

# Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови

П.А. Жарков<sup>1</sup>, Д.С. Морозова<sup>2</sup>, Д.А. Гобадзе<sup>1</sup>, Д.А. Евстратов<sup>1</sup>, Д.В. Федорова<sup>1</sup>, Л.И. Жарикова<sup>1,3</sup>,  
А.В. Пшонкин<sup>1</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Павел Александрович Жарков pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

**Введение.** Дети и подростки, проходящие лечение в стационаре по поводу заболеваний крови, находятся в группе риска тромботических осложнений, однако на данный момент в России не проводилось крупных исследований распространенности тромбозов у этой категории пациентов.

**Цель исследования** — определить заболеваемость симптоматическими и асимптоматическими тромбозами глубоких вен (ТГВ), а также их распределение по полу и возрасту у детей с различными заболеваниями крови.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ электронных историй болезни 1962 пациентов в возрасте 0–17 лет включительно. Все случаи ТГВ были подтверждены объективными методами визуализации. Наличие клинических признаков тромбоза, выявленных при физикальном обследовании, позволяло выявить симптоматические ТГВ.

**Результаты.** ТГВ был диагностирован у 429 пациентов. Симптоматические ( $n = 110$ ) и асимптоматические ( $n = 337$ ) ТГВ были рассмотрены как 2 независимые группы со случаями тромбозов. Наибольшая частота тромботических осложнений выявлена у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) — 30,77 %, неходжкинскими лимфомами — 22,58 %, другими злокачественными заболеваниями крови — 18,75 %, миелолейкозом — 15,63 %, лимфомой Ходжкина — 16,50 %, гистиоцитозами — 12,5 %, апластическими анемиями — 7,94 % и другими лейкозами — 7,14 %. Симптоматические эпизоды чаще встречались у пациентов с лимфомами, особенно неходжкинскими, и с ОЛЛ, в то время как асимптоматические ТГВ были в большей мере распространены среди детей с ОЛЛ.

**Заключение.** Распространенность ТГВ у детей с заболеваниями крови превышает 20 %, большая часть данных эпизодов представлена асимптоматическими ТГВ, в то время как симптоматические встречаются значительно реже. Пациенты, получающие лечение по поводу лимфом и ОЛЛ, имеют наибольшее количество венозных тромботических осложнений. Необходимы дальнейшие исследования для решения вопроса о необходимости проведения первичной тромбопрофилактики у детей с заболеваниями крови.

**Ключевые слова:** тромбоз, дети, подростки, заболевание крови, онкогематология, лейкоз, тромбоз глубоких вен

**Для цитирования:** Жарков П.А., Морозова Д.С., Гобадзе Д.А. и др. Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови. Онкогематология 2019;14(1):20–30.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-20-30

## Deep veins thrombosis in children with blood diseases

P.A. Zharkov<sup>1</sup>, D.S. Morozova<sup>2</sup>, D.A. Gobadze<sup>1</sup>, D.A. Evstratov<sup>1</sup>, D.V. Fedorova<sup>1</sup>, L.I. Zharikova<sup>1,3</sup>,  
A.V. Pshonkin<sup>1</sup>, G.A. Novichkova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova, Moscow 117997 Russia

**Background.** Children and adolescents undergoing treatment in the hospital for blood diseases are at risk of thrombotic complications. However, to date no major studies of the prevalence of thrombosis in this category of patients have been conducted in Russia.

**The objective:** to determine the incidence of symptomatic and asymptomatic deep vein thrombosis (DVT), as well as their distribution by gender and age in children with various blood disorders.

**Materials and methods.** Medical records of 1962 patients, aged from 0 to 17 years, were retrospectively analyzed. All DVT cases were confirmed by visualization methods. The presence of thrombosis clinical signs detected during physical examination, allowed identifying symptomatic DVT.

**Results.** DVT was diagnosed in 429 patients; the symptomatic ( $n = 110$ ) and asymptomatic ( $n = 337$ ) DVT were considered as two independent groups with cases of thrombosis. The highest incidence of thrombotic complications was found in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) — 30.77 %, non-Hodgkin's lymphomas — 22.58 %, other malignant blood disorders — 18.75 %, myeloid leukemia — 15.63 %, Hodgkin's lymphoma — 16.50 %, histiocytosis — 12.5 %, aplastic anemia — 7.94 %, other leukemia — 7.14 %. Symptomatic

episodes were more common in patients with lymphomas, especially non-Hodgkin's, and ALL, while asymptomatic DVT were more common among children with ALL.

**Conclusion.** The DVT prevalence in children with blood disorders exceeds 20 %, most of them are asymptomatic thrombosis, while symptomatic DVT are much less common. Patients receiving treatment for lymphomas and ALL have the highest number of venous thrombotic complications. Further research is needed to address the need for primary thrombotic prophylaxis in children with blood disorders.

**Key words:** thrombosis, children, adolescents, blood disease, oncohematology, leukemia, deep vein thrombosis

**For citation:** Zharkov P.A., Morozova D.S., Gobadze D.A. et al. Deep veins thrombosis in children with blood diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(1):20–30.

## Введение

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) — редкая патология для детского и подросткового возраста с распространенностью до 0,14 на 10 тыс. детского населения в год [1], из которых 20–30 % ассоциированы с онкологическими заболеваниями. Факторами риска также являются тяжелые соматические заболевания, хронические инфекции, длительное использование центрального венозного катетера (ЦВК), а также наличие наследственных факторов [2]. По данным исследования детского госпиталя Филадельфии за 2001–2007 г., наблюдается увеличение частоты ТГВ среди пациентов всех возрастных групп, что означает ухудшение качества жизни [4] у большего числа госпитализированных [3].

Злокачественные заболевания крови (ЗЗК) у детей составляют не более 1 % всех случаев рака в год, регистрируемых Американским онкологическим обществом [5]. ЗЗК являются одними из самых распространенных: лейкоз занимает 1-е место (30 %) (острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) составляет 3/4, острый миелобластный лейкоз — почти 1/4); на лимфому Ходжкина (ЛХ) приходится 3 % ЗЗК, на неходжкинские лимфомы (НХЛ) — 5 % [6]. По данным Минздрава России, заболеваемость ОЛЛ в нашей стране составляет 27,7 случая на 1 млн детей, острым миелобластным лейкозом — 4,5, ЛХ — 7,8, НХЛ — 8,9 [7]. Неонкологические заболевания крови, такие как гистиоцитозы и аплазии кроветворения, встречаются значительно реже.

Тромбозы глубоких вен как осложнение терапии заболеваний крови чаще носят асимптоматический (аТГВ) характер, в то время как симптоматические ТГВ (сТГВ) выявляются при наличии таких дополнительных факторов риска, как крупная опухоль, непосредственная установка ЦВК и др. [8]. Частота ТГВ варьирует в зависимости от нозологии заболевания крови. Наиболее изучены случаи ОЛЛ (частота сТГВ — 1,2–36,5 %), ЛХ и НХЛ (частота сТГВ — 4,8–20,7 %) [8–11].

Как в зарубежных, так и в российских центрах исследования распространенности ТГВ у пациентов со ЗЗК, а также с неонкологическими заболеваниями крови единичны [12], при этом в большинстве работ не проводится дифференцировка сТГВ и аТГВ.

**Цель исследования** — оценка заболеваемости сТГВ и аТГВ, а также их распределение по полу и возрасту у детей с различными заболеваниями крови.

## Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ электронной базы данных пациентов в возрасте 0–17 лет включительно, которым проводилось стационарное лечение по поводу ЗЗК, гистиоцитозов и аплазий кроветворения в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2017 г. Для формирования нозологических групп пациентов использовали коды заболеваний согласно рубрификатору Международного классификатора болезней 10-го пересмотра. Было выделено 8 нозологических групп:

- ОЛЛ: C91.0;
- миелобластоз (МЛ): C92.0, C92.1, C92.4, C92.5, C93.3;
- ЛХ: C81.0, C81.1, C81.2, C81.7, C81.9;
- НХЛ: C82.2, C83.3, C83.5, C83.7, C83.8, C84.4, C84.6, C85.1, C85.7;
- другой лейкоз: C95.0;
- другие ЗЗК: C92.3, C96.9;
- гистиоцитозы: C96.9, D76.0, D76.1;
- апластические анемии (АА): D61.0, D61.3.

Для подтверждения факта ТГВ применяли следующие методы визуализации: ультразвуковое дуплексное сканирование, мультиспиральную компьютерную томографию с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию и/или эхокардиографию.

Ультразвуковое дуплексное сканирование на предмет тромбоза и сосудистых аномалий проводили большинству пациентов перед постановкой ЦВК или перед его удалением, а также при подозрении на тромбоз и/или ЦВК-ассоциированную инфекцию. Эхокардиографию выполняли перед каждым блоком полихимиотерапии, в котором предусматривалось введение кардиотоксичных препаратов (группа антрациклинов), перед лучевой терапией, затрагивающей область сердца, в случаях дисфункции ЦВК при локализации кончика катетера в области правого предсердия или в устье верхней полой вены и/или при наличии электрокардиографических или клинических признаков нарушения функции сердца. Мультиспиральную компьютерную томографию проводили для стадирования, рестадирования и подтверждения статуса ремиссии у пациентов с лимфомами, а также при наличии клинических показаний для данного исследования. Магнитно-резонансную томографию выполняли у пациентов при наличии клинических показаний для

данного исследования. Тромбоз считался симптоматическим (сТГВ), если при физикальном осмотре пациента были выявлены клинические признаки венозного тромбоза (боль, локальный отек, изменение окраски кожи, трофические нарушения, наличие венозных коллатералей). Если же тромбоз был диагностирован при скрининге/плановом проведении визуализации или при наличии клинических показаний, за исключением клинической картины, характерной для венозного тромбоза, он считался аТГВ.

Среди пациентов с ТГВ ( $n = 429$ ) встречались те, у которых отмечено более 1 случая (2–4) ТГВ. Таким образом, было зарегистрировано 533 случая ТГВ, при этом среди рецидивов тромбозов могли наблюдаться как сТГВ, так и аТГВ. Поэтому пациенты были распределены на 2 группы следующим образом: наличие каждого случая сТГВ позволяло отнести их в группу с сТГВ, а с аТГВ — в группу аТГВ. Таким образом, ряд пациентов был включен в обе группы, а распространенность заболевания для них была рассчитана по отдельности.

Анализировали распространенность ТГВ, сТГВ и аТГВ в зависимости от основного заболевания, пола и возраста пациентов.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (формирование базы данных, описательная статистика, графическое представление данных),

MedCalc 14.8.1, MedCalc Software bvba. U-критерий Вилкоксона—Манна—Уитни (U-test) использовали для оценки количественных различий между 2 независимыми выборками. Критерий  $\chi^2$  Пирсона или тест Фишера с поправкой Йейтса в случае значений ожидаемого явления  $<5$  применяли при анализе таблиц сопряженности.

Исследование было поддержано Ученым советом и одобрено независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

### Результаты

Всего в исследование включены 1962 пациента, из которых 1150 (58,61 %) были мужского пола, 812 (41,39 %) — женского; соотношение мужского пола и женского составило ~1,42. Основные заболевания пациентов, вошедших в исследование, представлены в табл. 1. Наиболее часто встречались ОЛЛ, лимфомы (ЛХ и НХЛ) и МЛ. Во всех группах преобладали мальчики.

Средний возраст пациентов составил  $8,48 \pm 5,19$  года (медиана 8,09 года). Средний возраст пациентов мужского пола —  $8,51 \pm 5,16$  года (медиана 8,03 года), женского —  $8,43 \pm 5,23$  года (медиана 8,14 года;  $p = 0,692$ ). Анализ всех пациентов по возрасту (рис. 1) позволил выявить 2 пика заболеваемости ЗЗК и АА — в возрасте от 1 года до 3 лет (суммарно 22,38 % общего числа пациентов) и 15 лет (6,37 % общего числа пациентов).

**Таблица 1.** Основное заболевание и пол всех пациентов, включенных в исследование

**Table 1.** The primary disease and gender of all patients included in the study

Основное заболевание Primary disease	<i>n</i>	Распространенность, % Prevalence, %	Мальчики, <i>n</i> Boys, <i>n</i>	Девочки, <i>n</i> Girls, <i>n</i>	Соотношение мужского пола и женского Male to female ratio
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	806	41,08	470	336	1,40
Миелолейкоз Myeloid leukemia	371	18,91	210	161	1,30
Другой лейкоз Other leukemia	14	0,71	8	6	1,33
Лимфома Lymphoma	454	23,14	294	160	1,84
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	206	10,50	123	83	1,46
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	248	12,64	171	77	2,22
Другие злокачественные заболевания крови Other malignant blood disorders	16	0,82	10	6	1,67
Апластическая анемия Aplastic anemia	189	9,63	100	89	1,12
Гистиоцитоз Histiocytosis	112	5,71	57	55	1,04

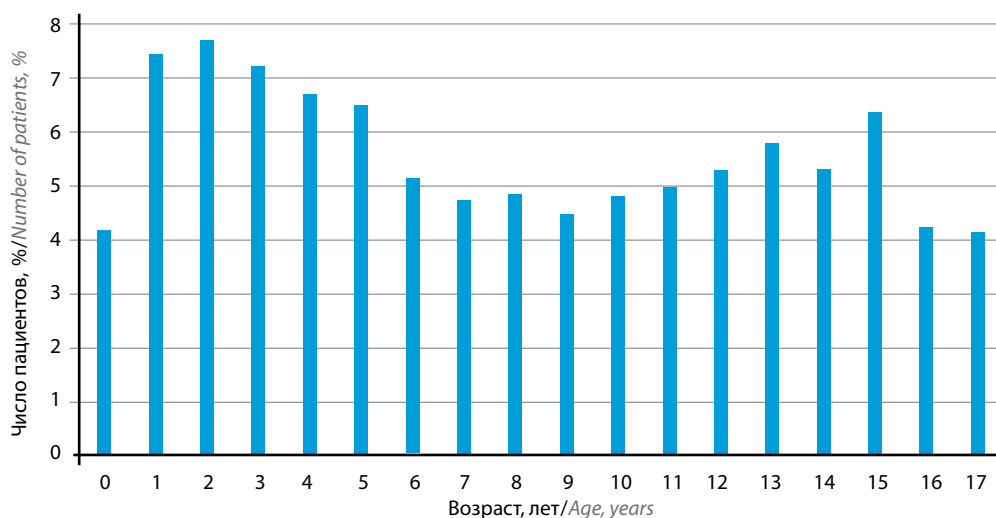


Рис. 1. Распределение по возрасту всех пациентов, включенных в исследование ( $n = 1962$ )

Fig. 1. The distribution of all patients included in the study by age ( $n = 1962$ )

Таблица 2. Зависимость распространенности тромбоза глубоких вен от основного заболевания и пола

Table 2. Dependence of deep vein thrombosis prevalence on primary disease and gender

Основное заболевание Primary disease	$n$	Распространенность тромбозов глубоких вен, % Deep vein thrombosis prevalence, %	Мальчи- ки, $n$ Boys, $n$	Девоч- ки, $n$ Girls, $n$	Соотношение мужского пола и женского Male to female ratio	$p, \chi^2$
Злокачественные заболевания крови или аплазия кроветворения Malignant blood disorders or aplasia	429	21,87	238	191	1,25	<0,05
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	248	30,77	138	110	1,25	<0,05
Миелолейкоз Myeloid leukemia	58	15,63	30	28	1,07	0,7543
Другой лейкоз Other leukemia	1	7,14	1	0	—	0,9449
Лимфома Lymphoma	90	19,82	53	37	1,43	0,0456
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	34	16,50	18	16	1,13	0,9779
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	56	22,58	35	21	1,67	0,3710
Другие злокачественные заболева- ния крови Other malignant blood disorders	3	18,75	2	1	2,0	0,9208
Гистиоцитоз Histiocytosis	14	12,50	4	10	0,4	0,8153
Апластическая анемия Aplastic anemia	15	7,94	10	5	2,0	0,2493

**Примечание.** Сравнение с пациентами без тромбоза глубоких вен.

**Note.** Comparison with patients without deep vein thrombosis.

Из 1962 пациентов, включенных в исследование, ТГВ был выявлен у 429 (21,87 %).

Распространенность ТГВ у пациентов в зависимости от основного заболевания и пола представлена

в табл. 2. Наибольшее количество эпизодов ТГВ наблюдалось у пациентов с ОЛЛ (30,77 %;  $n = 248$ ), лимфомами (19,82 %;  $n = 90$ ) и МЛ (15,63 %;  $n = 58$ ). При этом статистически достоверные различия

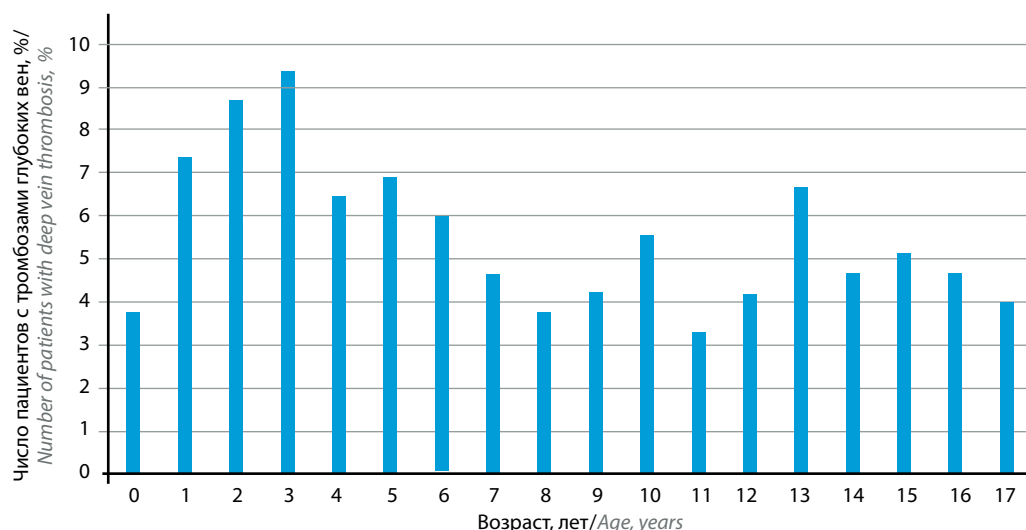


Рис. 2. Распределение по возрасту пациентов с тромбозами глубоких вен

Fig. 2. The distribution of patients with deep vein thrombosis by age

в распределении детей с ТГВ по полу (в зависимости от основного заболевания) относительно пациентов без ТГВ наблюдались только в случае ОЛЛ.

Для всех нозологий наибольшее количество случаев ТГВ (из 429) было выявлено у пациентов в возрасте 1 (7,38 %), 2 (8,72 %), 3 (9,40 %) и 13 (6,71 %) лет (рис. 2).

Среди пациентов с ТГВ у 110 детей был выявлен сТГВ: у 66 (3,36 %) мальчиков и у 44 (2,24 %) девочек (соотношение 1,5).

Распределение пациентов с сТГВ по основному заболеванию, полу и возрасту представлено в табл. 3.

Наибольшая частота ТГВ выявлена у пациентов с другими ЗЗК (12,5 %), однако в данной группе зарегистрировано малое число пациентов ( $n = 16$ ), в том числе с сТГВ ( $n = 2$ ). Частота ТГВ у пациентов с НХЛ составила 9,27 % ( $n = 23$ ), с ОЛЛ – 6,08 % ( $n = 49$ ) и с ЛХ – 5,80 % ( $n = 12$ ). При этом статистически достоверные различия в распределении детей с сТГВ по полу в зависимости от основного заболевания относительно пациентов без тромбозов наблюдались только в случае ОЛЛ. В данной группе, несмотря на преобладание мужского пола, мальчики встречались немного реже, чем девочки (см. табл. 3).

У 337 (17,18 %) пациентов были выявлены аТГВ: у 184 (9,38 %) мальчиков и у 153 (7,80 %) девочек (соотношение 1,20).

Распределение пациентов с аТГВ по основному заболеванию, полу и возрасту представлено в табл. 4.

Распределение по частоте случаев аТГВ у пациентов с различными заболеваниями выглядит следующим образом: ОЛЛ – 26,43 % ( $n = 213$ ), НХЛ – 13,31 % ( $n = 33$ ), МЛ – 12,67 % ( $n = 47$ ) (см. табл. 4). Значимых различий в соотношении пациентов по полу среди детей с сТГВ по сравнению с пациентами без ТГВ не обнаружено (см. табл. 4). При этом статистически достоверные различия в распределении детей с аТГВ

по полу (в зависимости от основного заболевания) относительно пациентов без тромбозов наблюдались в случае ОЛЛ и лимфом (за счет НХЛ). В данной группе, несмотря на преобладание мальчиков, доля девочек была немного выше.

Средний возраст пациентов с ТГВ составил  $8,07 \pm 5,13$  года (медиана 7,19 года), 241 – были лицами мужского пола, 188 – женского (соотношение  $\sim 5/4$ ). Средний возраст пациентов мужского пола –  $7,99 \pm 4,95$  года (медиана 7,33 года), женского –  $8,16 \pm 5,36$  года (медиана 7,07 года) ( $p = 0,879$ ). Выявлено, что 299 случаев ТГВ было зарегистрировано у мальчиков, 234 – у девочек (соотношение  $\sim 5/4$ ). Таким образом, на каждого пациента мужского пола пришлось 1,241 случая ТГВ, женского – 1,244 ( $p = 0,883$ ). Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 2.

Средний возраст пациентов с сТГВ составил  $9,11 \pm 5,67$  года (медиана 9,60 года). Средний возраст пациентов мужского пола –  $8,76 \pm 5,50$  года (медиана 8,99 года), женского –  $9,62 \pm 5,94$  года (медиана 10,36 года) (U-test  $p = 0,6666$ ).

Наибольшее количество случаев сТГВ (из 110) было выявлено у пациентов в возрасте до 1 (7,27 %), 3 (10,0 %) и 14 (10,91 %) лет (рис. 3).

Средний возраст пациентов с аТГВ составил  $7,89 \pm 5,00$  года (медиана 6,93 года). Средний возраст пациентов мужского пола –  $7,82 \pm 4,81$  года (медиана 6,91 года), женского –  $7,98 \pm 5,23$  года (медиана 6,93 года). Наибольшее количество случаев аТГВ (из 337) было выявлено у пациентов в возрасте 2 лет (10,68 %), далее частота плавно снижалась к 8 годам и максимально нарастала в возрасте 13 лет, достигая 6,53 % (рис. 4).

Более половины случаев ОЛЛ зарегистрировано у детей в возрасте до 9 лет включительно (69,6 %), при этом в данной возрастной категории также выявлено наибольшее число пациентов с ТГВ (180 (72,581 %) из 248 пациентов; U-test  $p = 0,05$ ) как

Таблица 3. Распределение пациентов с симптоматическими тромбозами глубоких вен по основному заболеванию и полу

Table 3. Distribution of patients with symptomatic deep vein thrombosis by primary disease and gender

Основное заболевание Primary disease	n	Распространенность симпто- матических тромбозов глубоких вен, % Symptomatic deep vein thrombosis prevalence, %	Мальчи- ки, n Boys, n	Девоч- ки, n Girls, n	Соотношение мужского пола и женского Male to female ratio	p, $\chi^2$
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	49	6,08	29	20	1,45	<0,05
Миелолейкоз Myeloid leukemia	13	3,50	7	6	1,17	0,8248
Другой лейкоз Other leukemia	0	0	0	0	—	—
Лимфома Lymphoma	35	7,71	23	12	1,92	0,5178
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	12	5,80	7	5	1,4	0,8712
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	23	9,27	16	7	2,29	0,5324
Другие злокачественные заболевания крови Other malignant blood disorders	2	12,5	2	0	—	0,7983
Апластическая анемия Aplastic anemia	6	3,17	3	3	1,0	0,7256
Гистиоцитоз Histiocytosis	5	4,46	2	3	0,67	0,7556

**Примечание.** Сравнение с пациентами без тромбоза глубоких вен.

*Note.* Comparison with patients without deep vein thrombosis.

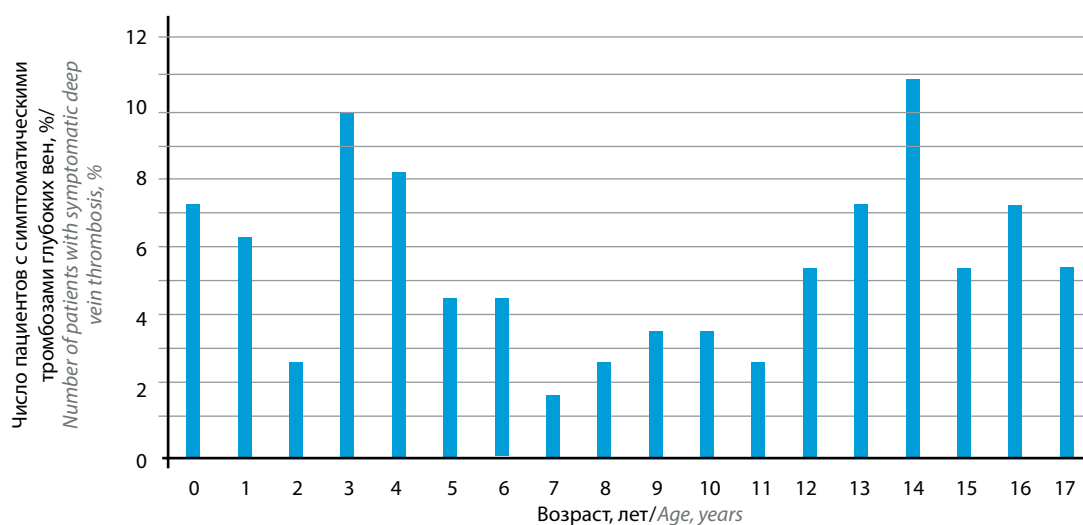


Рис. 3. Распределение пациентов с симптоматическими тромбозами глубоких вен по возрасту

Fig. 3. The distribution of patients with symptomatic deep vein thrombosis by age

симптоматических (30 (61,224 %) из 49 пациентов), так и асимптоматических (158 (74,178 %) из 213 пациентов). Однако при проведении анализа распространенности ТГВ, аТГВ и сТГВ по отдельности выявлено, что частота тромбозов относительно возраста разли-

чается: наибольшее количество ТГВ, аТГВ и сТГВ отмечено среди пациентов в возрасте до 1 года (максимум частот в 2 раза больше, чем у пациентов в возрасте 2–9 лет;  $p = 0,027$ ) и старше 10 лет. Так, среди 21 пациента с ОЛЛ в возрасте до 1 года ТГВ был выявлен

Таблица 4. Распределение пациентов с асимптотическими тромбозами глубоких вен по основному заболеванию и полу

Table 4. Distribution of patients with asymptomatic deep vein thrombosis by primary disease and gender

Основное заболевание Primary disease	n	Распространенность асимптотических тромбозов глубоких вен, % Asymptomatic deep vein thrombosis prevalence, %	Мальчи- ки, n Boys, n	Девочки, n Girls, n	Соотношение мужского пола и женского Male to female ratio	p, $\chi^2$
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	213	26,43	119	94	1,27	<0,05
Миелолейкоз Myeloid leukemia	47	12,67	24	23	1,04	0,9722
Другой лейкоз Other leukemia	1	7,14	1	0	—	—
Лимфома Lymphoma	57	12,56	30	27	1,11	<0,05
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	24	11,65	12	12	1,0	0,2702
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	33	13,31	18	15	1,2	<0,05
Другие злокачественные заболевания крови Other malignant blood disorders	1	6,25	0	1	0	—
Апластическая анемия Aplastic anemia	9	4,76	8	1	8,0	0,0438
Гистиоцитоз Histiocytosis	9	8,04	2	7	0,29	0,2272

**Примечание.** Сравнение с пациентами без тромбоза глубоких вен.

*Note.* Comparison with patients without deep vein thrombosis.

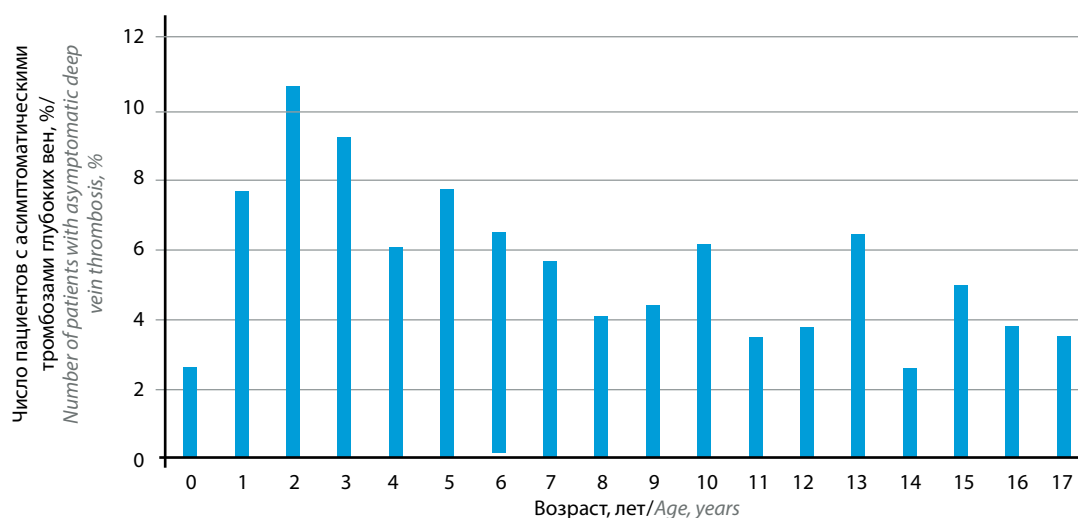


Рис. 4. Распределение пациентов с асимптотическими тромбозами глубоких вен по возрасту

Fig. 4. The distribution of patients with asymptomatic deep vein thrombosis by age

у 9 (42,857 %). При этом в данной возрастной группе наблюдалось наибольшее число пациентов с сТГВ ( $n = 4$  (19,048 %)). У детей с ОЛЛ в возрасте 10 лет и старше ( $n = 245$ ) зарегистрирована наивысшая частота сТГВ, особенно у пациентов в возрасте 14 (11,429 %),

16 (17,391 %) и 17 (10,526 %) лет. Интересно, что в 2 последних возрастных группах также была отмечена высокая частота аТГВ — 34,783 % пациентов в возрасте 16 лет и 36,842 % пациентов в возрасте 17 лет, что в 1,5 раза выше, чем у пациентов от 0 до 15 лет.

Пик заболеваемости МЛ приходится на возраст 0–2 лет включительно (32,35 % всех пациентов с МЛ). В данной возрастной группе было выявлено 34,48 % всех пациентов, у которых наблюдался ТГВ, однако при проведении анализа распространенности ТГВ, аТГВ и сТГВ относительно возраста различий в распространенности тромботических эпизодов не обнаружено. Так, распространенность ТГВ при МЛ представлена неравномерно: наибольшая частота ТГВ отмечена в возрасте 5 (26,67 %), 7 (30,77 %) и 13 (31,82 %) лет ( $U\text{-test } p < 0,05$ ). Распространенность сТГВ также распределена неравномерно и не соответствует таковой при ТГВ в целом: наибольшее количество эпизодов сТГВ зарегистрировано у детей в возрасте 16 лет (9,09 % пациентов). В среднем сТГВ встречается у 3,5 % пациентов с МЛ. Интересно, что у детей в возрасте 7–12 ( $n = 88$ ) и 15 ( $n = 30$ ) лет не выявлено ни одного случая сТГВ. Распространенность аТГВ также была крайне неоднородна и колебалась от 0 (4, 9 и 16 лет) до 30,77 % (7 лет).

По результатам проведенного анализа наибольшее число пациентов с лимфомами относились к возрастной группе старше 11 лет ( $U\text{-test } p < 0,05$ ). В этой группе зарегистрировано 61,23 % всех пациентов с лимфомами, распространенность пациентов с ТГВ также в целом соответствует таковой у пациентов с лимфомами и составляет 60,71 %. При этом заболеваемость лимфомами у пациентов до 2 лет включительно представлена единичными случаями. Создается впечатление, что частота всех ТГВ относительно стабильна и не зависит от возраста, тогда как сТГВ встречаются чаще среди пациентов в возрасте 3, 4, 7 лет и лиц старше 11 лет. Так, распространенность сТГВ наиболее высока у детей в возрасте 7 (11,77 % пациентов с лимфомами) и старше 11 лет, где достигает 11,67 % у пациентов в возрасте 14–15 лет ( $U\text{-test } p < 0,05$ ). При этом у пациентов с НХЛ наблюдается 2 пика распространенности сТГВ – в возрасте 4–7 и 13–15 лет, а у пациентов с ЛХ – в возрасте старше 9 лет, где она достигает 16,67 %. Интересно, что при ЛХ сТГВ не встречаются у пациентов младше 9 лет. При этом в среднем частота сТГВ у детей с НХЛ больше, чем у пациентов с ЛХ (7,26 % против 4,37 %;  $U\text{-test } p < 0,05$ ), и достигает 18,18 % среди детей в возрасте 13 и 15 лет. При НХЛ сТГВ не встречаются в возрасте младше 3 лет.

Возникновение ТГВ при АА не зависит от возраста. В среднем у 3,18 % пациентов с АА встречались сТГВ, однако далеко не во всех возрастных группах. Наибольшая частота сТГВ выявлена у пациентов в возрасте 1 года (14,29 %) и 15 лет (13,33 %). Асимптоматические эпизоды также были распределены неравномерно, явной тенденции к преобладанию в каком-либо возрасте не отмечено.

Более трети (68,75 %) всех пациентов с гистиоцитомами пришлось на возрастную группу младше 4 лет, где распространенность ТГВ составила 10,39 %. Кроме этого, в данной группе было зарегистрировано

60,0 % всех пациентов с сТГВ и 55,56 % с аТГВ. С учетом малочисленности групп пациентов с гистиоцитомами в возрасте старше 3 лет дальнейший анализ особенности распространенности ТГВ не проводился.

Для других групп заболеваний (другие лейкозы и другие ЗЗК) анализ распространенности ТГВ относительно возраста не проводили вследствие малого числа пациентов в выборках.

### Обсуждение

По нашим данным, это первое выполненное на территории России и одно из наиболее крупных исследований в мире, посвященных распространенности ТГВ у детей и подростков, получающих терапию по поводу ЗЗК или аплазии кроветворения, с дифференцировкой сТГВ и аТГВ.

В настоящем анализе ТГВ был выявлен у 21,87 % пациентов, что на 3 порядка больше, чем в популяции детей без ЗЗК, по данным метаанализов [13].

Нозологическая структура пациентов, включенных в исследование, сходна с таковой в более ранних работах, и ее анализ продемонстрировал наибольшую распространенность ТГВ у детей с ОЛЛ (30,77 %), что подтверждается результатами зарубежных исследований [11]. При этом частота развития аТГВ в 4 раза выше, чем сТГВ, что также подтверждается данными литературы [14]. Стоит отметить, что распространенность сТГВ и аТГВ при ОЛЛ сильно разнится в зарубежных и российских исследованиях [15, 16]. В последнем случае [16] были использованы только результаты ультразвуковых методов диагностики, а также не проводилось разделение пациентов на группы симптоматического или асимптоматического тромбоза.

Следующими по распространенности заболеваниями с тромботическими осложнениями являются лимфомы. По данным ретроспективного моноцентрового анализа U. N. Athale и соавт., частота ТГВ у пациентов с НХЛ и ЛХ составляет 11,5 и 8,7 % соответственно (соотношение НХЛ к ЛХ 1,32). Данное соотношение согласуется с полученным в нашем исследовании и равным 1,36 (22,58 и 16,50 % соответственно) [17]. Распространенность ТГВ у пациентов с лимфомами выше в нашем исследовании и по сравнению с таковой в анализе A. Schönning и соавт. Действительно, в работе коллег из Швеции оценивалась частота как аТГВ, так и сТГВ, однако указания на проведение рутинного скрининга тромбоза не приводились [18], а в работе U. N. Athale и соавт. частота аТГВ не оценивалась и были приведены данные только по сТГВ [17]. Тем не менее распространенность сТГВ в нашем анализе хотя и сопоставима, но все же выше, чем в ранее опубликованных работах [16–18]. Нами также отмечено преобладание сТГВ при НХЛ по сравнению с ЛХ, при которых наблюдалось наибольшее количество тромботических эпизодов (за исключением гетерогенной и малочисленной группы других ЗЗК). Действительно, в опубликованных работах отбирались

только пациенты с первично диагностированной ЛХ, получавшие терапию по определенному протоколу [18]. В настоящий анализ были включены данные пациентов с различными диагнозами, в том числе с рецидивирующим и рефрактерным течением основного заболевания. Безусловно, этот факт ограничивает репрезентативность проведенного исследования, тем не менее не снижает ценности полученных результатов.

В мировой литературе исследования тромбозов у детей с МЛ и гистиоцитозами немногочисленны. В нашем исследовании распространенность сТГВ с данными нозологиями ниже, чем в анализе белорусских коллег [19]. С другой стороны, нам не удалось найти публикаций, посвященных распространенности аТГВ при МЛ, гистиоцитозах и АА. По-видимому, наша работа является первой, в которой оценена распространенность аТГВ при редких заболеваниях крови.

У пациентов с ОЛЛ [20] и ЛХ [4] возраст старше 10 лет считается одним из факторов риска возникновения венозных тромбозов. В первом случае нами выявлена наивысшая частота ТГВ, особенно сТГВ, у детей, получающих лечение ОЛЛ, в возрасте до 1 года и 16–17 лет. Известно, что дети данных возрастных групп имеют более неблагоприятный прогноз и требуют интенсивных режимов лечения, сопровождающихся большим количеством осложнений [21]. Кроме этого, такая распространенность соответствует общей возрастной структуре венозных тромбозов у детей [22].

Интересны наблюдения относительно случаев тромбозов у пациентов с МЛ: неоднородная распространенность ТГВ, сТГВ и аТГВ относительно друг друга, полное отсутствие аТГВ в некоторых возрастных группах, максимальная частота аТГВ в возрасте 7 лет, а сТГВ – 7–12 и 15 лет демонстрируют крайнюю разнородность нозологической группы, представленной заболеваниями с различными биологическими характеристиками опухоли.

Более 60 % всех пациентов с лимфомами приходится на возраст старше 11 лет, что соответствует

частоте ТГВ и не противоречит данным литературы [23]. У пациентов с НХЛ сТГВ встречаются чаще, чем у детей с ЛХ, но в обеих нозологических группах случаи сТГВ не отмечаются у детей младше 3 лет и единичны у пациентов до 7–11 лет, что коррелирует с возрастом заболеваемости лимфомами.

При анализе ТГВ у пациентов с АА были выявлены наивысшие частоты сТГВ у пациентов в возрасте до 1 года (14,29 %) и 15 лет (13,33 %), что не удавалось обнаружить в предыдущих исследованиях в связи с ограниченным размером выборок [12].

### Заключение

Тромбоз глубоких вен, особенно асимптоматический, является достаточно частым осложнением у детей, госпитализированных по поводу ЗЗК и АА. Наиболее часто ТГВ выявляется у детей с ОЛЛ (частота ТГВ – 30,77 %, сТГВ – 6,08 %, аТГВ – 26,43 %) и лимфомами (частота ТГВ – 19,82 %, сТГВ – 7,71 %, аТГВ – 12,56 %). Среди больных ОЛЛ с ТГВ было достоверно больше мальчиков, чем девочек. Также для большинства заболеваний мы выявили тенденцию к преобладанию ТГВ у детей до 3 лет (у детей 1 года – 7,38 %, 2 лет – 8,72 %, 3 лет – 9,40 %) и старше 9 лет (у детей 13 лет – 6,71 %): для пациентов с ОЛЛ – преимущественно в возрасте до 9 лет включительно, для пациентов с лимфомами – старше 11 лет.

Несмотря на выявленные тенденции, мы считаем, что полученные данные следует трактовать с осторожностью, поскольку мы не разделяли пациентов на первичных, ранее леченных, а также на пациентов с рецидивами или прогрессированием заболевания. Кроме этого, не учитывалось влияние биологии опухоли, ЦВК, инфекционных эпизодов и характера лечения пациентов. Настоящий анализ является сводным и, по нашему мнению, может служить своеобразным фундаментом для выполнения дальнейших исследований, направленных на выявление групп риска по развитию ТГВ и решение вопроса о необходимости проведения селективной тромбопрофилактики.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khorana A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010;125(6):490–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.12.023. PMID: 20097409.
2. Monagle P., Adams M., Mahoney M. et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47(6):763–6. PMID: 10832734.
3. Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009;124(4):1001–8. DOI: 10.1542/peds.2009-0768. PMID: 19736261.
4. Фёдорова А.С., Дмитриев В.В., Липай Н.В. и др. Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами: частота развития, характеристика, факторы риска и влияние на прогноз. *Онкогематология* 2018;13(2):9–20. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-9-20. [Fedorova A.S., Dmitriev V.V., Lipay N.V. et al. Venous thrombosis in children, adolescents and young adults with lymphomas: incidence, characteristics, risk factors and prognostic value. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2018;13(2):9–20. (In Russ.).]
5. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children.html>.
6. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013*. National Cancer Institute.

- Bethesda, 2016. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/).
7. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия* 2014;1:7–13. [Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia. *Onkopediatriya* = *Oncopediatrics* 2014;1:7–13. (In Russ.)].
  8. Евстратов Д.А., Жарков П.А., Пшонкин А.В. и др. Венозные тромбозы у детей и подростков с лимфомой Ходжкина. *Педиатрия* 2018;97(4):30–6. [Evstratov D.A., Zharkov P.A., Pshonkin A.V. et al. Venous thrombosis in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *Pediatriya* = *Pediatrics* 2018;97(4):30–6. (In Russ.)].
  9. Jezierska M., Stefanowicz J., Romanowicz G. et al. Langerhans cell histiocytosis in children – a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postepy Dermatol Alergol* 2018;35(1):6–17. DOI: 10.5114/pdia.2017.67095. PMID: 29599667.
  10. Athale U.H., Chan A.K. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res* 2003;111(3):125–31. DOI: 10.1016/j.thromres.2003.10.013. PMID: 14678808.
  11. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006;108(7):2216–22. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015511. PMID: 16804111.
  12. Setty B.A., O'Brien S.H., Kerlin B.A. Pediatric venous thromboembolism in the United States: a tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(2):258–64. DOI: 10.1002/pbc.23388. PMID: 22038730.
  13. van Ommen C.H., Heijboer H., Büller H.R. et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139(5):676–81. DOI: 10.1067/mpd.2001.118192. PMID: 11713446.
  14. Piovesan D., Attard C., Monagle P., Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost* 2014;111(6):1015–21. DOI: 10.1160/TH13-10-0827. PMID: 24522152.
  15. Mitchell L.G., Andrew M., Hanna K. et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase. *Cancer* 2003;97(2):508–16. DOI: 10.1002/cncr.11042. PMID: 12518376.
  16. Жарков П.А., Грачева М.А., Ройтман Е.В. и др. Распространенность тромбозов глубоких вен у детей с онкогематологической патологией. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2015;3(63):29–34. [Zharkov P.A., Gracheva M.A., Roitman E.V. et al. Prevalence of deep vein thromboses in children with oncohematological pathology. *Tromboz, gemostaz i reologiya* = *Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2015;3(63):29–34. (In Russ.)].
  17. Athale U.H., Nagel K., Khan A.A., Chan A.K. Thromboembolism in children with lymphoma. *Thromb Res* 2008;122(4):459–65. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.12.006. PMID: 18237767.
  18. Schönning A., Karlén J., Frisk T. et al. Venous thrombosis in children and adolescents with Hodgkin lymphoma in Sweden. *Thromb Res* 2017;152:64–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.02.011. PMID: 28249199.
  19. Lipay N.V., Zmitrovich A.I., Aleinikova O.V. Epidemiology of venous thromboembolism in children with malignant diseases: a single-center study of the Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology. *Thromb Res* 2011;128(2):130–4. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.03.014. PMID: 21492908.
  20. Grace R.F., Dahlberg S.E., Neuberg D. et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol* 2011;152(4):452–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08524.x. PMID: 21210774.
  21. Пшонкин А.В., Румянцева Ю.В., Литвинов Д.В. и др. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016;3(1):35–43. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-35-43. [Pshonkin A.V., Rumyantseva Yu.V., Litvinov D.V. et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults: the experience of the Moscow–Berlin. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2016;3(1):35–43. (In Russ.)].
  22. Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;145(4):563–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.06.021. PMID: 15480387.
  23. Lipay N.V., Dmitriev V.V., Borisenok M.B. Thrombotic complications during cancer treatment in children. *Exp Oncol* 2007;29(3):231–5. PMID: 18004248.

# Вклад авторов

П.А. Жарков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
 Д.С. Морозова: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
 Д.А. Гобадзе, Д.А. Евстратов, Д.В. Федорова: получение данных для анализа;  
 Л.И. Жарикова: обзор публикаций по теме статьи;  
 А.В. Пшонкин: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи;  
 Г.А. Новичкова: написание текста рукописи.

# Authors' contributions

P.A. Zharkov: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications on the article's topic, article writing;  
 D.S. Morozova: analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications on the article's topic, article writing;  
 D.A. Gobadze, D.A. Evstratov, D.V. Fedorova: obtaining data for analysis;  
 L.I. Zharikova: reviewing of publications on the article's topic;  
 A.V. Pshonkin: analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications on the article's topic;  
 G.A. Novichkova: article writing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

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

Д.А. Гобадзе/D.A. Gobadze: <https://orcid.org/0000-0001-7808-1347>

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

Д.В. Федорова/D.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

А.В. Пшонкин/A.V. Pshonkin: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Г.А. Новичкова/G.A. Novichkova: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.