

Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами: частота развития, характеристика, факторы риска и влияние на прогноз

А.С. Фёдорова, В.В. Дмитриев, Н.В. Липай, А.Ф. Марковец, И.В. Бегун, Е.В. Дмитриев

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»; Республика Беларусь, 223053 Минский р-н, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43

Контакты: Алина Степановна Фёдорова alina_fedorova@list.ru

Цель исследования — определение частоты, факторов риска и прогностического значения венозных тромбозов (VT) у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами.

Материалы и методы. В анализ включено 513 пациентов в возрасте от 7 мес до 26 лет (медиана — 14 лет), получавших специальное лечение в 2005–2017 гг. Из них у 284 пациентов была лимфома Ходжкина (ЛХ), у 229 — неходжкинская лимфома (НХЛ). Факторы риска развития VT определяли методом бинарной регрессии Кокса в однофакторной и многофакторной моделях с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. Всего было зарегистрировано 32 случая VT у 28 пациентов. Кумулятивная частота тромбозов составила $5,5 \pm 1,0$ % (28/513) во всей группе и была значимо выше у пациентов с НХЛ (23/229; $10,5 \pm 2,0$ %), чем с ЛХ (5/284; $1,8 \pm 0,8$ % соответственно, $p < 0,0001$). Венозный тромбоз в 53,6 % был ассоциирован с венозным катетером (ВК) и в 32,1 % — со сдавлением вены опухолью. В 57,1 % случаев VT развился в течение 6 нед от начала лечения. Генетическая предрасположенность к VT (мутации FV Leiden/FH G20210A) была выявлена в 3 (10,7 %) случаях. Рецидив VT до окончания лечения наступил у 14 % больных. У пациентов с НХЛ независимыми факторами риска развития VT были возраст старше 13 лет (ОШ 2,5 [ДИ 1,1–6,0], $p < 0,05$) и морфология лимфобластной лимфомы (ЛЛ) (ОШ 5,5 [ДИ 2,3–13,6], $p < 0,01$). При ЛХ все случаи VT были выявлены у пациентов старше 15 лет. При однофакторном анализе единственным статистически значимым фактором риска была большая медиастинальная опухоль (bulky disease) (ОШ 7,0 [ДИ 1,2–42,3], $p < 0,05$). Факт развития VT не влиял на ОБ пациентов с НХЛ (ОБ с VT — $73,7 \pm 9,2$ % ($n = 23$), без VT — $83,4 \pm 9,2$ % ($n = 206$), $p > 0,05$), однако ухудшал прогноз пациентов с ЛХ (ОБ с VT — $60,0 \pm 21,9$ % ($n = 5$), без VT — $94,8 \pm 1,5$ % ($n = 279$), $p < 0,001$). Группу высокого тромбогенного риска составили пациенты с ЛХ старше 15 лет с bulky disease (38/284; 13,4 %) со значимо более низким показателем ОБ $78,8 \pm 8,3$ %, $p < 0,001$.

Заключение. Кумулятивная частота VT при НХЛ выше, чем при ЛХ. Возраст старше 13 лет и диагноз ЛЛ являются независимыми факторами риска развития VT при НХЛ. Возраст старше 15 лет и bulky disease являются факторами риска VT при ЛХ. Развитие VT при ЛХ ухудшает прогноз. Целесообразна отсроченная постановка центрального ВК в бассейне верхней полой вены первичным пациентам с большой медиастинальной массой. У пациентов группы высокого тромбогенного риска оправдано применение антикоагулянтов в профилактических дозах.

Ключевые слова: венозный тромбоз, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, дети, подростки, молодые взрослые

Для цитирования: Фёдорова А.С., Дмитриев В.В., Липай Н.В. и др. Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых с 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

Venous thrombosis in children, adolescents and young adults with lymphomas: incidence, characteristics, risk factors and prognostic value

A.S. Fedorova, V.V. Dmitriev, N.V. Lipay, A.F. Markovets, I.V. Begun, E.V. Dmitriev

Belarussian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., 223053 Boroveryani, Minsk region, Republic of Belarus

Objective. To define the epidemiology of venous thrombosis (VT) in children, adolescents and young adults with lymphomas, to identify the thrombotic risk factors and VT's prognostic value.

Materials and methods. We reviewed the medical records of 513 lymphoma patients (284 with Hodgkin's lymphoma (HL) and 229 with non-Hodgkin lymphoma (NHL)) aged from 0,6 to 26 years (median — 14 years), diagnosed with lymphomas in 2005–2017. Risk thrombotic factors were assessed using binary Cox regression in univariate and multivariate models with calculation of the odds ratio (OR) with 95 % CIs.

Results. Twenty-eight of 513 patients (5.5 %, 95 % CI, 4.5–6.5 %) were diagnosed as having VT with a total of 32 thrombotic events. The incidence of VT in NHL patients (23/229, 10.5 %, 95 % CI, 8.5–12.5 %) was higher than in HL patients (5/284, 1.8 %, 95 % CI, 1.0–2.6 %, $p < 0.0001$). VT was associated with venous catheterization (VC) in 53.6 % and with local compressive effect in 32.1 % cases. VT occurred during the first 6 weeks after lymphoma diagnosis in 57.1 % patients. Genetic predisposition to thrombosis (FV Leiden

и *FIIG20210A* mutations) was revealed in 3 (10.7 %) patients. The recurrence rate of VT was 14.3 %. Age older than 13 years (OR 2.5, 95 % CI, 1.1–6.0, $p < 0.05$) and lymphoblastic lymphoma (LL) subtype (OR 5.5, 95 % CI; 2.3–13.6, $p < 0.01$) independently associated with the occurrence of VT in NHL patients. In HL group all cases of VT were detected in patients older than 15 years. The only risk factor predisposing patients with HL to VT was significant mediastinal lymphadenopathy (bulky disease) (OR 7.0, 95 %; 1.2–42.3, $p < 0.05$). The presence of VT did not influence OS of NHL patients (73.7 %, SE 9.2 % ($n = 23$) versus 83.4 %, SE 9.2 % ($n = 206$), $p > 0.05$), but had a negative impact on the OS of HL patients (60.0 %, SE 21.9 % ($n = 5$) versus 94.8 %, SE 1.5 % ($n = 279$), $p < 0.001$). HL patients older than 15 years with bulky disease (38/284, 13.4 %), had a high thrombotic risk with lower OS of 78.8 ± 8.3 %, $p < 0.001$.

Conclusion. Cumulative incidence of VT in NHL patients was higher than in HL patients. Age older than 13 years and LL were independent thrombotic risk factors for NHL patients. Age older than 15 years and bulky disease increased risk of VT in HL patients. VT occurrence decreased OS of young HL patients. It may be necessary to delay the central VC of vena cava superior in children with massive mediastinal tumor. Prophylactic anticoagulation for high thrombotic risk patients might be warranted.

Key words: venous thrombosis, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, children, adolescents, young adults

For citation: 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

Введение

Венозный тромбоз (ВТ) – одно из наиболее распространенных осложнений злокачественных новообразований или их лечения, а тромбоэмболия – 2-я после прогрессирования опухоли причина смерти у взрослых онкологических пациентов [1–3]. Распространенность ВТ в общей детской популяции варьирует от 0,07 до 0,14 случаев на 10 000 детей в год (т. е. 0,0007–0,0014 %), в то время как у детей с онкологическими заболеваниями этот показатель в 10 000 раз выше и составляет от 7 до 10 % [4–6]. Многоцентровые исследования чаще сосредоточены на изучении особенностей и условий возникновения тромботических осложнений у взрослых и детей с лейкемией. Меньшее внимание уделено данной проблематике при других видах онкопатологии, в частности при лимфомах. По данным различных авторов, ВТ осложняет лечение пациентов с лимфомами детского, подросткового и юношеского возраста в 4,8–12,0 % случаев приблизительно с равной частотой при неходжкинских лимфомах (НХЛ) и лимфоме Ходжкина (ЛХ) [7–9]. Данные о связи ВТ с морфологической характеристикой лимфом у педиатрических пациентов, их локализацией и распространенностью в публикациях не приведены.

Целью данного исследования является определение частоты, факторов риска и прогностического значения развития ВТ у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами.

Материалы и методы

За 13-летний период (2005–2017) 515 пациентов больных лимфомами получали лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. Двое больных НХЛ, умерших в течение 1-й недели лечения, были исключены из исследования. Анализируемую группу составили 513 пациентов, из них 266 детей 0–14 лет (медиана – 9,7 лет), 199 подростков 15–17 лет

(медиана – 16,7 лет), и 48 молодых взрослых пациентов 18–25 лет (медиана – 19,2 года). У 284 (55,4 %) пациентов была ЛХ, у 229 (44,6 %) – НХЛ. Программное лечение получили 493 (96,1 %) пациента по принятым на момент диагностики ЛХ/НХЛ протоколам (DAL-90/95, GPOH-HD 2003, BEACOPPesc, NHL-BFM-95, В-НХЛ 2004М/2010М, ALCL 99, DA-EP-ОСН-R). Непротокольными по разным причинам были 20 (3,9 %) пациентов. В полном объеме лечение получили 474 (92,4 %) пациента.

Диагноз ЛХ/НХЛ был установлен на основании критериев, определенных в классификации лимфопролиферативных заболеваний Всемирной организации здравоохранения [10]. Стадирование ЛХ проводили по классификации Ann Arbor, НХЛ – по S. Murphy [11, 12]. При оценке медиастинальной опухоли в случае превышения кардиоторакального коэффициента более 1/3 или максимального поперечного размера более 10 см на полученных по результатам компьютерной томографии сканах опухоль расценивали как bulky disease [13].

Наличие ВТ верифицировали при первом появлении клинических признаков путем проведения ультразвукового диагностического исследования. Для визуализации магистральных вен применяли широкополосные линейные датчики высокого разрешения в комплекте со сканерами Logiq500, Logiq9 (GEMS). Объем ультразвукового исследования включал дуплексное сканирование верхней и нижней полых вен и ее ветвей, магистрального поверхностного и глубокого венозного русла конечностей, югулярных вен.

Определение показателей свертывания крови проводили на коагулометре ACL-9000 (Instrumentation Laboratory, США) с использованием оригинальных наборов реагентов. Скрининг на наличие антикардиолипидных антител и/или антител к β_2 -гликопротеину I (IgG, IgM) проводили с помощью оборудования Cobas e411 и диагностических наборов производства Roche

Diagnosics. Для выявления предрасполагающих к тромбозам наследственных мутаций G1691A в гене фактора свертывания V (FV Leiden) и G20210A в гене протромбина использовали полимеразную цепную реакцию.

Статистический анализ данных выполнен при помощи программ Statistica (версия 10.0) и Prizma GraphPad (версия 3.0). Взаимосвязь между изменением значений анализируемых признаков оценивали по коэффициенту ранговой корреляции (R) Спирмена. Факторы риска определяли методом бинарной регрессии Кокса в однофакторной и многофакторной моделях с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ). Многофакторный анализ проведен для значимых в однофакторном анализе и не коррелирующих друг с другом критериев. Параметры сравнивали с использованием теста Wald. Показатели вероятности общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) рассчитывали по методу Kaplan–Meier. Сравнение результатов проводили с использованием непараметрического log-rank-критерия. При оценке достоверности различий использовали порог значений для $p < 0,05$. Цензурирование наблюдений произведено на 01.03.2018 г.

Результаты исследований

Всего зарегистрировано 32 эпизода ВТ у 28 из 513 пациентов анализируемой группы (5,5 ± 1,0 %), в том числе у 11 детей 0–14 лет (4,1 ± 1,5 %), у 15 подростков 15–17 лет (7,5 ± 3,5 %) и у 2 молодых взрослых пациентов 18–25 лет (4,2 ± 8,3 %).

Характеристика пациентов с ВТ представлена в табл. 1. При НХЛ частота развития ВТ была значимо выше, чем при ЛХ (10,5 ± 2,0 % против 1,8 ± 0,8 %, $p < 0,0001$) (рис. 1). Эпизоды ВТ в 1,8 раз чаще зарегистрированы у мальчиков, чем у девочек. Медиана возраста составила 15,8 лет (от 2,3 до 25,3 лет). ВТ преимущественно (в 60,7 % случаев) возникал у подростков и молодых взрослых, в 3/4 случаев – у пациентов с III–IV стадией заболевания. Из возможных провоцирующих ВТ фак-

Таблица 1. Характеристика 28 пациентов с венозным тромбозом

Table 1. Characteristics of 28 patients with venous thrombosis

Анализируемый признак Characteristics	Число случаев, n (%) Cases, n (%)
Пол: Gender:	
мужской male	18 (64,3)
женский female	10 (35,7)
Возраст: Age:	
<15 лет <15 years	11 (39,3)
≥15 лет ≥15 years	17 (60,7)

Окончание таблицы 1

End of Table 1

Анализируемый признак Characteristics	Число случаев, n (%) Cases, n (%)
Лимфома Ходжкина Hodgkin lymphoma	5 (17,9)
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin lymphoma	23 (82,1)
Стадия: Stage:	
I–II	7 (25,0)
III–IV	21 (75,0)
Ассоциация с венозным катетером: Association with venous catheter:	
да yes	15 (53,6)
нет no	13 (46,4)
Сдавление вены опухолью: Venous compression by tumor:	
да yes	9 (32,1)
нет no	19 (67,9)
Тромбированная вена: Affected vein:	
внутренняя яремная internal jugular vein	11 (39,3)
подключичная subclavian vein	7 (25,0)
глубокие вены рук deep hands veins	4 (14,3)
нижняя полая inferior vena cava	1 (3,6)
бедренная/подвздошно-бедренная femoral/ilio-femoral vein	5 (17,9)
ССВО на момент развития ВТ: SIRS at the time of VT:	
да yes	1 (3,6)
нет no	27 (96,4)
Время развития ВТ от начала лечения, нед: Time of VT development from the start of treatment, weeks:	
<6	16 (57,1)
6–12	5 (17,9)
>12	7 (3,6)
Генетическая предрасположенность к ВТ: Genetic predisposition to VT:	
да yes	3 (10,7)
нет no	26 (92,9)
Рецидив ВТ до окончания лечения: Recurrence of VT before the end of treatment:	
да yes	4 (14,3)
нет no	24 (85,7)

Примечание. ССВО – синдром системного воспалительного ответа, ВТ – венозный тромбоз.

Note. SIRS – systemic inflammatory response syndrome, VT – venous thrombosis.

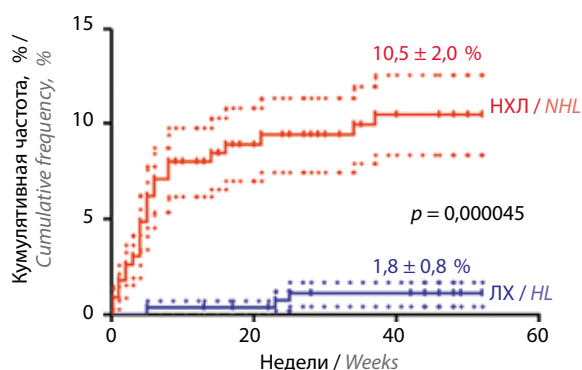


Рис. 1. Кумулятивная частота тромбозов у пациентов с лимфомой Ходжкина и неходжкинской лимфомой, развившихся в течение 1 года лечения заболевания. НХЛ — неходжкинские лимфомы; ЛХ — лимфома Ходжкина

Fig. 1. Cumulative incidence of thrombosis in Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphomas patients, developed during the 1st year of treatment. NHL — non-Hodgkin lymphomas, HL — Hodgkin lymphoma

торов наиболее значима ассоциация с венозным катетером (ВК), выявленная более чем в половине случаев ВТ (53,6 %). Сдавление опухолью вены, в которой случился тромбоз, было у каждого 3-го пациента (32,1 %). У подавляющего большинства пациентов не было ни проявлений синдрома системного воспалительного ответа на момент развития ВТ, ни маркеров генетической предрасположенности к тромбозам. Мутация FII G20210A была выявлена только у 2 (7,1 %) пациентов, а мутация G1691A (Leiden) — у 1 (3,6 %). Наличие волчаночного антикоагулянта было выявлено в 1 (3,6 %) случае, маркеры антифосфолипидного синдрома — в 2 (7,1 %) случаях. Ни у кого из пациентов с ВТ не было анамнестических данных семейного тромбоза. Случаи ВТ были зарегистрированы преимущественно на этапе индукционной полихимиотерапии, медиана развития ВТ — 5,5 нед от начала лечения (от 0 до 37 нед). У 12 (42,9 %) пациентов с ВК была большая опухолевая масса в средостении (bulky disease). Из них в 4 случаях пациенты поступили в клинику уже с признаками ВТ, в 1 случае тромбоз случился в день диагностики после постановки центрального ВК (ЦВК), еще в 1 случае ВТ развился в 1-й день лечения после приема преднизолона. Наиболее важным причинным фактором представляется сдавление верхней полой вены опухолью при дополнительном провоцирующем воздействии (постановка ВК, прием глюкокортикостероидов) риск развития ВТ возрастает. В связи с этим мы рекомендуем избегать постановки ЦВК в бассейне верхней полой вены первичным пациентам с большой медиастиальной массой до ее уменьшения на фоне полихимиотерапии и исчезновения симптомов сдавления [14]. Наиболее часто (в 18 из 28 (64,2 %) случаев) ВТ диагностировали во внутренней яремной или подключичной венах, из которых в 2/3 случаев (в 12 из 18) ВТ были ВК-ассоциированные. Случаев артериального тромбоза или тромбоза синусов твердой мозговой оболочки в ана-

лизируемой группе не было. Рецидив ВТ до окончания лечения наступил у 4 (14,3 %) пациентов без генетической предрасположенности к ВТ и с разными вероятными провоцирующими факторами, во всех случаях — в другие вены. Реканализация тромбированного сосуда была оценена ультразвуковым доплеровским исследованием у 23 больных, получавших антикоагулянтную терапию: полная реканализация наступила в 17 (73,9 %), частичная — в 6 (26,1 %) случаях.

Таким образом, в анализируемой возрастной группе пациентов ВТ зарегистрированы значимо чаще при НХЛ, чем при ЛХ. Тромбозы выявлены преимущественно у мальчиков в возрасте старше 15 лет с III–IV стадией НХЛ в первые 12 нед лечения, у пациентов без признаков системного воспалительного ответа, не имевших генетической предрасположенности к тромбообразованию. В половине случаев тромбоз был ассоциирован с ВК. При массивном поражении средостения представляется целесообразной отсроченная постановка ЦВК.

Ввиду разной частоты встречаемости ВТ, различий в биологических характеристиках лимфом и распределении пациентов по полу и возрасту, а также различных терапевтических подходов анализ факторов риска и влияния на исход проведен отдельно для пациентов с ЛХ и с НХЛ.

Клиническая характеристика 229 пациентов с НХЛ в разных возрастных группах и распределение 23 случаев тромбозов представлены в табл. 2. Медиана возраста всех пациентов с НХЛ составила 10,9 лет (от 0,6 до 25,7 лет), пациентов с ВТ — 15,5 лет (от 2,3 до 25,3 лет). Преобладали мальчики в соотношении 3:1. ВТ у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых регистрировали чаще, чем у детей (16,2 % против 7,1 %), а также чаще у пациентов с распространенными стадиями, чем с локальными (10,5 и 5,3 % соответственно). Почти 70 % всех случаев ВТ выявлены при лимфобластной лимфоме (ЛЛ) и первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфоме (ПМ-ВККЛ), в то время как при лимфоме Беркитта (ЛБ) ВТ регистрировали реже (у 2,8 % пролеченных больных), а у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) не было выявлено ни одного тромботического осложнения. В зависимости от локализации ВТ регистрировали преимущественно у пациентов с первичной медиастиальной локализацией и редко — с абдоминальной (22,0 и 1,4 % соответственно). У пациентов с bulky disease, которая предполагает сдавление верхней полой вены, а также у пациентов, получавших L-аспарагиназу, ВТ был зарегистрирован в каждом 4-м случае.

Результаты однофакторного анализа оценки клинических факторов риска развития ВТ у детей, подростков и молодых взрослых с НХЛ представлены в табл. 3. При оценке влияния возрастного фактора сравнивали группы детей (старше/младше) от 11 лет (медиана анализируемой группы) до 16 лет (медиана

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов разных возрастных групп с неходжкинскими лимфомами и частота тромбозов

Table 2. Clinical characteristics of non-Hodgkin lymphoma in different age groups patients and thrombosis frequency

Исследуемый параметр Characteristics	Дети 0–14 лет Children 0–14 years		Подростки 15–17 лет Adolescents 15–17 years		Пациенты >18 лет Patients ≥18 years		Все пациенты All patients	
	пролечено пациентов, n Patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)	пролечено пациентов, n patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)	пролечено пациентов, n patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)	пролечено пациентов, n treated treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)
Общее число Total	155	11 (7,1)	48	10 (20,8)	26	2 (10,5)	229	23 (10,0)
Пол: Gender:								
мужской male	119	7 (5,9)	34	7 (20,6)	19	2 (15,4)	172	16 (9,3)
женский female	36	4 (11,1)	14	3 (21,4)	7	0	57	7 (12,3)
Стадия: Stage:								
I–II	29	1 (3,4)	5	1 (20,0)	4	1 (33,3)	38	3 (5,3)
III–IV	126	10 (7,9)	43	9 (20,9)	22	1 (6,25)	191	20 (10,5)
Морфологический вариант: Histologic subtype								
лимфома Беркитта Burkitt's lymphoma	88	2 (2,3)	12	1 (8,3)	8	0	108	3 (2,8)
T-лимфобластная T-lymphoblastic	22	4 (18,2)	8	4 (50,0)	6	1 (20,0)	36	9 (25,0)
B-лимфобластная B-lymphoblastic	13	3 (23,1)	1	0	2	1 (50,0)	16	4 (25,0)
анапластическая крупноклеточная anaplastic large cell	18	2 (11,1)	11	1 (9,1)	4	0	33	3 (9,1)
диффузная B-круп- ноклеточная diffuse large B-cell	10	0	4	0	1	0	15	0
первичная медиастин- альная B-крупно- клеточная primary mediastinal B-large cell	2	0	9	3 (33,3)	3	0	14	3 (21,4)
периферическая T-клеточная peripheral T-cell	2	0	1	1	2	0	5	1 (20,0)
другой other	0	0	2	0	0	0	2	0
Первичная локализа- ция: Primary localization:								
периферические лимфоузлы peripheral lymph nodes	34	3 (8,8)	8	2 (25,0)	3	1 (33,3)	45	6 (13,3)
голова/шея head/neck	20	2 (10,0)	2	0	3	0	25	2 (8,0)
средостение mediastinum	24	4 (16,7)	19	7 (36,8)	7	0	50	11 (22,0)
абдоминальная abdominal	55	1 (1,8)	11	0	8	0	74	1 (1,4)
другая other	16	1 (6,3)	6	1 (16,7)	4	1 (33,3)	26	3 (11,5)
невозможно установить not determined	6	0	2	0	1	0	9	0

Исследуемый параметр Characteristics	Дети 0–14 лет Children 0–14 years		Подростки 15–17 лет Adolescents 15–17 years		Пациенты >18 лет Patients ≥18 years		Все пациенты All patients	
	пролечено пациентов, <i>n</i> Patients treated, <i>n</i>	случаи тромбозов, <i>n</i> (%) thrombosis, <i>n</i> (%)	пролечено пациентов, <i>n</i> patients treated, <i>n</i>	случаи тромбозов, <i>n</i> (%) thrombosis, <i>n</i> (%)	пролечено пациентов, <i>n</i> patients treated, <i>n</i>	случаи тромбозов, <i>n</i> (%) thrombosis, <i>n</i> (%)	пролечено пациентов, <i>n</i> treated, <i>n</i>	случаи тромбозов, <i>n</i> (%) thrombosis, <i>n</i> (%)
Bulky disease: есть yes	14	3 (21,4)	15	6 (40,0)	6	0	35	9 (25,7)
нет no	141	8 (5,7)	33	4 (12,1)	20	2 (10,0)	194	14 (7,2)
L-аспарагиназа в протоколе лечения: L-asparaginase in treatment protocol:								
да yes	38	8 (21,1)	9	4 (44,4)	8	2 (25,0)	55	14 (25,5)
нет no	117	3 (2,6)	39	6 (15,4)	18	0	174	9 (5,2)

пациентов с ВТ), с оценкой ОШ для каждого последующего года в заданном интервале. В результате возрастной порог ≥ 13 лет был наиболее значимым ($p < 0,05$) (см. табл. 3). Кроме возраста, статистически значимыми факторами риска развития ВТ были ЛЛ ($p < 0,001$), медиастинальная первичная локализация ($p < 0,01$), bulky disease ($p < 0,001$) и введение L-аспарагиназы до ВТ ($p < 0,0001$). Морфологический вариант ЛБ, а также часто коррелирующая с ней абдоминальная локализация опухоли были ассоциированы с низким риском возникновения тромботических осложнений ($p < 0,01$).

Терапия аспарагиназой предшествовала тромбозу у 14 пациентов, 11 из которых получали L-аспарагиназу *Escherichia coli* (Medac) в дозе 5000 ЕД/м², 2 – L-аспарагиназу *Escherichia coli* (Medac) в дозе 10 000 ЕД/м², 1 – ПЭГ-аспарагиназу в дозе 2500 ЕД/м². Ранее мы подтвердили, что среди детей, подростков и молодых взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) L-аспарагиназа *Escherichia coli* (Medac) в разовой дозе 5000 или 10 000 ЕД/м² представляет меньший риск развития ВТ, чем L-аспарагиназа в дозе 25 000 ЕД/м² [15]. Кумулятивная частота ВТ у пациентов с ОЛЛ старше 15 лет при использовании аспарагиназы в дозе 5000 ЕД/м² составила 10,0 %, в дозе 10 000 ЕД/м² – 12,4 %, в дозе 25 000 ЕД/м² – 33,4 % (по не опубликованным нами данным). Провести такой анализ в когорте пациентов с лимфомой не представляется возможным из-за отсутствия численно сопоставимых групп сравнения. Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь между фактом применения L-аспарагиназы перед развитием тромбоза и наличием bulky disease ($R = 0,358$; $p = 0,005$),

медиастинальной локализацией опухоли ($R = 0,469$; $p = 0,001$), Т-клеточным вариантом ЛЛ ($R = 0,768$; $p = 0,001$), а также тесная обратная связь ($R = -0,825$; $p = 0,001$) с морфологически неблагоприятным вариантом новообразования (объединенные в 1 фактор 3 нозологические формы с высокой частотой развития ВТ (ПМВККЛ, Т/В-ЛЛ). В связи с данным обстоятельством перечисленные признаки не были включены в многофакторный анализ. В результате независимыми факторами риска развития ВТ на лечении у детей, подростков и молодых взрослых с НХЛ были признаны возраст ≥ 13 лет (ОШ 2,52 [ДИ 1,06–6,01], $p = 0,04$) и вариант ЛЛ (ОШ 5,52 [ДИ 2,27–136,01], $p = 0,006$) (табл. 4). Следует отметить, что наличие выявленных нами независимых факторов риска не исключает тромбогенного эффекта, связанного с применением L-аспарагиназы.

Факт развития ВТ значимо не влиял на отдаленный прогноз пациентов с НХЛ. Так, показатель 10-летней вероятной ОВ для 206 пациентов без тромбозов и 23 пациентов с ВТ составил соответственно $83,4 \pm 2,7$ % и $73,7 \pm 9,2$ % ($p > 0,05$), а показатель БСВ – соответственно $79,1 \pm 2,9$ % и $64,9 \pm 10,0$ % ($p > 0,05$).

В группе наибольшего тромбогенного риска (пациенты с ЛЛ ≥ 13 лет), которая составила 10,5 % (24/229) всех случаев НХЛ, ВТ развился у 37,5 % (9/24) больных. Показатели ОВ и БСВ в этой когорте составили соответственно $73,7 \pm 9,3$ % и $68,0 \pm 10,2$ %, что ниже (но не статистически значимо), чем у пациентов с 1 независимым тромбогенным фактором аналогичной возрастной группы с другими вариантами НХЛ ($n = 73$, ОВ – $81,6 \pm 4,6$ %, БСВ – $77,0 \pm 5,1$ %) или у пациентов с ЛЛ более младшего возраста ($n = 28$, ОВ – $81,8 \pm$

Таблица 3. Факторы риска развития венозного тромбоза у пациентов с неходжкинскими лимфомами, однофакторный анализ

Table 3. Risk factors for venous thrombosis in non-Hodgkin lymphomas patients, univariate analysis

Анализируемый признак Characteristics	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Возраст ≥13 лет Age ≥13 years	2,75	1,16–6,48	0,02
Женский пол Female gender	1,37	0,53–3,51	0,61
Стадия заболевания III–IV III–IV stage	1,60	0,48–5,38	0,45
Морфологический вариант: Morphological variant:			
лимфома Беркитта Burkitt's lymphoma	0,15	0,04–0,51	0,002
T-лимфобластная T-lymphoblastic	3,91	1,69–9,05	0,001
B-лимфобластная B-lymphoblastic	2,86	0,97–8,40	0,06
анапластическая anaplastic large cell	0,84	0,25–2,81	0,77
крупноклеточная primary mediastinal B-large cell	2,67	0,79–8,98	0,11
периферическая T-клеточная peripheral T-cell	2,30	0,25–21,46	0,41
Лимфобластная лимфома Lymphoblastic lymphoma	5,57	2,27–13,62	0,0002
Первичная локализация: Primary localization:			
периферические лимфоузлы peripheral lymph nodes	1,51	0,56–4,08	0,41
голова/шея head/neck	0,77	0,18–3,28	0,72
средостение mediastinal	3,76	1,66–8,54	0,002
абдоминальная abdominal	0,08	0,01–0,63	0,002
Вовлечение органов средостения Mediastinum involvement	2,18	0,96–4,94	0,06
Bulky disease	4,19	1,81–9,70	0,0008
Наличие L-аспарагиназы L-asparaginase	5,41	2,34–12,5	0,00008

7,4 %, БСВ – $77,7 \pm 8,1$ %). С учетом высокой частоты тромбозов (37,5 %) пациентам с ЛЛ в возрасте старше 13 лет, по нашему мнению, показана профилактика

Таблица 4. Факторы риска развития VT у пациентов с НХЛ, многофакторная бинарная логистическая регрессия (p модели 0,0002)

Table 4. Risk factors for venous thrombosis in non-Hodgkin lymphomas patients, multifactorial binary logistic regression (p of model 0.0002)

Анализируемый признак Characteristics	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Возраст ≥13 лет Age ≥13 years	2,52	1,06–6,01	0,04
Лимфобластная лимфома Lymphoblastic lymphoma	5,52	2,27–136,0	0,006
Локализация в средостении Mediastinal localization	1,56	0,59–4,10	0,37

тромбозов с момента диагностики заболевания. Профилактика должна предусматривать применение низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе с учетом степени гипокоагуляции и тромбоцитопении.

Таким образом, при НХЛ возраст пациентов старше 13 лет и морфологический вариант ЛЛ являются независимыми факторами риска развития VT. Тромботические осложнения не ухудшают прогноз пациентов с НХЛ в анализируемой возрастной группе. Ввиду высокой частоты развития VT пациентам группы наибольшего тромботического риска может быть рекомендовано назначение антикоагулянтов в профилактической дозе.

Клиническая характеристика 284 пациентов с ЛХ разных возрастных групп, с VT и без него, представлена в табл. 5. Медиана возраста пациентов с ЛХ составила 15,8 лет (от 2,7 до 22,0 лет). Несколько больше было девочек (соотношение М:Ж = 0,9:1). Тромбоз возник у 5 пациентов подросткового возраста (от 15,3 до 17,9 лет, медиана – 17,2 года), 4 из которых – девочки. Также у 4 из 5 пациентов с VT была II стадия, вариант нодулярного склероза. Во всех 5 случаях лимфома локализовалась в средостении, в том числе в 3 случаях – массивное поражение (bulky disease). Все 5 пациентов с VT получили комбинированное химиолучевое лечение по модифицированному протоколу DAL-HD 95, у 2 из них VT развился на фоне лечения раннего рецидива заболевания по протоколу GPOH-HD 2003. В 3 случаях VT были ВК-ассоциированные.

Результаты регрессионного анализа факторов риска развития VT у пациентов с ЛХ представлены в табл. 6. Поскольку все 5 случаев VT были выявлены у пациентов старше 15 лет с поражением средостения, расчет показателя ОШ для этих признаков некорректен, а статистически значимых различий в связи с малочисленностью группы VT не получено. Единственным статистически значимым фактором риска

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов разных возрастных групп с лимфомой Ходжкина и частота тромбозов

Table 5. Clinical characteristics of Hodgkin lymphoma patients in different age groups and thrombosis frequency

Исследуемый параметр Characteristics	0–14 лет 0–14 years		15–17 лет 15–17 years		≥18 лет ≥18 years		Все пациенты All patients	
	пролечено пациентов, n patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)	пролечено пациентов, n patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)	пролечено пациентов, n patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)	пролечено пациентов, n patients treated, n	случаи тромбозов, n (%) thrombosis, n (%)
Общее число Total	111	0	151	5 (3,3)	22	0	284	5 (1,8)
Пол: Gender:								
мужской male	52	0	73	1 (1,4)	8	0	133	1 (0,8)
женский female	59	0	78	4 (5,1)	14	0	151	4 (2,6)
Стадия: Stage:								
I–II	65	0	93	4 (4,3)	13	0	171	4 (2,3)
III–IV	46	0	58	1 (1,7)	9	0	113	1 (0,9)
Морфологический вариант: Histologic subtype:								
нодулярная с лимфоидным преобладанием nodular with lymphoid predominance	0	0	2	0	0	0	2	0
классическая: classical:								
нодулярный склероз nodular sclerosis	73	0	131	4 (3,1)	18	0	222	4 (1,8)
лимфоидное преобладание lymphoid predominance	3	0	1	0	0	0	4	0
смешанно-клеточный mixed cellularity	34	0	15	1 (6,7)	4	0	53	1 (1,9)
лимфоидное истощение lymphoid depletion	1	0	2	0	0	0	3	0
Поражение средостения: Mediastinal involvement:								
есть yes	76	0	139	5 (3,6)	21	0	236	5 (2,1)
нет no	35	0	12	0	1	0	48	0
Bulky disease:								
есть yes	20	0	35	3 (8,6)	3	0	58	3 (5,2)
нет no	91	0	116	2 (1,7)	19	0	226	2 (0,9)

Таблица 6. Факторы риска развития венозного тромбоза у пациентов с лимфомой Ходжкина, однофакторный анализ

Table 6. Risk factors for venous thrombosis in Hodgkin lymphoma patients, univariate analysis

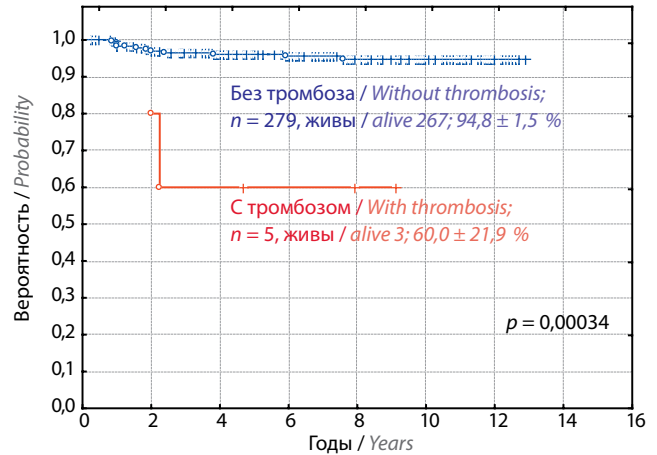
Анализируемый признак Characteristics	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Возраст ≥15 лет Age ≥15 years	0	0	0,16
Женский пол Female gender	3,63	0,41–32,48	0,25
Стадия заболевания III–IV III–IV stage	0,37	0,04–3,34	0,38
Морфологический вариант: Histologic subtype:			
нодулярный склероз nodular sclerosis	1,13	0,13–10,14	0,91
смешанно-клеточный mixed cellularity	1,07	0,12–9,61	0,95
Поражение средостения Mediastinal involvement	0	0	0,59
Bulky disease	7,02	1,17–42,32	0,03

развития тромбоза оказалось bulky disease (ОШ 7,02 [ДИ 1,17–42,32], $p = 0,03$).

В отличие от НХЛ, развитие ВТ у пациентов с ЛХ ухудшало исход заболевания. Показатель 10-летней вероятной ОВ для 279 пациентов без тромбозов составил $94,8 \pm 1,5 \%$, для 5 пациентов с ВТ – $60,0 \pm 21,9 \%$ ($p < 0,001$), а показатель БСВ – соответственно $88,0 \pm 2,0 \%$ и $40,0 \pm 21,9 \%$ ($p < 0,001$) (рис. 2а). Из 5 пациентов с ВТ у 2 впоследствии наступило прогрессирование заболевания (оба умерли), у 1 – рецидив. С учетом проведенного анализа случаев ВТ у пациентов с ЛХ группу высокого риска развития тромботических осложнений составляют больные старше 15 лет с bulky disease (в нашем исследовании это 38/284 (13,4 %) пациентов), у которых сочетаются как минимум 3 возможных причинных тромбогенных фактора: сдавление вены опухолью, лечение глюкокортикостероидами и пубертатный возраст. Показатель ОВ для 38 больных старше 15 лет с bulky disease составил $78,8 \pm 8,3 \%$, что значительно ниже, чем ОВ пациентов той же возрастной группы без выраженной медиастинальной лимфаденопатии ($n = 134$; $97,4 \pm 1,5 \%$; $p < 0,001$) (рис. 2б).

Таким образом, возраст старше 15 лет и bulky disease являются факторами высокого риска развития ВТ

а



б

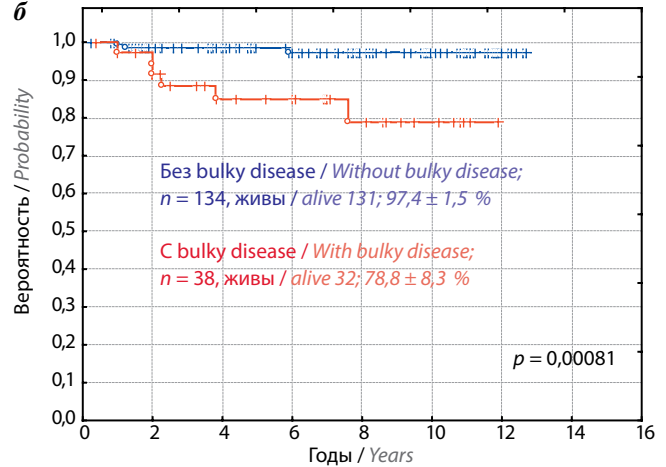


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина: а – все пациенты с тромбозом и без тромбоза; б – пациенты старше 15 лет с большой медиастинальной массой (bulky disease)

Fig. 2. Overall survival of Hodgkin lymphoma patients: а – all patients with and without thrombosis; б – patients ≥15 years with a large mediastinal mass (bulky disease)

у пациентов с ЛХ. Развитие ВТ при ЛХ ухудшает прогноз, в связи с чем представляется целесообразным проведение профилактики ВТ пациентам группы высокого тромбогенного риска.

Обсуждение

Тромбоз является серьезным осложнением у онкологических пациентов, которое требует длительного лечения, ухудшает качество жизни и может влиять на исход. В связи с этим исследования по сочетанному влиянию тромбогенных факторов при заболеваниях с наибольшим риском тромботических осложнений (лейкозы и лимфомы) актуальны и направлены на определение показаний к проведению антитромботической профилактики, а также ее объема и продолжительности. Проведенное нами одноцентровое ретроспективное исследование по анализу 513 пациентов относится к наиболее крупным и детальным из ныне опубликованных. Выявленная нами кумулятивная частота тромбозов 5,5 % соответствует минимальному уровню (от 4,8 до 12,0 %) при лимфомах у детей [6, 8, 9].

Это может быть связано с более частым использованием ЦВК в бассейне верхней полой вены в западных клиниках. Так, в работе U. H. Athale, показавшего самую высокую частоту тромбозов (у 9 из 75 больных – 12,0 %), всем педиатрическим пациентам с лимфомами до начала лечения был поставлен ЦВК (Port-a-Cath/Broviac/Hickman) в подключичную вену. Катетер-ассоциированными, по мнению авторов, были 69 % всех тромботических эпизодов [9]. Нами не проведен анализ катетеризации вен у пациентов без тромбоза, но постановку ЦВК в нашей клинике не проводят всем пациентам с лимфомами, особенно с ЛХ. После 2012 г., когда были получены результаты нашего 1-го исследования, постановка ЦВК в подключичную вену при выраженной медиастиальной лимфаденопатии пациентам не проводили [14].

Частота тромбозов у взрослых с лимфомами практически не отличается от таковой у детей и составляет от 3,6 до 17,1 % [17–23]. У взрослых пациентов была показана более высокая частота тромбозов при НХЛ, особенно высокой степени злокачественности (при ДВККЛ от 7,4 до 12,8 %, при НХЛ центральной нервной системы – до 59,5 %, при ПМВККЛ – до 35,7 %) по сравнению с ЛХ (от 3,2 до 6,7 %) [19, 21–25]. У детей согласно проведенному исследованию на небольшой группе больных (с ЛХ – 52 пациента, с НХЛ – 23) частота тромбозов при ЛХ и НХЛ была примерно одинаковая (11,5 и 13,0 % соответственно) [9]. Нами впервые показана значимая разница в кумулятивной частоте тромбозов у детей, подростков и молодых взрослых с НХЛ и с ЛХ (при НХЛ – 10,5 %, при ЛХ – 1,8 %; $p < 0,0001$). Эту разницу в сравнении с цитируемой публикацией можно также объяснить более редким использованием ЦВК, регистрацией только симптоматических ВТ и большей численностью анализируемой группы (с ЛХ – 284 пациента, с НХЛ – 229).

Факторы риска развития тромбозов у взрослых и детей с лимфомами несколько различаются. У взрослых это НХЛ высокой степени злокачественности, III–IV стадия, возраст старше 60 лет, локализация в ЦНС или в средостении, сдавление сосуда опухолью, а также хроническая сопутствующая патология и предшествующие эпизоды тромбозов [17–20, 23–25]. Риск развития ВТ выше при опухолевой прогрессии или рецидиве. Есть данные о более высоком риске тромбоза венечных артерий у пациентов, получавших доксорубицин и лучевую терапию на область средостения при лечении ЛХ [26, 27]. Как у взрослых, так и у детей большинство тромбозов выявляют при первичной диагностике лимфомы или в первые 3 мес лечения. У детей факторами риска, подтверждаемыми каждым исследованием, являются старший возраст и медиастиальная лимфаденопатия [9, 14, 28]. Доля ВК-ассоциированных ВТ в этих публикациях составляет от 63,1 до 68,8 %. Наличие ВК вряд ли можно рассматривать как самостоятельный фактор риска, но его

дисфункция, а также сочетание с другими предрасполагающими к тромбозу факторами (сдавление вены опухолью, терапия глюкокортикостероидами/L-аспарагиназой, врожденная или приобретенная тромбофилия, гиподинамия, прогрессирование, пубертат/постпубертат) несомненно повышают тромбогенный риск. Отсроченная постановка подключичного ВК у пациентов с bulky disease, не являясь гарантом профилактики тромбоза, реально может предотвратить часть тромботических эпизодов. Все 6 случаев ВТ из нашей выборки, ЦВК-ассоциированных при сопутствующей опухолевой компрессии, были зарегистрированы до 2013 г., когда постановку ЦВК производили независимо от наличия медиастиальной массы.

Тромбофилия, как врожденная, так и приобретенная, является тромбогенным фактором риска. Из 28 проанализированных нами пациентов с ВТ генетические маркеры были выявлены только в 3 (10,7 %) случаях, маркеры антифосфолипидного синдрома/волчаночный антикоагулянт – также в 3 (10,7 %) случаях. У всех пациентов с тромбофилией были и другие провоцирующие ВТ факторы риска, в связи с чем мы не считаем целесообразным проводить скрининг на маркеры тромбофилии всем первичным пациентам с лимфомами. Скрининг на маркеры тромбофилии и антифосфолипидного синдрома показан только по факту развития тромбоза с целью определения длительности антикоагулянтной терапии.

В настоящее время показанием к проведению профилактики антикоагулянтами у взрослых с лимфомами является наличие предшествующих тромботических эпизодов [29]. Относительными показаниями, когда профилактику проводят по усмотрению клиники, являются лимфома центральной нервной системы, ПМВККЛ и тяжелое общее состояние пациента, подразумевающее вероятность длительной гиподинамии и сопутствующую хроническую патологию. Клинических рекомендаций по профилактике ВТ у детей с лимфомами нет. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что пациенты пубертатного/постпубертатного возраста с ЛЛ имеют максимальный риск ВТ в период диагностики и начала лечения. С учетом быстрой регрессии опухоли продолжительность антикоагулянтной профилактики у этих пациентов не будет превышать 3–4 нед. Кроме того, тромбоцитопения и химиоиндуцированная гипофибриногенемия потребуют редуцирования профилактической дозы низкомолекулярных гепаринов пропорционально степени гипокоагуляции. Для достижения адекватного ответа на введение низкомолекулярного гепарина пациентам также показана коррекция АТIII, в том числе и профилактическая, при доказанном его дефиците. Также мы считаем, что вследствие худшего прогноза пациентам с ЛХ старше 15 лет с массивным поражением средостения показана профилактика антикоагулянтами до уменьшения размеров средостения. Для определения оптимального препарата, режима

и продолжительности проведения антикоагулянтной профилактики необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

У детей, подростков и молодых взрослых кумулятивная частота ВТ при НХЛ значимо выше, чем при ЛХ. Возраст старше 13 лет и вариант ЛЛ являются независимыми факторами риска развития ВТ при НХЛ.

Возраст старше 15 лет и bulky disease являются факторами риска тромботических осложнений у больных с ЛХ. Развитие ВТ ухудшает прогноз пациентов с ЛХ. Представляются целесообразными отсроченная постановка ЦВК в бассейне верхней полой вены первичным пациентам с большой медиастинальной массой, а также проведение профилактики ВТ пациентам группы высокого тромбогенного риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715–22. PMID: 15701913.
- Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712–23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121. PMID: 23908465.
- Colombo R., Gallipoli P., Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(6):441–450. DOI: 10.1016/j.clml.2014.05.003. PMID: 25018062.
- 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.
- Athale U., Siciliano S., Thabane L. et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(6):792–7. DOI: 10.1002/pbc.21734. PMID: 18798556.
- 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.
- O'Brien S.H., Klima J., Termuhlen A.M., Kelleher K.J. Venous thromboembolism and adolescent and young adult oncology inpatients in US children's hospitals, 2001 to 2008. *J Pediatr* 2011;159(1):133–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.01.005. PMID: 21353248.
- 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.
- Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569. PMID: 26980727.
- Carbone P.P., Kaplan H.S., Hushoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860–1. PMID: 5121694.
- Murphy S.B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkins lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980;7(3):332–9. PMID: 7414342.
- Cazals-Hatem D., Lepage E., Brice P. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA (Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte) study. *Am J Surg Pathol* 1996;20(7):877–88.
- Липай Н.В., Фёдорова А.С., Дмитриев В.В. Тромботические осложнения у детей с неходжкинскими лимфомами. *Онкогематология* 2013;8(2):41–6. [Lipay N.V., Fedorova A.S., Dmitriev V.V. Thrombotic complications in children with non-Hodgkin lymphomas. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2013;8(2):41–6 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2013-8-2-41-46.
- Дмитриев В.В., Липай Н.В., Петина О.В. и др. Влияние аспарагиназы на свертывание крови у детей с острыми лимфобластными лейкозами. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2017;3(3):389–98. [Dmitriev V.V., Lipay N.V., Petina O.V. et al. Asparaginase influence on blood coagulation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe* 2017;3(3):389–98 (In Russ.)].
- Дмитриев В.В., Липай Н.В., Мигаль Н.В. и др. Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2017;3(3):365–75. [Dmitriev V.V., Lipay N.V., Migal N.V. et al. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe* 2017;3(3):365–75 (In Russ.)].
- Sanfilippo K.M., Wang T.F., Gage B.F. et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *Thromb Res* 2016;143(1):86–90. DOI:10.1016/j.thromres.2016.05.008. PMID: 27208462.
- Komrokji R.S., Uppal N.P., Khorana A.A. et al. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47(6):1029–33. DOI: 10.1080/10428190600560991. PMID: 16840193.
- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;110(10):2339–46. DOI: 10.1002/cncr.23062. PMID: 17918266.
- Zhou X., Teegala S., Huen A. et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. *Am J Med* 2010;123(10):935–41. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.05.021. PMID: 20920696.
- Sgarabotto D., Prandoni P., Stefani P.M. et al. Prevalence and patterns of symptomatic thromboembolism in oncohematology. *Haematologica* 1998;83(5):442–6. PMID: 9658730.
- Caruso V., Di Castelnuovo A., Meschengieser S. et al. 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):5322–8.
DOI: 10.1182/blood-2010-01-258624.
PMID: 20378755.
23. Park L.C., Woo S.Y., Kim S. et al. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: results from a prospective cohort study with Asian population. *Thromb Res* 2012;130(3): e6 – e12. DOI:10.1016/j.thromres.2012.03.019. PMID: 22507288.
24. Goldschmidt N., Linetsky E., Shalom E. et al. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. *Cancer* 2003;98(6):1239–42. DOI: 10.1002/cncr.11623. PMID: 12973848.
25. Lekovic D., Miljic P., Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Thromb Res* 2010;126(6):477–80. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.08.017. PMID: 21126629.
26. Swerdlow A.J., Higgins C.D., Smith P. et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(3):206–14. DOI: 10.1093/jnci/djk029. PMID:17284715.
27. Andersson A., Näslund U., Tavelin B., et al. Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors – retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention. *Int J Cancer* 2009;124(8):1914–7. DOI: 10.1002/ijc.24147. PMID: 19165857.
28. Schönning A., Karlén J., Frisk T. et al. Venous thrombosis in children and adolescents with Hodgkin lymphoma in Sweden. *Thromb Res* 2017;152(4): 64–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.02.011. PMID: 28249199.
29. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33(6):654–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7351. PMID: 25605844.

Вклад авторов

А.С. Фёдорова: концепция и дизайн, предоставление материалов исследования, сбор и проведение статистического анализа, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;
В.В. Дмитриев: выполнение гемостазиограмм, назначение антитромботической терапии, предоставление материалов исследования, сбор и проведение статистического анализа, написание статьи;
Н.В. Липай: выполнение молекулярно-биологических исследований для определения маркеров генетической предрасположенности к тромбозам, предоставление материалов исследования, написание статьи;
А.Ф. Марковец: ведение пациентов, предоставление материалов;
И.В. Бегун: выполнение ультразвукового исследования для диагностики тромбоза и в процессе динамического наблюдения, предоставление материалов исследования;
Е.В. Дмитриев: ведение пациентов, предоставление материалов исследования, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.S. Fedorova: concept and design, material provision, data collection and statistical analysis, article preparation, literature review;
V.V. Dmitriev: coagulation testing, antithrombotic therapy prescription, material provision, data collection and statistical analysis, article preparation;
N.V. Lipay: biomolecular testing for markers of genetic susceptibility to thrombosis, material provision, article preparation;
A.F. Markovets: patient care, material provision;
I.V. Begun: ultrasound examination for thrombosis diagnosis and during dynamic monitoring, material provision;
E.V. Dmitriev: patient care, material provision, literature review.

ORCID авторов

А.С. Фёдорова: <https://orcid.org/0000-0002-1559-8223>
В.В. Дмитриев: 0000-0002-2738-429X
Н.В. Липай: 0000-0002-8304-1005
А.Ф. Марковец: 0000-0001-9443-7569
И.В. Бегун: 0000-0001-6966-1892
Е.В. Дмитриев: 0000-0003-0233-7718

ORCID of authors

A.S. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-1559-8223>
V.V. Dmitriev: 0000-0002-2738-429X
N.V. Lipay: 0000-0002-8304-1005
A.F. Markovets: 0000-0001-9443-7569
I.V. Begun: 0000-0001-6966-1892
E.V. Dmitriev: 0000-0003-0233-7718

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 30.03.2018. **Принята к публикации:** 25.04.2018.

Article received: 30.03.2018. **Accepted for publication:** 25.04.2018.