

Исследование ТРОМБ-ГЕМ: выявляемость венозных тромбозов в зависимости от вида основного заболевания

П.А. Жарков¹, Д.А. Евстратов¹, К.А. Воронин¹, А.В. Пшонкин¹, И.И. Калинина¹,
Л.И. Жарикова^{1,2}, А.Г. Румянцев¹, Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Павел Александрович Жарков pavel.zharkov@dgoi.ru

Актуальность. Венозные тромботические эпизоды (ВТЭ), как симптоматические (сВТЭ), так и асимптоматические (аВТЭ), являются нередким осложнением течения и терапии злокачественных заболеваний у детей. В то время как наибольшее количество исследований у детей посвящено проблеме ВТЭ при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), выявляемость тромботических событий при других заболеваниях крови остается малоизученной.

Цель исследования – оценить выявляемость ВТЭ у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения в зависимости от основного заболевания методом событийного анализа выживаемости.

Материалы и методы. Исследование носило проспективный монопротокол обсервационный характер. Проведен анализ кумулятивной вероятности выявления (КВВ) ВТЭ – аВТЭ и сВТЭ – у 1623 пациентов, госпитализированных в Центр им. Дмитрия Рогачева с 01.01.2013 по 31.12.2017.

Результаты. Трехлетняя частота развития ВТЭ составила 34,8% (95% доверительный интервал (ДИ) 31,3–38,7). Большинство ВТЭ были представлены аВТЭ: 3-летняя КВВ составила 28,9% (95% ДИ 25,7–32,5) против 8,2% (95% ДИ 5,8–11,5) при сВТЭ, что более чем в 3 раза меньше. В то время как наибольшая частота аВТЭ была выявлена у детей с ОЛЛ и лимфомами, за которыми следовали миелолейкозы, гистиоцитозы и аплазии кроветворения, большинство сВТЭ было диагностировано при лимфомах, за которыми следовали ОЛЛ и гистиоцитозы. Более половины сВТЭ были диагностированы в первые 6 мес лечения, причем большинство из них – у детей с лимфомами, гистиоцитозами и миелолейкозами в первые 3 мес терапии.

Заключение. Наибольшая частота ВТЭ выявлена у пациентов с ОЛЛ и лимфомами, причем большинство из них диагностировано в первые 3 мес лечения. КВВ сВТЭ в первые 3 мес от госпитализации у пациентов с гистиоцитозами сопоставима с таковой при ОЛЛ. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с формированием риск-адаптированных моделей первичной антитромботической профилактики у детей с заболеваниями крови.

Ключевые слова: тромбоз, дети, подростки, рак, онкология, тромбоэмболия, венозный тромбоз

Для цитирования: Жарков П.А., Евстратов Д.А., Воронин К.А., Пшонкин А.В., Калинина И.И., Жарикова Л.И., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Исследование ТРОМБ-ГЕМ: выявляемость венозных тромбозов в зависимости от вида основного заболевания. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):56–62.

Информация об авторах

П.А. Жарков: д.м.н., доцент, врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий лабораторией патологии гемостаза, профессор кафедры гематологии и клеточных технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, ResearcherID: AAP-9203-2020

Д.А. Евстратов: к.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог отделения онкогематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmitriy.evstratov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

К.А. Воронин: ведущий инженер информационно-аналитического отдела (группа статистики) НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kirill.voronin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

А.В. Пшонкин: к.м.н., врач-педиатр, врач-детский онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexey.pshonkin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

И.И. Калинина: к.м.н., врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: irina.kalinina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Л.И. Жарикова: научный сотрудник отдела исследования острой лимфобластной лейкемии, врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, ассистент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lyudmila.zharikova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>

А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.rumyantsev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Г.А. Новичкова: д.м.н., профессор, научный руководитель НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: galina.novichkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>

Вклад авторов

П.А. Жарков: разработка концепции исследования, подбор научного материала, написание текста рукописи

Л.И. Жарикова, И.И. Калинина, Д.А. Евстратов: сбор и анализ клинических данных

К.А. Воронин: проведение статистического анализа

А.В. Пшонкин: научное рецензирование статьи, подготовка списка литературы

А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова: разработка концепции исследования, научное рецензирование статьи

THROMB-HEM study: detection of venous thrombosis depending on the type of underlying disease

P.A. Zharkov¹, D.A. Evstratov¹, K.A. Voronin¹, A.V. Pshonkin¹, I.I. Kalinina¹,

L.I. Zharikova^{1,2}, A.G. Rumyantsev¹, G.A. Novichkova¹

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia

Background. Venous thrombotic episodes (VTE), both symptomatic (sVTE) and asymptomatic (aVTE), are not uncommon complications of the course and therapy of malignant diseases in children. While the largest number of studies in children is devoted to the problem of VTE in acute lymphoblastic leukemia (ALL), the incidence of thrombotic events in other types of blood diseases remains poorly studied.

The aim of the study – to evaluate the incidence of VTE in children with hemoblastosis and bone marrow aplasia depending on the underlying disease by event-based survival analysis.

Materials and methods. The current study was prospective monocenter observational in nature. We analyzed the cumulative probability of detection (CPD) of VTE, aVTE and cVTE in 1623 pediatric patients hospitalized at the Dmitry Rogachev Center from 01.01.2013 to 31.12.2017.

Results. The 3-year incidence of VTE was 34.8 % (95 % confidence interval (CI) 31.3–38.7). The majority of VTE presented as aVTE: 3-year CPD 28.9 %; 95 % CI 25.7–32.5, and the 3-year CPD with aVTE was more than 3-fold lower: 3-year CPD 8.2 %; 95 % CI 5.8–11.5. While the highest incidence of aVTE was found in children with ALL and lymphomas, followed by myeloleukemia, histiocytosis and bone marrow aplasia. The majority of sVTE episodes were diagnosed in lymphomas followed by ALL, myeloleukemia and histiocytosis. More than half of sVTE episodes were diagnosed in the first 6 months of treatment, with most episodes in children with lymphomas and myeloleukemia diagnosed in the first 3 months.

Conclusion. The highest incidence of VTE episodes was found in patients with ALL and lymphomas, with most episodes diagnosed in the first 3 months of treatment. The CPD for detecting sVTE in the first 3 months after hospitalization in patients with histiocytosis is comparable to that in ALL. Further prospective studies with the formation of risk-adapted models of primary antithrombotic prophylaxis in children with blood diseases are needed.

Key words: thrombosis, children, adolescents, cancer, oncology, thromboembolism, venous thrombosis

For citation: Zharkov P.A., Evstratov D.A., Voronin K.A., Pshonkin A.V., Kalinina I.I., Zharikova L.I., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. THROMB-HEM study: detection of venous thrombosis depending on the type of underlying disease. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):56–62.

Information about the authors

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Pediatrician, Hematologist of Outpatient Consultative Unit, Head of Hemostasis Pathology Research Laboratory, Professor of Hematology and Cell Technologies Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, ResearcherID: AAP-9203-2020

D.A. Evstratov: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of Oncohematology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmitriy.evstratov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

K.A. Voronin: Leading Engineer of the Information and Analytical Department (Statistics Group) of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirill.voronin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Pediatrician, Pediatric Oncologist, Head of Daily Hospital Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.pshonkin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

I.I. Kalinina: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Pediatric Hematology/Oncology Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irina.kalinina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

L.I. Zharikova: Researcher at the Acute Lymphoblastic Leukemia Research Department, hematologist at the Consultative Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Assistant Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Institute of Maternal and Child Health, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: lyudmila.zharikova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>

A.G. Rumyantsev: Academician of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.rumyantsev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

G.A. Novichkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academic Supervisor of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: galina.novichkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>

Authors' contributions

P.A. Zharkov: development of the research concept, selection of scientific material, writing the manuscript

L.I. Zharikova, I.I. Kalinina, D.A. Evstratov: collection and analysis of clinical data

K.A. Voronin: statistical analysis

A.V. Pshonkin: scientific review of the article, preparation of the list of references

A.G. Rumyantsev, G.A. Novichkova: development of the research concept, scientific review of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением учченого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. /

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia.

Введение

В 2012 г. на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России было начато крупное обсервационное исследование, посвященное фактам риска, особенностям распространенности, течения и терапии венозных тромботических эпизодов (ВТЭ) у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения, – ТРОМБ-ГЕМ. Ключевыми задачами данного исследования являлись анализ частоты встречаемости, определение особенностей возникновения, а также оценка эффективности антитромботического лечения и профилактики ВТЭ у детей с гемобластозами и синдромами костномозговой недостаточности [1]. В ходе исследования ТРОМБ-ГЕМ получены данные о 1962 пациентах, из которых 1150 (58,61 %) были мужского пола, 812 (41,39 %) – женского (соотношение м:ж ≈ 1,42), среди которых зарегистрировано 533 случая ВТЭ. Наиболее часто встречались пациенты с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами и миелолейкозом (МЛ) (табл. 1) [2]. Ранее нами были представлены данные частотного анализа выявляемости ВТЭ у детей в данной когорте [2], имеющего свои ограничения, текущее исследование демонстрирует преимущества событийного анализа выживаемости.

Цель настоящего исследования – оценить выявляемость ВТЭ у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения в зависимости от основного заболевания методом событийного анализа выживаемости.

Материалы и методы

Исследование носило проспективный моноцентровый обсервационный характер, набор пациентов осуществлялся в период с 01.01.2013 по 31.12.2017. Критерии включения пациентов, а также основные методологические аспекты проведенного исследования освещены ранее [1].

Таблица 1. Частота встречаемости ВТЭ, сВТЭ и аВТЭ в зависимости от основного заболевания [2]

Table 1. Frequency of occurrence of VTE, sVTE and aVTE according to the underlying disease [2]

Основное заболевание <i>Underlying disease</i>	Пациенты с ВТЭ, <i>n</i> (%) <i>Patients with VTE, n (%)</i>	Пациенты с сВТЭ, <i>n</i> (%) <i>Patients with sVTE, n (%)</i>	Пациенты с аВТЭ, <i>n</i> (%) <i>Patients with aVTE, n (%)</i>
ОЛЛ (<i>n</i> = 806; 41,08 %) <i>ALL</i> (<i>n</i> = 806; 41,08 %)	248 (30,77)	49 (6,08)	213 (26,43)
МЛ (<i>n</i> = 371; 18,91 %) <i>ML</i> (<i>n</i> = 371; 18,91 %)	58 (15,63)	13 (3,50)	47 (12,67)
Другой лейкоз (<i>n</i> = 14; 0,71 %) <i>Other leukemia</i> (<i>n</i> = 14; 0,71 %)	1 (7,14)	0 (0,00)	1 (7,14)
Лимфомы (<i>n</i> = 454; 23,14 %): <i>Lymphomas</i> (<i>n</i> = 454; 23,14 %): Ходжкина (<i>n</i> = 206; 10,50 %) <i>Hodgkin's lymphoma</i> (<i>n</i> = 206; 10.50 %) неходжкинские (<i>n</i> = 248; 12,64 %) <i>non-Hodgkin's lymphoma</i> (<i>n</i> = 248; 12.64 %)	84 (18,94) 32 (15,46%) 52 (21,05)	35 (7,71) 12 (5,80%) 23 (9,31)	57 (12,56) 25 (12,08) 32 (12,96)
Другие злокачественные заболевания крови (<i>n</i> = 16; 0,82 %) <i>Other malignant blood diseases</i> (<i>n</i> = 16; 0,82 %)	3 (18,75)	2 (12,5)	1 (6,25)
Аплазия кроветворения (<i>n</i> = 189; 9,63 %) <i>Bone marrow aplasia</i> (<i>n</i> = 189; 9.63 %)	15 (7,41)	6 (3,17)	9 (4,76)
ГЦ (<i>n</i> = 112; 5,71 %) <i>HC</i> (<i>n</i> = 112; 5,71 %)	14 (13,39)	5 (4,46)	9 (8,04)

У пациентов, включенных в исследование, регистрировали дату поступления в стационар, возраст на момент поступления в стационар, основное заболевание, пол, дату выписки из стационара (или дату последнего наблюдения, если пациент продолжал лечение в стационарных условиях после 31.12.2017) и дату смерти (в случае летального исхода).

У части пациентов, включенных в исследование ТРОМБ-ГЕМ, на том или ином этапе лечения был зарегистрирован тромбоз. В соответствии с задачами работы они были включены в группу пациентов с тромбозами при наличии установленного объективными методами исследования (инструментальные методы визуализации) тромбоза глубокого венозного русла или правого предсердия. У пациентов данной группы помимо представленных выше характеристик регистрировали дату выявления тромбоза, а также наличие или отсутствие симптомов ВТЭ. Дети с тромбозом поверхностных вен, артериальными тромбозами, изолированным тромбозом правого желудочка, амбулаторные пациенты, больные с подозрением на тромбоз, не подтвержденный визуализационными методами, были исключены из дальнейшего анализа. В ходе работы все случаи ВТЭ были разделены на сВТЭ – с характерной клинической картиной (боль, клинические признаки нарушения функции органа, отек, локальная гиперемия/гипертермия, одышка, кровохарканье, снижение сатурации в случае тромбоэмболии легочной артерии, неврологическая симптоматика в случае тромбоза венозных синусов головного мозга и др.) и аВТЭ. К последним были отнесены случаи ВТЭ, которые выявлялись при плановом обследовании или обследовании, назначенному по другим причинам (поиск инфекционного очага, стадирование заболевания, оценка эффективности проведенной терапии основного заболевания и др.), в отсутствие характерной клинической картины или нарушения функции центрального венозного кате-

тера (ЦВК). Для оценки кумулятивной вероятности выявления (КВВ) ВТЭ – аВТЭ и сВТЭ – был проведен событийный анализ выживаемости. За статистически достоверные различия было принято значение $p \leq 0,05$. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программного обеспечения R (the R Project).

В анализ КВВ ВТЭ были включены данные 1623 пациентов, госпитализированных в Центр им. Дмитрия Рогачева с 01.01.2013 по 31.12.2017, у которых имелась информация о дате госпитализации и выписки или летального исхода. Учитывая малочисленность групп пациентов с редкими заболеваниями (другие лейкозы, другие злокачественные заболевания крови, суммарно 18 пациентов), они были исключены из дальнейшего анализа.

Результаты

Среди 1605 пациентов, включенных в событийный анализ, ВТЭ были выявлены у 360 детей (аВТЭ у 285 и сВТЭ у 73, в 2 случаях данные о клинической картине ВТЭ отсутствовали). Максимальное время наблюдения пациентов составило 5 лет. Медиана времени наблюдения – 332,15 дня (95 % доверительный интервал (ДИ) 295,65–379,60). Число включенных в исследование пациентов в зависимости от основного заболевания указано в табл. 2.

На рис. 1–3 отражены кривые КВВ ВТЭ, аВТЭ и сВТЭ в зависимости от основного заболевания.

Из рис. 1 видно, что КВВ ВТЭ через 3 года наиболее высокая у пациентов с ОЛЛ, она достигает 49,1 % (95 % ДИ 43,4–55,6), далее следуют дети с лимфомами – 32,7 % (95 % ДИ 25,4–42,3). КВВ ВТЭ при таких заболеваниях, как МЛ, ГЦ и аплазия кроветворения, гораздо ниже. Так, на 3-й год наблюдения вероятность выявления ВТЭ у пациентов с МЛ составила 21,6 % (95 % ДИ 15,4–30,3), с ГЦ – 16,1 % (95 % ДИ 9,7–26,6), а при аплазии кроветворения – 14 % (95 % ДИ 6,9–28,4). Наименьшая вероятность выявления ВТЭ наблюдалась при аплазии кроветворения.

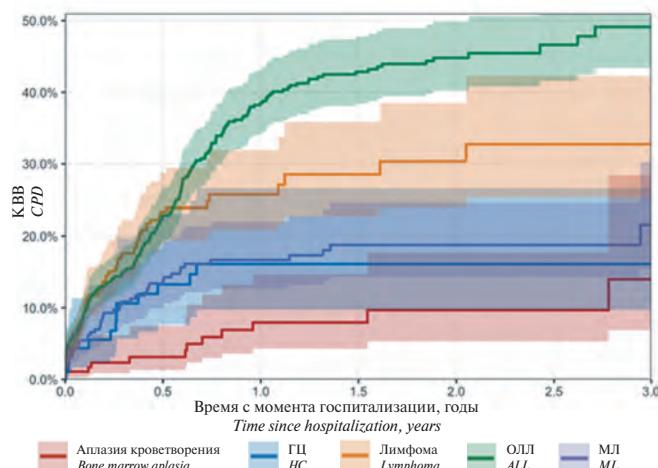


Рис. 1. КВВ ВТЭ у всех пациентов в зависимости от основного заболевания

Fig. 1. Cumulative probability of detection (CPD) of VTE in all patients according to the underlying disease

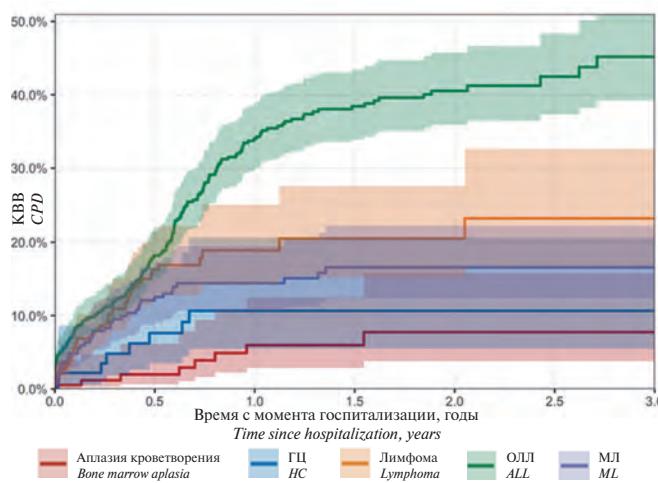


Рис. 2. КВВ аВТЭ у всех пациентов в зависимости от основного заболевания

Fig. 2. CPD of aVTE in all patients according to the underlying disease

КВВ ВТЭ при ОЛЛ особенно интенсивно нарастает в первые 6 мес лечения, достигая 22,8 % (95 %

Таблица 2. Частота встречаемости ВТЭ, сВТЭ и аВТЭ в зависимости от основного заболевания у пациентов, включенных в исследование
Table 2. Frequency of occurrence of VTE, sVTE and aVTE according to the underlying disease of the enrolled patients

Основное заболевание Underlying disease	Пациенты с ВТЭ, n (%) Patients with VTE, n (%)	Пациенты с сВТЭ, n (%) Patients with sVTE, n (%)	Пациенты с аВТЭ, n (%) Patients with aVTE, n (%)
ОЛЛ (n = 643; 40,06 %) ALL (n = 643; 40,06 %)	210 (32,66)	31 (4,82)	179 (27,84)
Лимфомы (n = 375; 23,36 %) Lymphomas (n = 375; 23,36 %)	78* (20,80)	26 (6,93)	50 (13,30)
МЛ (n = 305; 19,00 %) ML (n = 305; 19,00 %)	47 (15,41)	7 (2,30)	40 (13,11)
Аплазия кроветворения (n = 185; 11,54 %) Bone marrow aplasia (n = 185; 11,54 %)	12 (6,48)	4 (2,16)	8 (4,32)
ГЦ (n = 97; 6,04 %) HC (n = 97; 6,04 %)	13 (13,40)	5 (5,15)	8 (8,25)

Примечание. * – в 2 случаях данные о наличии характерной клинической картины ВТЭ были недоступны.

Note. * – in 2 cases, data on the presence of clinical signs of VTE were unavailable.

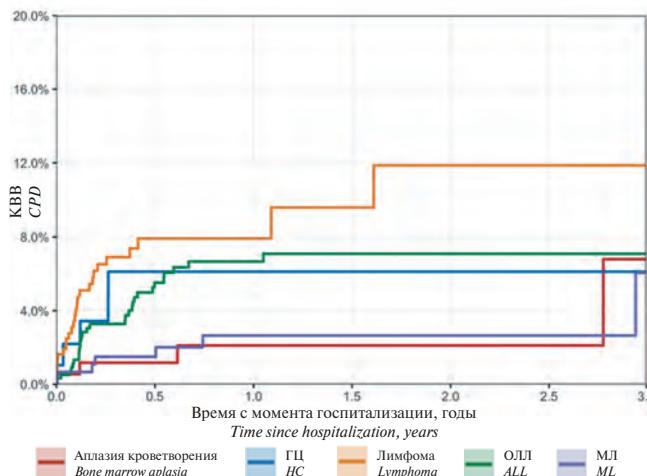


Рис. 3. КВВ сВТЭ у всех пациентов в зависимости от основного заболевания

Fig. 3. CPD of sVTE in all patients according to the underlying disease

ДИ 19,5–26,8). Через 1 мес от начала терапии ОЛЛ КВВ ВТЭ составляет 8,2 % (95 % ДИ 6,3–10,8), а на 3-й месяц – 14,2 % (95 % ДИ 11,5–17,4). Интересно, что у части пациентов ВТЭ выявлены еще до начала лечения, однако они носят только асимптоматический характер (см. рис. 2). При рассмотрении кривой КВВ аВТЭ (см. рис. 2) обращает на себя внимание ее сходство с кривой КВВ всех ВТЭ (см. рис. 1), однако в случае аВТЭ менее выражена динамика нарастания КВВ в первые месяцы терапии. Действительно, значительная часть пациентов, у которых ВТЭ случился в 1-й месяц терапии, имели симптоматическое течение тромбоза (см. рис. 3). Именно за этот период было зарегистрировано около 50 % всех случаев сВТЭ у детей с ОЛЛ, а перед началом лечения пациентов с сВТЭ не было.

При лимфомах подавляющее большинство ВТЭ возникали в первые полгода лечения (КВВ 23,3 %; 95 % ДИ 18,9–28,8). Часть пациентов, как с аВТЭ, так и с сВТЭ, имели тромбоз еще до начала терапии (см. рис. 1). Несмотря на визуальное сходство, кривые КВВ аВТЭ и сВТЭ различаются (см. рис. 2 и 3). Кривая КВВ сВТЭ все же ниже, чем аВТЭ: максимальные значения составляют 11,9 % (95 % ДИ 7,0–20,0) и 23,2 % (95 % ДИ 16,6–32,6) соответственно, однако подавляющее большинство сВТЭ все же встречается в первые 3 мес от начала лечения. Исходя из рис. 3 хорошо видно, что случаи сВТЭ через 3 мес и особенно через 6 мес от начала лечения представлены единичными пациентами.

КВВ ВТЭ у пациентов с МЛ достигает 21,6 % (95 % ДИ 15,4–30,3) на 3-м году наблюдения (см. рис. 1), что реализуется главным образом за счет высокой КВВ аВТЭ (см. рис. 2). Вероятность возникновения сВТЭ у детей с МЛ к 1 году наблюдения достаточно низкая и достигает 2,6 % (95 % ДИ 1,2–6,0) против 16,6 % (95 % ДИ 12,4–22,3) при аВТЭ. Большинство аВТЭ и сВТЭ наблюдаются в течение первого полугодия лечения.

КВВ ВТЭ у пациентов с ГЦ достигает 16,1 % (95 % ДИ 9,7–26,6) на 1-м году наблюдения и далее не изменяется, при этом большинство аВТЭ и все сВТЭ встречаются в первые 6 мес терапии основного заболевания (см. рис. 2 и 3). Все случаи сВТЭ были выявлены в первые 3 мес терапии, КВВ составила 6,1 % (95 % ДИ 2,6–14,4) и далее не изменялась.

КВВ ВТЭ у пациентов с аплазией кроветворения в 1-й год наблюдения составила 7,9 % (95 % ДИ 4,3–14,7). В целом в этот период КВВ ВТЭ нарастила относительно линейно с небольшим увеличением в промежутке 7 мес – 1 год (см. рис. 1). Далее КВВ ВТЭ нарастает и на 3-м году достигает 14 % (95 % ДИ 6,9–28,4), однако в этот период наблюдалась всего лишь 10 % всех первоначально включенных пациентов. Подавляющее большинство случаев ВТЭ у пациентов с аплазией кроветворения были представлены аВТЭ, КВВ составила 6,0 % (95 % ДИ 2,9–12,5) на момент 1 года наблюдения. В этот период наблюдения зафиксированы 3 из 4 случаев сВТЭ, 2 из которых произошли в первые 3 мес от начала терапии (см. рис. 3).

Обсуждение

По нашим данным, ТРОМБ-ГЕМ является одним из наиболее крупных исследований, посвященных изучению факторов риска, особенностей распространенности, течения и терапии ВТЭ у детей с гемобластозами и аплазией кроветворения. В настоящей публикации нами рассмотрены особенности выявления ВТЭ, аВТЭ и сВТЭ в зависимости от основного заболевания. Данное исследование дополняет опубликованные нами ранее результаты частотного анализа [2] и позволяет определить хронологические особенности выявления ВТЭ у различных пациентов.

Интересно, что, несмотря на преобладание в структуре ВТЭ и аВТЭ пациентов с ОЛЛ, в случаях сВТЭ гораздо чаще встречались пациенты с лимфомами (см. рис. 3). Кроме того, из рис. 3 видно, что сВТЭ при лимфомах возникают раньше и к 3 мес лечения КВВ достигает 6,5 % (95 % ДИ 4,3–9,9). В целом 22 (84,6%) из 26 случаев сВТЭ наблюдались в первые 6 мес лечения данной группы заболеваний, часть из которых имели место уже в дебюте. В других исследованиях, посвященных распространенности венозных тромбозов у детей с различными лимфомами, они также чаще возникали в начале терапии [3, 4]. По-видимому, это обусловлено реализацией феномена Трусско у пациентов с опухолевой массой, получающих терапию в том числе с применением глюкокортикоидных гормонов, L-аспарагиназы, и у которых используется ЦВК. В целом полученные нами данные относительно ВТЭ у детей с ОЛЛ не противоречат ранее опубликованным [5, 6], что же касается лимфом, исходя из наших результатов, КВВ сВТЭ превышает таковую при ОЛЛ. В более раннем мультицентровом популяционном исследовании было показано, что

КВВ клинически значимого венозного тромбоза, куда входили и симптоматические случаи, у больных младше 15 лет с ОЛЛ выше, чем у пациентов с лимфомами [7]. Несмотря на некоторые отличия в распространенности ВТЭ и сВТЭ у пациентов с ОЛЛ и лимфомами, эти заболевания являются факторами риска развития венозного тромбоза у детей [6]. Необходимо отметить, что сВТЭ при МЛ наблюдались достаточно рано – к 3-му месяцу лечения, КВР сВТЭ составила 1,5% (95% ДИ 0,6–4,0), а затем в течение 1,5 года был зарегистрирован всего 1 случай сВТЭ. Что же касается детей с ОЛЛ, как видно из рис. 3, КВР сВТЭ у них нарастает более плавно, а количество сВТЭ относительно всех пациентов в 1-й месяц терапии ниже по сравнению с пациентами с лимфомами и даже ГЦ. Интересно, что подавляющее большинство сВТЭ при ОЛЛ, как и при лимфомах, наблюдается в течение первых 6 мес терапии, когда пациенты получают наиболее интенсивные режимы лечения. Что же касается аплазии кроветворения и ГЦ, исходя из рис. 3, частота сВТЭ в случае данных заболеваний нарастает достаточно плавно, однако данные особенности можно также объяснить малым количеством случаев сВТЭ. Тем не менее отчетливо видно, что в 1-е месяцы терапии КВВ сВТЭ у детей с ГЦ не уступает таковой при ОЛЛ. Ранее мы не встречались с данными о том, что пациенты с ГЦ имеют повышенный риск венозных тромботических событий. По-видимому, именно редкость данных заболеваний отражается на крайне низком количестве доступных источников литературы, посвященных данной теме.

В данной работе нами продемонстрирована очень высокая частота аВТЭ у детей, получающих лечение по поводу гемобластозов и синдромов костномозговой недостаточности. По-видимому, выявляемость данных эпизодов напрямую связана с количеством и частотой визуализационных исследований, проводимых пациентам; кроме того, нельзя не отметить, что значительная часть выявленных и описанных тромбозов являются по своей природе тромботическими наложениями на ЦВК, о роли которых мы дискутировали ранее [1, 8]. Данное предположение косвенно подтверждается и тем фактом, что наиболь-

шее количество аВТЭ было зарегистрировано у пациентов с ОЛЛ, получающих терапию потенциально тромбогенными препаратами, и у которых длительно используется ЦВК.

Среди потенциальных ограничений данного исследования следует отметить моноцентровый обсервационный характер, отсутствие разделения пациентов на подгруппы в зависимости от факта наличия предшествующего лечения и особенностей течения заболевания.

Заключение

Вероятность выявления ВТЭ у пациентов, получающих лечение по поводу гемобластоза и аплазии кроветворения, достаточно высокая и зависит от основного заболевания и длительности наблюдения. Тем не менее наибольшее количество ВТЭ носят асимптомный характер. Что касается симптоматических тромбозов, то наибольшее их количество наблюдается в первые 6 мес терапии, при этом чаще они встречаются у пациентов с лимфомами, ОЛЛ и ГЦ, что, вероятно, связано как с особенностями биологии заболевания, так и с применяемыми препаратами. Учитывая наблюдательный характер исследования, рекомендации по рутинной первичной фармакологической антитромботической профилактике у данных пациентов являются преждевременными. Для оценки необходимости ее проведения должно быть выполнено проспективное исследование с учетом эффективности и безопасности применения антикоагулянтов. Тем не менее до того, как результаты подобных исследований станут доступными, возможно применение нефармакологических методов первичной тромбопрофилактики у данных пациентов (двигательный режим, занятия лечебной физкультурой). Применение компрессионного трикотажа возможно у подростков, особенно в том случае, если пациент иммобилизирован и имеется опухолевая масса в брюшной полости (например, при лимфоме). Немаловажным аспектом является тщательное клиническое наблюдение со своевременным исключением признаков острой или хронической венозной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жарков П.А., Воронин К.А., Евстратов Д.А., Федорова Д.В., Пшонкин А.В., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Исследование ТРОМБ-ГЕМ: первые результаты и перспективы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(2):61–5. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-61-65. [Zharkov P.A., Voronin K.A., Evstratov D.A., Fedorova D.V., Pshonkin A.V., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. The THROMB-HEM study: first results and future prospects. Voprosy hematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology. 2022;21(2):61–5. (In Russ.)].
2. Жарков П.А., Морозова Д.С., Гобадзе Д.А., Евстратов Д.А., Федорова Д.В., Жарикова Л.И., Пшонкин А.В., Новичкова Г.А. Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови. Онкогематология. 2019;14(1):20–30. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-20-30. [Zharkov P.A., Morozova D.S., Gobadze D.A., Evstratov D.A., Fedorova D.V., Zharikova L.I., Pshonkin A.V., Novichkova G.A. Deep veins thrombosis in children with blood diseases. Oncogematologiya = Oncohematology 2019;14(1):20–30. (In Russ.)].
3. Athale U.H., Nagel K., Khan A.A., Chan A.K.C. Thromboembolism in children with lymphoma. Thromb Res Thromb Res. 2008;122(4):459–65. doi: 10.1016/j.thromres.2007.12.006.
4. Gartrell J., Kaste S.C., Sandlund J.T., Flerlage J., Zhou Y., Cheng C., Estepp J., Metzger M.L. The association of mediastinal mass in the formation of thrombi in pediatric patients with non-lymphoblastic lymphomas. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(2):e28057. doi: 10.1002/pbc.28057.
5. Жарикова Л.И., Румянцева Ю.В., Каракунский А.И. Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. 2015;14(3):39–47. [Zharikova L.I., Rumyantseva Yu.V., Karachunsky A.I. Thromboses in children with acute lymphoblastic leukemia (review of literature). Voprosy hematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology. 2015;14(3):39–47. (In Russ.)].
6. Athale U., Siciliano S., Thabane L., Pai N., Cox S., Lathia A., Khan A., Armstrong A., Chan A.K.C. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2008;51:792–7.
7. Pelland-Marcotte M.C., Pole J.D., Kulkarni K., Athale U., Stammers D., Sabapathy C., Halparin J., Brandao L.R., Sung L. Thromboembolism incidence and risk factors in children with cancer: a population-based cohort study. Thromb Haemost. 2018;118:1646–55.
8. Федорова 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. doi: 10.20953/1726-1708-2016-2-20-26. [Fedorova D.V., Zharkov P.A., Pshonkin A.V. Thrombotic occlusions on central venous catheters as a risk factor of development of deep vein catheter-associated thrombosis. Voprosy hematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology. 2016;15(2):20–6. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 08.08.2024. Принята в печать: 01.08.2025.

Article was received by the editorial staff: 08.08.2024. Accepted for publication: 01.08.2025.