

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 16.02.2021
Принята к печати 15.07.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-46-50

Частота встречаемости венозных тромбозов у детей и подростков с первично диагностированными лимфомами

Д.А. Евстратов, Л.Х. Андержанова, А.В. Пшонкин, Ю.Г. Аbugова, Л.А. Вавилова, Ю.Ю. Дьяконова, Н.М. Ершов, В.В. Фоминых, Н.В. Мякова, П.А. Жарков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Евстратов Дмитрий Андреевич,
врач-гематолог отделения
онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Evstratov.D.A@yandex.ru

Наличие злокачественного новообразования повышает риск развития венозных тромбозов (ВТ) как у взрослых, так и у детей. Целью данной работы является определение частоты встречаемости ВТ у детей и подростков с лимфомами. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование были включены 262 пациента младше 18 лет с первично диагностированными лимфомами, получавшие терапию в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 01.01.2013 по 31.12.2019. Анализировали особенности распределения пациентов по возрасту и полу, частоту, кумулятивную вероятность (КВ) выявления, а также различия в локализации, медиане времени выявления симптоматических (сВТ) и асимптоматических эпизодов (аВТ) ВТ, их связь с центральными венозными катетерами (ЦВК). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы XLSTAT 2020 (Addinsoft, Франция). Медиана возраста составила 11,1 года (межквартильный размах (МКР) 6,5 года – 15 лет), распределение по полу (мальчики:девочки) – 2,2:1. У 65 (24,8%, 95% доверительный интервал (ДИ): 19,6–30) пациентов был диагностирован 71 эпизод ВТ. сВТ среди всех ВТ было 31%. КВ развития сВТ на 400-й день составила 8,1% (95% ДИ: 5,4–12,2), а аВТ – 18,7% (95% ДИ: 14,4–24,2). Медиана времени до диагностики ВТ составила 38 дней (МКР 16,5–91,5 дня). Отмечался тренд в отношении более ранней диагностики сВТ (медиана 23,5 дня, МКР – 17–42 дня), чем аВТ (медиана 62 дня, МКР 14–80 дней), $p = 0,075$. ВТ в 67,6% случаев были связаны с ЦВК. В 1 случае аВТ правого предсердия привел к тромбозам болюии легочных артерий (ТЭЛА). ВТ являются частым осложнением у детей и подростков с лимфомами. Большинство эпизодов ВТ являлись асимптоматическими, 1 из которых стал наиболее вероятной причиной ТЭЛА у ребенка. Необходимо проведение дальнейших исследований для поиска факторов риска развития ВТ.

Ключевые слова: венозный тромбоз, дети, подростки, лимфома, тромбоз эмболии легочных артерий

Евстратов Д.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 46–50. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-46-50

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 16.02.2021
Accepted 15.07.2021

Incidence of venous thromboembolism in children with primary lymphomas

D.A. Evstratov, L.H. Anderzhanova, A.V. Pshonkin, Yu.G. Abugova, L.A. Vavilova, Yu.Yu. Dyakonova, N.M. Ershov, V.V. Fominykh, N.V. Myakova, P.A. Zharkov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Dmitry A. Evstratov,
MD, Hematologist in oncohematology
department, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: Evstratov.D.A@yandex.ru

Cancer increases the risk of venous thromboembolism (VTE) in adults and children. The aim of our study was to evaluate the incidence of VTE in children and adolescents with lymphomas. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. A retrospective analysis based on medical data of 262 children and adolescents (0–18 years) with primary lymphomas ($n = 262$) who were treated in Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology since 01.01.2013 to 31.12.2019 had been performed. Such parameters as age and sex distribution of patients, the frequency, as well as the cumulative incidence of detection (CI) and differences in localization, the median time of detection of symptomatic (sVTE) and asymptomatic episodes of VT (aVTE), their relationship with central venous catheters (CVC) were analyzed. Statistical processing of the obtained data was carried out using the XLSTAT 2020 program (Addinsoft, France). The median age was 11.1 years (interquartile range (IQR) 6.5–15 years), the ratio of males to females was 2.2:1. There were 71 episodes of VTE in 65 patients (24.8%, 95% confidence interval (CI): 19.6–30). Among all episodes of VTE 31% were defined as sVTE at 400 day CI for sVTE was found to be 8.1% (95% CI: 5.4–12.2) and CI for aVTE – 18.7% (95% CI: 14.4–24.2). The median time to VTE episode was 38 days (IQR 16.5–91.5 days). There was a trend towards an earlier diagnosis of sVTE (median 23.5 days, IQR – 17–42 days) than aVTE (median 62 days, IQR 14–80 days), $p = 0.075$. VTE was CVC-related in 67.7 of all VTE cases. In one case, asymptomatic thrombosis of right atrium led to pulmonary embolism (PE). VTE is a frequent complication in children and adolescents with lymphomas. Most episodes of VTE were asymptomatic, one of which was the most likely cause of PE in the child. Further research is needed to find risk factors for VTE.

Key words: venous thromboembolism, children, adolescents, lymphoma, pulmonary embolism

Evstratov D.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 46–50.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-46-50

Наличие злокачественного новообразования (ЗНО) повышает риск развития ВТ у детей и у взрослых [1, 2]. Патогенез ВТ у пациентов со ЗНО многофакторный. Во-первых, опухолевые клетки могут продуцировать вещества, обладающие прокоагулянтной и проагрегантной активностью, во-вторых, они могут продуцировать цитокины с провоспалительной и неоангиогенной активностью, в-третьих, может присутствовать инвазия или сдавление сосудистой стенки. Кроме того, при терапии данной группы заболеваний используются потенциально тромбогенные препараты, такие как глюкокортикостероидные гормоны и аспарагиназа [3–5]. В большинстве случаев лечения ЗНО у детей и подростков пациенты нуждаются в продолжительном использовании центрального венозного катетера (ЦВК), что является известным фактором риска развития ВТ [6]. У детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями риск развития ВТ зависит от вида ЗНО [7, 8]. У детей и подростков с лимфомами распространенность ВТ и факторы риска их развития изучены недостаточно.

Целью данной работы является определение частоты развития ВТ у детей и подростков с лимфомами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 262 пациента младше 18 лет с первично диагностированными лимфомами, получавшие терапию в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 01.01.2013 по 31.12.2019. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и одобрено ученым советом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (протокол №7 от 17.11.2020). Родители пациентов дали свое согласие на использование персональной информации в научно-клинических целях и публикациях.

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола младше 18 лет, впервые установленный диагноз «лимфома», подписанное родителями пациентов добровольное информированное согласие. Критерии исключения: наличие первичного иммунодефицитного состояния, отказ родителей от участия в исследовании, возраст старше 18 лет, пациенты, получавшие предшествующую химиотерапию, кроме циторедуктивной, рецидив лимфомы.

Соотношение мальчики:девочки составило 2,2:1. Медиана возраста составила 11,1 года (межквартильный размах (МКР) 6,6 года – 15 лет). Средний возраст пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) ($13,3 \pm 3,6$ года) был достоверно больше, чем пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) ($9,6 \pm 4,5$ года), $p < 0,0001$. Эпидемиологические данные представлены в таблице 1.

Включенные в исследование пациенты с ЛХ ($n = 84$) получали терапию по протоколам GPOH-HD-

Таблица 1

Эпидемиологические характеристики детей и подростков с лимфомами

Table 1
Epidemiologic characteristics of children and adolescents with lymphomas

Показатель Characteristic	Число пациентов, n Patients, n	% (95% ДИ) % (95% CI)
Мужской пол Males	179	68,3 (62,7–74)
Женский пол Females	83	31,7 (26–37,3)
I стадия Stage I	8	3,1 (1–5,1)
II стадия Stage II	22	29,4 (23,9–34,9)
III стадия Stage III	85	32,4 (26,8–38,1)
IV стадия Stage IV	92	35,1 (29,3–40,9)
АККЛ ALCL	25	9,5 (6–13,1)
ЛБ BL	90	34,4 (28,6–40,1)
ДКВКЛ DLBCL	23	8,8 (5,4–12,2)
ЛБЛ LBL	26	9,9 (6,3–13,5)
ЛХ HL	84	32 (26,4–37,7)
ПМВКЛ PMBCL	7	2,7 (0,7–4,6)
Редкие лимфомы* Rare Lymphomas*	7	2,7 (0,7–4,6)

Примечание. ДИ – доверительный интервал; АККЛ – анапластическая крупноклеточная лимфома; ЛБ – лимфома Беркитта; ДКВКЛ – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; ЛБЛ – лимфобластная лимфома; ПМВКЛ – первичная медиастинальная В-клеточная лимфома. * – 4 пациента с гепатолиенальной Т-клеточной лимфомой, 2 – с подкожной панникулитоподобной Т-клеточной лимфомой, 1 – с В-клеточной неклассифицируемой лимфомой с промежуточными признаками между ДКВКЛ и ЛХ.

Note. CI – confident interval; ALCL – anaplastic large cell lymphoma; BL – Burkitt lymphoma; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; LBL – lymphoblastic lymphoma; HL – Hodgkin lymphoma; PMBCL – primary mediastinal B-cell lymphoma. * – 4 patients with hepatosplenic T-cell Lymphoma, 2 patients with subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma, 1 patient with gray zone lymphoma with features of DLBCL and HL.

2002 и EuroNet-phl-c1 [9, 10]. Дети с АККЛ ($n = 25$) – по протоколу, основанному на ALCL99, в случае высокого риска рецидива – с добавлением кризотиниба [11]. Пациенты с ЛБ ($n = 90$) и ДКВКЛ ($n = 23$) лечились по протоколу В-НХЛ-2010М [12]. Дети с ПМВКЛ ($n = 7$) до 2015 г. получали терапию по протоколу В-НХЛ-2010М, а позже – по схеме DA-EPOCH-R [13]. Пациенты с редкими лимфомами ($n = 7$) получали разнородную терапию [14]. Стадирование ЛХ проводилось по системе Ann Arbor, а НХЛ – по Murphy [15, 16].

За ВТ принимали тромбоз глубоких вен (ТГВ), правого предсердия и тромбозомболию легочной артерии (ТЭЛА).

Тромбоз считался симптоматическим (сВТ), если у пациента были выявлены клинические признаки ВТ. Если же ВТ был диагностирован при скрининге или плановом инструментальном исследовании и при этом у пациента отсутствовали симптомы, характерные для ВТ, то он считался асимптоматическим (аВТ).

В качестве объективного подтверждения ВТ принимали результаты мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии с внутривенным

контрастированием и ультразвуковых исследований (доплерография и эхокардиография).

За начальную точку наблюдения был принят первый день специфической терапии. Если ВТ был выявлен до момента начала противоопухолевой терапии, то считалось, что ВТ был выявлен на день 0. Пациенты наблюдались до момента рецидива или смерти, медиана времени наблюдения составила 2,3 года (МКР 0,8–4 года). Пациенты, получавшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного донора ($n = 9$), цензурировались на день +100 от миелоинфузии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы XLSTAT 2020 (Addinsoft, Франция). Сравнение количественных переменных проводилось методом Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку вероятности развития ВТ проводили методом исследования кумулятивной вероятности (КВ) с указанием 95% ДИ. Различия в КВ между группами оценивались методом Gray.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За выбранный период наблюдения был выявлен 71 эпизод ВТ у 65 пациентов (24,8%, 95% ДИ: 19,6–30). На 400-й день наблюдения КВ выявления ВТ составила 25,6% (95% ДИ: 20,7–31,6) (рисунки А). Двадцать два эпизода ВТ были симптоматическими (31% всех эпизодов ВТ; 95% ДИ: 22–41,7), 49 – асимптоматическими. КВ развития сВТ на 400-й день наблюдения составила 8,1% (95% ДИ: 5,4–12,2), а аВТ – 18,7% (95% ДИ: 14,4–24,2) (рисунки Б, В).

КВ развития ВТ у пациентов с ЛХ (24,4%, 95% ДИ: 16,7–35,8) и НХЛ (26%, 95% ДИ: 20,2–33,5) достоверно не отличалась, $p = 0,7$. Также не было достоверных различий в КВ сВТ у пациентов с НХЛ (6,8%, 95% ДИ: 3,9–11,8) и ЛХ (10,7%, 95% ДИ: 5,8–19,9), $p = 0,28$.

Медиана времени до диагностики ВТ составила 38 дней (МКР 16,5–91,5 дня). Отмечался тренд в отношении более ранней диагностики сВТ (медиана 23,5 дня, МКР – 17–42 дня), чем аВТ (медиана 62 дня, МКР 14–80 дней), $p = 0,075$. У 6 пациентов ВТ был диагностирован в точке «0», в 5 случаях ВТ был асимптоматическим. Локализация ВТ представлена в таблице 2.

На долю комбинированных эпизодов ВТ приходилось 4% ($n = 3$). В 2 случаях комбинированный ВТ был представлен тромбозом в бассейне верхней полой вены и нижней полой вены, в 1 случае – тромбозом в бассейне верхней полой вены, в правом предсердии и ТЭЛА. Таким образом, на долю ТЭЛА пришлось 8,5% (95% ДИ: 2–15) всех случаев ВТ. Клинически значимая ТЭЛА была выявлена только в 2 случаях.

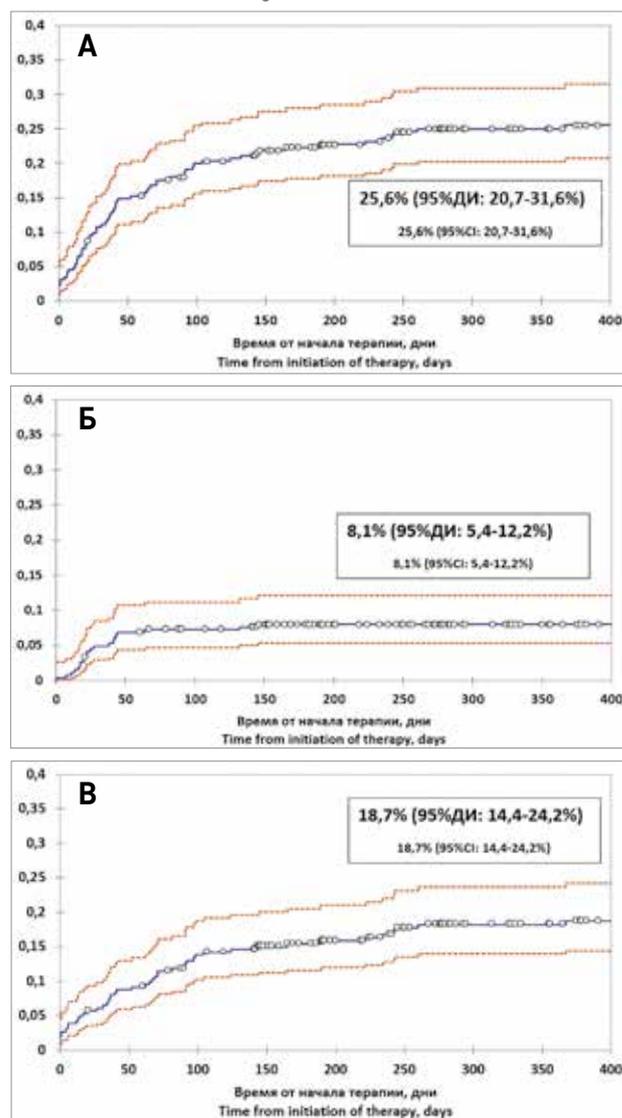
ЦВК был установлен у 98% пациентов. В 67,6% случаев ВТ был связан с ЦВК. Среди аВТ ЦВК-ас-

Рисунок

А – КВ развития ВТ у детей и подростков с лимфомами; Б – КВ развития сВТ у детей и подростков с лимфомами; В – КВ развития аВТ у детей и подростков с лимфомами
95% ДИ обозначен на рисунках красной прерывистой линией

Figure 5

A – cumulative incidence of venous thromboembolism in children and adolescents with lymphomas; Б – cumulative incidence of symptomatic venous thromboembolism in children and adolescents with lymphomas; В – cumulative incidence of asymptomatic venous thromboembolism in children and adolescents with lymphomas
The 95% CI is shown in the figures with the red dashed line



социированных тромбозов было 71,4% (95% ДИ: 58,8–84,1), а среди сВТ – 59,1% (95% ДИ: 38,5–79,6). ЦВК-ассоциированные ВТ были диагностированы достоверно позже (медиана 47,5 дня, МКР 24,2–99,5 дня), чем ВТ, не связанные с ЦВК (медиана 20 дней, МКР – 2,5–43 дня), $p = 0,005$.

У 6 пациентов развился второй эпизод ВТ (4 аВТ и 2 сВТ). Во всех случаях ВТ развился в другой вене. Нарастания размеров аВТ с развитием характерной картины венозной недостаточности не было зарегистрировано ни в одном случае. В 1 случае была диагно-

Таблица 2
Локализация ВТ у детей и подростков с лимфомами
Table 2
VTE localisation in children and adolescents with lymphomas

Локализация Localisation	сВТ Symptomatic VTE		аВТ Asymptomatic VTE	
	n	% (95% ДИ) % (95% CI)	n	% (95% ДИ) % (95% CI)
Бассейн воротной вены The portal vein	0	0	3	6,1 (0–13)
Бассейн верхней полой вены The superior vena cava	11	50 (29–71)	28	57,1 (43,3–71)
Комбинированный ВТ Combined VTE	1	4,5 (0–13)	2	4,1 (0–9,6)
Бассейн нижней полой вены The inferior vena cava	5	23 (5–40)	4	8,2 (0,5–15,8)
Правое предсердие The right atrium	1	4,5 (0–13)	9	18,4 (7,5–29,2)
Тромбоз центральных венозных синусов Cerebral venous sinus thrombosis	2	9 (0–21)	0	0
ТЭЛА Pulmonary embolism	2	9 (0–21)	3	6,1 (0–13)

стирована симптоматическая ТЭЛА через 3 дня после диагностики флотирующего тромба правого предсердия.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Когорта пациентов была сформирована таким образом, чтобы максимально исключить влияние дополнительных факторов на развитие ВТ. В данном исследовании нами было показано, что частота ВТ у детей с лимфомами достигает 24,8% (95% ДИ: 19,6–30%), что в целом соответствует ранее опубликованным данным с менее селектированной выборкой пациентов детского возраста [8]. Сходно с ранее полученными результатами, в выборке первичных пациентов большинство эпизодов ВТ носили асимптоматический характер и были выявлены в ходе рутинного инструментального обследования. По-видимому, этим можно объяснить различия в частоте ВТ в нашей работе и наиболее крупных исследованиях зарубежных коллег. Так, в работе U. Athale и соавт. частота тромбоза у детей с различными видами лимфом составила 12% (95% ДИ: 5,6–21), включая 1 эпизод артериального тромбоза нисходящей аорты, однако в данном исследовании авторы не учитывали результаты рутинных ультразвуковых исследований и было описано лишь 2 эпизода аВТ – правого предсердия и нисходящей аорты, которые были выявлены при плановом эхокардиографическом исследовании [17]. В исследовании А.С. Федоровой и соавт. частота ВТ у детей, подростков и молодых взрослых с лимфомами составляла $5,5 \pm 1\%$, учитывались только сВТ [18].

Действительно, частота выявления аВТ будет напрямую зависеть от локальной практики – в учреж-

дениях с налаженным рутинным инструментальным контролем она будет ожидаемо выше. Кроме того, частота аВТ будет зависеть от частоты и длительности использования ЦВК, что также продемонстрировано в текущем исследовании, так, в нашей работе ЦВК использовался у 98% пациентов.

аВТ в сосудах внутренних органов и правом предсердии могут потенциально являться источником тромбоза или угрожать нарастанием размеров тромба с развитием клинически значимого поражения этих органов. В нашей выборке у 1 пациентки был выявлен асимптоматический флотирующий тромб правого предсердия, а через 3 дня развилась клиническая картина ТЭЛА. Особого интереса заслуживает тот факт, что аВТ могут возникать и на фоне проводимой антикоагулянтной терапии [19]. По-видимому, часть аВТ представлена тромботическими наложениями, формирующимися на трубке ЦВК, и не являются истинными тромбозами [20, 21]. Безусловно, определение показаний к проведению вторичной антитромботической профилактики и оценка ее эффективности, особенно в случаях аВТ, требуют проведения дополнительного анализа, выходящего за пределы текущей работы.

В нашем исследовании медиана времени до выявления ВТ составила 38 дней. Поскольку пациенты с разными типами лимфом получали терапию по разным протоколам, мы посчитали деление на этапы терапии для всей когорты пациентов некорректным. Тем не менее половина всех эпизодов была диагностирована до 38 дней от начала терапии, что как раз приходится на этап индукции ремиссии.

У 8% (95% ДИ: 4,7–11,3) пациентов был диагностирован хотя бы 1 эпизод сВТ. Частота сВТ сопоставима с данными более ранних исследований [17, 18]. Доля ЦВК-ассоциированных тромбозов среди сВТ была меньше, чем среди аВТ, однако эти различия не достигли необходимого уровня достоверности. КВ выявления аВТ через 400 дней была выше (18,7%, 95% ДИ: 14,4–24,2), чем сВТ (8,1%, 95% ДИ: 5,4–12,2%). Из рисунков Б и В видно, что график КВ сВТ выходит на плато на 145-й день, в то время как график сВТ – на 367-й день. В среднем сВТ были диагностированы раньше, чем аВТ, однако статистически значимых различий не было получено, что может быть объяснено относительно небольшой выборкой.

Несмотря на преобладание аВТ, сВТ с клинической точки зрения являются наиболее значимыми. У 1 пациента в нашей выборке развился ЦВК-ассоциированный сВТ правого предсердия. По данным эхокардиографии тромб занимал 1/2 объема правого предсердия, что привело к резкой синусовой тахикардии, купированной на фоне лизиса тромба.

В нашем исследовании симптоматическая ТЭЛА была выявлена у 2 пациентов. В обоих случаях основной симптоматикой было развитие дыхательной недостаточ-

ности. Необходимо отметить, что в 1 из вышеописанных случаев наиболее вероятной причиной эмболии мог послужить аВТ правого предсердия, что подчеркивает актуальность рутинного ультразвукового мониторинга сердечной деятельности. Тем не менее в обоих случаях пациенты не нуждались в проведении реанимационных мероприятий и не требовали перевода в отделение реанимации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные нами эпидемиологические особенности подчеркивают актуальность исследования причин и факторов риска ВТ у детей с лимфомами. Мы считаем необходимым проведение дальнейших исследований, направленных на поиск потенциальных факторов риска, а также разработки оптимальных протоколов

анти тромботической терапии и профилактики у детей со ЗНО.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Evstratov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>
Anderzhanova L.H. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3247-8688>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Abugova Yu.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5201-6475>
Vavilova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7959-3512>
Dyakonova Yu.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8725-7532>
Ershov N.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-367X>
Fominykh V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2294-0821>
Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Литература

- Walker A.J., Grainge M.J., Card T.R., West J., Ranta S., Ludvigsson J.F. Venous thromboembolism in children with cancer - a population-based cohort study. *Thromb Res* 2014; 133 (3): 340–4.
- Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (29): 4839–47.
- Noble S., Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010; 102 (Suppl 1): S2–9.
- Huerta C., Johansson S., Wallander M.A., García Rodríguez L.A. 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): 935–43.
- Goyal G., Bhatt V.R. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2015; 11 (17): 2459–70.
- Ullman A.J., Marsh N., Mihala G., Cooke M., Rickard C.M. Complications of Central Venous Access Devices: A Systematic Review. *Pediatrics* 2015; 136 (5): e1331–44.
- Athale U., Siciliano S., Thabane L., Pai N., Cox S., Lathia A., et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (6): 792–7.
- Жарков П.А., Морозова Д.С., Гобадзе Д.А., Евстратов Д.А., Федорова Д.В., Жарикова Л.И. и др. Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови. *Онкогематология* 2019; 14 (1): 20–30.
- Евстратов Д.А., Мякова Н.В., Пшонкин А.В., Аbugova Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю., Радыгина С.А. и др. Эффективность и токсичность терапии детей и подростков с лимфомой Ходжкина по протоколу GPOH-HD-2002. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 49–54.
- [Электронный ресурс] Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00433459>. Ссылка активна на 15.07.2021.
- Le Deley M.C., Rosolen A., Williams D.M., Horibe K., Wrobel G., Attarbaschi A., et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (25): 3987–93.
- Maschan A., Myakova N., Aleinikova O., Abugova Y., Ponomareva N., Belogurova M., et al. Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belorusian multicentre study B-NHL-2010M. *Br J Haematol* 2019; 186 (3): 477–83.
- Аbugova Ю.Г., Мякова Н.В., Абрамов Д.С., Дьяконова Ю.Ю., Фоминых В.В., Евстратов Д.А. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения пациентов детского возраста с впервые установленной первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой по протоколам В-НХЛ-М-10 и Da-EPOCH-R. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 43–8.
- PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 2.12.2020. Available at: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq>. Accessed 2.12.2020. [PMID: 26389181]
- Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., Glatstein E., Canellos G.P., Young R.C., et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7 (11): 1630–6.
- Murphy S.B., Fairclough D.L., Hutchison R.E., Berard C.W. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989; 7 (2): 186–93.
- Athale U.H., Nagel K., Khan A.A., Chan A.K. Thromboembolism in children with lymphoma. *Thromb Res* 2008; 122 (4): 459–65.
- Фёдорова А.С., Дмитриев В.В., Липай Н.В., Марковец А.Ф., Бегун И.В., Дмитриев Е.В. 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.
- Жарков П.А. Анти тромботическая терапия и профилактика тромбозов глубоких вен у детей с гемобластомами и синдромами костномозговой недостаточности. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2019.
- Фёдорова Д.В., Жарков П.А., Пшонкин А.В. Тромботические наложения на центральных венозных катетерах как фактор риска развития катетер-ассоциированных тромбозов глубоких вен. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (2): 20–6.
- Boddi M., Villa G., Chiostrì M., De Antonis F., De Fanti I., Spinelli A., et al. Incidence of ultrasound-detected asymptomatic long-term central vein catheter-related thrombosis and fibrin sheath in cancer patients. *Eur J Haematol* 2015; 95 (5): 472–9.