с лимфомами, содержащих метотрексат или доксорубин, было ассоциировано с 4-кратным повышением риска ВТ. Однако необходимо отметить, что в данное исследование были включены пациенты в т.ч. и с неходжкинскими лимфомами. Все пациенты в нашем исследовании в каждом индукционном блоке ОЕ\*РА получали по два введения доксорубина.

Примерно так же как в работе, проведенной в популяции взрослых пациентов с лимфомами [24], в которой 64% эпизодов тромбоза были диагностированы в течение 3 первых курсов ПХТ, в нашем исследовании 66,7% (n=8) случаев ВТ были диагностированы до окончания индукции

ремиссии, что может свидетельствовать о влиянии большего количества факторов риска, чем на этапе консолидации и ЛТ. Прежде всего это наличие самой лимфомы в активной стадии и с наибольшим объемом, постановка ЦВК и начало терапии преднизолоном. Наши результаты также коррелируют с результатами исследования Athale et al. [15], в котором 55% тромбозов были выявлены либо на момент диагностики заболевания, либо в первые 3 месяца терапии, а 33% тромбозов были диагностированы в первые дни терапии. Все сВТ в нашем исследовании были диагностированы к моменту окончания индукции. В отличие от наших результатов в шведском исследовании медиана времени до диагностики ВТ составила 115 дней [16].

У взрослых пациентов с ЗНО развитие ВТ является независимым фактором неблагоприятного прогноза [25–27]. В нашем исследовании не было зависимости развития ВТ и рефрактерного течения или развития раннего рецидива. В исследовании Athale et al. пациенты с ВТ имели более плохой прогноз, однако статистической достоверности не было достигнуто.

### Заключение

ВТ, особенно асимптоматические, являются частым осложнением течения и терапии ЛХ у детей. Что касается сВТ, то они чаще выявляются на ранних этапах терапии, когда на пациента действует множество факторов риска, важнейшими из которых являются наличие крупной опухоли со сдавлением вен и ее разрушение под воздействием ПХТ, постановка ЦВК. Мы полагаем, что большая масса опухоли, продвинутой стадии заболевания и высокая биологическая активность опухоли могут быть предрасполагающими факторами к развитию ВТ. Несмотря на высокую эффективность и безопасность проводимой антитромботической терапии, явления ПТС наблюдаются у 25% пациентов, что требует дальнейших исследований по определению групп пациентов, нуждающихся в первичной антитромботической профилактике.

*Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.*

Evstratov D.A.  0000-0003-2801-7421  
 Zharkov P.A.  0000-0003-4384-6754  
 Pshonkin A.V.  0000-0002-2057-2036  
 Abugova Y.G.  0000-0001-5201-6475  
 Dyakonova Y.Y.  0000-0002-8725-7532  
 Ershov N.M.  0000-0003-2677-367X  
 Potapenko L.A.  0000-0003-0562-4720  
 Radygina S.A.  0000-0002-7696-1153  
 Feoktistova E.V.  0000-0003-2348-221X  
 Fominykh V.V.  0000-0003-2294-0821  
 Litvinov D.V.  0000-0002-7461-0050  
 Shchukin V.V.  0000-0002-7945-2565  
 Myakova N.V.  0000-0002-4779-1896

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. National Cancer Institute. Bethesda, April 2016. URL: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013).
2. Belgaumi A, Al-Kofide A, Jpseph N, Jamil-Malik R, Khafaga Y, Sabbah R. Hodgkin lymphoma in very young children: Clinical characteristics and outcome of treatment. *Leuk. Lymphoma*. 2008; 49: 910–916.
3. Malcolm MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining Childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014; 120 (16): 2497–2506.
4. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, Stiefel M, Winkler M, Vilser C, Dieckmann K, Karlén J, Bergsträsser E, Fosså A, Mann G, Hummel M, Klapper W, Stein H, Vordermark D, Kluge R, Körholz D. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPFA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 Study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (23): 3680–3686.
5. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstei M, Brisson L, Cairney B, DeSai D, Grant R, Israels S, Jardine L, Luke B, Massicotte P, Silva M. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994; 83: 1251–1257.
6. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasings RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. *J. Pediatr.* 2001; 139 (5): 676–681.
7. Nowak-Gotti U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal*. Ed. 1997; 76 (3): 163–167.
8. Mitchell L, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Wu J, Anderson R, Cherrick I, Desai S, Mahoney D, McCusker P, Chait P, Abdolell M, de Veber G, Mikulis D. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARCA study. *Thromb. Haemost.* 2003; 90 (2): 235–244.
9. Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb. Res.* 2003; 111 (3): 125–131.
10. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, Donati MB. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006; 108 (7): 2216–2222.
11. Athale U, Siciliano S, Thabane L, Pai N, Cox S, Lathia A, Khan A, Armstrong A, Chan AK. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008; 51 (6): 792–797.
12. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano G, Storti S, Iacoviello L, Donati MB. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood*. 2010; 115 (26): 5322–5328.
13. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3 (4): 692–694.
14. Жарков П.А., Грачев М.А., Ройтман Е.В., Феоктистова Е.В., Изотова О.Ю., Пшонкин А.В., Румянцев А.Г. Распространенность тромбозов глубоких вен у детей с онкогематологической патологией. Тромбоз, гемостаз и реология. 2015; 3: 29–34.
15. Athale UH, Nagel K, Khan AA, Chan AK. Thromboembolism in children with lymphoma. *Thromb. Res.* 2008; 122 (4): 459–465.
16. Schöning A, Karlén J, Frisk T, Heyman M, Svahn JE, Øra I, Kawan L, Holmqvist BM, Björklund C, Harila-Saari A, Ranta S. Venous thrombosis in children and adolescents with Hodgkin lymphoma in Sweden. *Thromb. Res.* 2017; 152: 64–68.
17. Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, Koenigsmann M, Lutze G, Franke A. Increased risk of thromboembolism in patients with malignant lymphoma: a single-centre analysis. *Br. J. Cancer*. 2005; 92 (8): 1349–1351.
18. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberger D, Sallan SE, Connors JM, Neufeld EJ, Deangelo DJ, Silverman LB. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols. *Br. J. Haematol.* 2011; 152 (4): 452–459.
19. Athale UH, Siciliano SA, Crowther M, Barr RD, Chan AK. Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute protocols: effect of age and risk stratification of disease. *Br. J. Haematol.* 2005; 129 (6): 803–810.
20. O'Brien SH, Klima J, Termuhlen AM, Kelleher KJ. Venous thromboembolism and adolescent and young adult oncology inpatients in US children's hospitals, 2001 to 2008. *J. Pediatr.* 2011; 159 (1): 133–137.
21. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J. Pediatr.* 1998; 133 (6): 770–776.
22. Revel-Vilk S, Yacovovich J, Tamary H, Goldstein G, Nemet S, Weintraub M, Paltiel O, Kenet G. Risk factors for central venous catheter thrombotic complications in children and adolescents with cancer. *Cancer*. 2010; 116 (17): 4197–4205.
23. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (9): 935–943.
24. Zhou X, Teegala S, Huen A, Ji Y, Fayad L, Hagemester FB, Gladish G, Vadhan-Raj S. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. *Am. J. Med.* 2010; 123 (10): 935–941.
25. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb. Res.* 2010; 125 (6): 518–522.
26. Dentali F, Ageno W, Giorgi Pierfranceschi M, Imberti D, Malato A, Nitti C, Salvi A, Siragusa S, Squizzato A, Vitale J, Agnelli G. Prognostic relevance of an asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9 (5): 1081–1083.
27. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: A comparison with symptomatic patients. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2405–2409.