

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-61-65

# Исследование ТРОМБ-ГЕМ: первые результаты и перспективы

П.А. Жарков, К.А. Воронин, Д.А. Евстратов, Д.В. Федорова, А.В. Пшонкин, А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова

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

С 2012 по 2017 г. на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России было проведено наблюдательное исследование, посвященное факторам риска, особенностям распространенности, течения и терапии тромбоза глубоких вен (ТГВ) у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения (исследование ТРОМБ-ГЕМ). Цель – провести оценку выявляемости ТГВ у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения на основании результатов исследования ТРОМБ-ГЕМ. В работе оценивали кумулятивную вероятность развития/выявления (КВР) объективно подтвержденных ТГВ – симптоматических (сТГВ) и асимптоматических (аТГВ) – у детей, госпитализированных в Центр им. Дмитрия Рогачева с 01.01.2013 по 31.12.2017 в целях верификации и лечения различных гемобластозов или аплазий кроветворения. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В анализ КВР ТГВ были включены данные 1623 пациентов. Среди больных, включенных в событийный анализ, ТГВ был выявлен у 361 ребенка (285 – аТГВ и 73 – сТГВ, в 3 случаях данные о клинической картине ТГВ отсутствовали). Максимальное время наблюдения пациентов составило 5 лет. Медиана времени наблюдения – 332,15 дня (95% доверительный интервал (ДИ) 295,65–379,60). На третьем году наблюдения КВР ТГВ составила 34,8% (95% ДИ 31,3–38,7): КВР аТГВ – 28,9% (95% ДИ 25,7–32,5), тогда как сТГВ – 8,2% (95% ДИ 5,8–11,5). В отличие от аТГВ большинство сТГВ наблюдалось в течение первых 6 мес терапии. ТГВ, особенно аТГВ, являются частой находкой у детей, получающих стационарное лечение по поводу гемобластозов и аплазий кроветворения, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на оценку факторов риска и эффективности терапии и профилактики данных осложнений.

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

Жарков П.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 61–65.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-61-65

## The THROMB-HEM study: first results and future prospects

P.A. Zharkov, K.A. Voronin, D.A. Evstratov, D.V. Fedorova, A.V. Pshonkin, A.G. Rumyantsev, G.A. Novichkova

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

THROMB-HEM is an observational research study discovering the prevalence, risk factors and features of the course and therapy of deep venous thrombosis (DVT) in children with hemoblastosis and bone marrow aplasia which was conducted on from 2012 to 2017 on the basis of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Aim: assessment of the DVT prevalence in children with hemoblastosis and bone marrow aplasia based on the results of the THROMB-HEM study. The cumulative incidence rate (CIR) of objectively confirmed DVT, symptomatic (sDVT) and asymptomatic (aDVT) DVT in was assessed in children hospitalized in the center from 01.01.2013 to 12.31.2017 in order to verify and treat various hemoblastosis and bone marrow aplasia. 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. Data from 1623 patients were included for CIR DVT analysis. Among the patients included in the event analysis, DVT was detected in 361 children (285 aDVT and 73 sDVT, in 3 cases there were no data on the clinical picture of DVT). The maximum patient observation time was 5 years. The median follow-up time for patients was 332.15 days (95% confidence interval (CI) 295.65–379.60). At the third year of follow-up, CVR DVT was 34.8% (95% CI 31.3–38.7), CVR aDVT was 28.9% (95% CI 25.7–32.5), while sDVT was 8.2% (95% CI 5.8–11.5). Unlike aDVT, most sDVT occurred within the first 6 months of therapy. DVT, mostly aDVT, is a common finding in children receiving inpatient treatment for hemoblastosis and bone marrow aplasia, which dictates the need for further research to assess risk factors and the effectiveness of therapy and prevention of these complications.

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

Zharkov P.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 61–65.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-61-65

Результаты лечения злокачественных новообразований (ЗНО) улучшаются с каждым годом. За последние 25 лет 1-летняя выживаемость детей, страдающих ЗНО, увеличилась более чем на 10%, 3-летняя выживаемость – почти на 20%, а 5-летняя выживаемость – более чем на 20% [1]. Улучшение результатов терапии ЗНО у детей связано как с применением новых и более эффективных препаратов,

так и с интенсификацией терапии с использованием более агрессивных по отношению к опухоли режимов. Последний подход, безусловно, имеет свои ограничения. Усиливая воздействие на опухоль, не всегда удается избежать повышения количества осложнений, которые, в свою очередь, не могут не сказываться на показателях выживаемости больных. Одним из таких осложнений является венозный тромбоз.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 17.02.2022  
Принята к печати 20.03.2022

**Контактная информация:**  
Жарков Павел Александрович,  
д-р мед. наук, врач-гематолог  
консультативного отделения,  
заведующий отделом патологии  
гемостаза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 17.02.2022

Accepted 20.03.2022

**Correspondence:**  
Pavel A. Zharkov,  
Dr. Med. Sci., a hematologist  
at the Outpatient Department,  
Head of the Department of Hemostasis  
Disorder Research, Dmitry Rogachev  
National Medical Research Center  
of Pediatric Hematology, Oncology  
and Immunology of Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

Возникновение венозного тромбоза у ребенка, страдающего ЗНО, негативно влияет на выживаемость, как напрямую, за счет повышения риска смерти от тромбоза, так и опосредованно, за счет нарушения сроков и интенсивности специфической терапии, удлинения времени пребывания пациента в стационаре и повышения стоимости лечения. Кроме того, данное осложнение ухудшает качество жизни, снижая приверженность пациентов и их родителей лечению [2].

Распространенность венозных тромбозов в общей детской популяции варьирует от 0,07 по 0,14 случая на 10 000 детей в год, или 5,3 случая на 10 000 обращений к врачу, или 24 случая на 1000 госпитализаций в блоки интенсивной терапии для новорожденных [3–5]. По данным крупного эпидемиологического исследования L. Raffini и соавт., проведенного в США, в период с 2001 по 2007 г. количество венозных тромбозов у госпитализированных детей выросло почти в 2 раза по сравнению с частотой тромбоза глубоких вен (ТГВ) до 2000 г. [6]. В большинстве случаев это вторичные окклюзии, возникающие на фоне онкологических заболеваний, травм, обширных хирургических вмешательств, наличия центрального венозного катетера (ЦВК), септических состояний [3, 5–7]. Частота тромботических осложнений терапии ЗНО хорошо охарактеризована у взрослых пациентов [8], а риск рецидива тромбоза, как и кровотечения, вне зависимости от проводимой антитромботической терапии у них выше, чем в целом в популяции [9]. Актуальность этой проблемы для детей остается недооцененной. Действительно, распространенность ЗНО у детей ниже, чем у взрослых, а нозологическая структура опухолей отличается коренным образом. Особого внимания заслуживают пациенты со злокачественными заболеваниями крови, которые в большинстве случаев получают интенсивную химиотерапию, сопровождающуюся инфекционными эпизодами, индуцированной аплазией кроветворения и коагулопатией. До сих пор не существует специфических рекомендаций по терапии или профилактике ТГВ у детей с гемобластомами и аплазиями кроветворения, нет данных по длительности наблюдения таких больных и исходам ТГВ. Кроме того, не оценены факторы, которые могут обуславливать риски первого и повторных эпизодов ТГВ, а также аспекты, влияющие на его исход у детей с заболеваниями крови, и эффективность проводимого антитромботического лечения. Большим вопросом остается подход к терапии пациентов с асимптоматическим течением ТГВ (аТГВ), у которых тромбоз был выявлен случайно. Выявление факторов, определяющих повышенный риск и исход ТГВ, наряду с изучением особенностей течения тромботической патологии у детей с гемобластомами и аплазиями кроветворения потенциально позволит повысить эффективность антитромботиче-

ской терапии и профилактики и впоследствии создать риск-адаптивные модели ведения таких пациентов.

В 2012 г. на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России начато крупное обсервационное исследование, посвященное факторам риска, особенностям распространенности, течения и терапии ТГВ у детей с гемобластомами и аплазиями кроветворения (исследование ТРОМБ-ГЕМ). Ключевыми задачами данного исследования являлись анализ частоты встречаемости, определение особенностей возникновения, а также эффективности антитромботического лечения и профилактики ТГВ у детей с гемобластомами и синдромами костномозговой недостаточности.

Окончательный анализ результатов проведен в 2019 г., тогда как результаты промежуточных анализов были опубликованы ранее [10–15].

**Целью настоящей публикации** является оценка выявляемости ТГВ у детей с гемобластомами и аплазиями кроветворения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Текущее исследование носило проспективный моноцентровый обсервационный характер, набор пациентов осуществлялся в период с 01.01.2013 по 31.12.2017. Данная работа одобрена независимым этическим комитетом и утверждена решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Факт госпитализации пациента в Центр им. Дмитрия Рогачева на срок не менее 5 дней в целях диагностики и/или лечения основного заболевания.
2. Наличие у пациента основного заболевания из группы ЗНО крови (лейкозы, лимфомы), миелодиспластических синдромов, гистиоцитозов и апластической анемии.
3. Возраст пациента до 17 лет 11 месяцев и 30 дней включительно.

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 в случае, если пациент продолжал лечение в стационарных условиях после 31.12.2017) и дату смерти (в случае летального исхода). Для облегчения работы с данными по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра были сформированы нозологические группы:

1. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ): C91.0.
2. Миелолейкоз: C92.0, C92.1, C92.4, C92.5, C93.3.
3. Лимфома Ходжкина: C81.0, C81.1, C81.2, C81.7, C81.9.

4. Неходжкинские лимфомы: C82.2, C83.3, C83.5, C83.7, C83.8, C84.4, C84.6, C85.1, C85.7.
5. Другой лейкоз: C95.0.
6. Другие злокачественные заболевания крови: C92.3, C96.9.
7. Гистиоцитозы: C96.9, D76.0, D76.1.
8. Аплазии: D61.0, D61.3.

У части пациентов, включенных в исследование ТРОМБ-ГЕМ, на том или ином этапе лечения был зарегистрирован тромбоз. В соответствии с задачами работы пациенты с тромбозами включались в группу на основании вышеперечисленных критериев, а также 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 ТГВ. Дети с тромбозом поверхностных вен, артериальными тромбозами, изолированным тромбозом правого желудочка, амбулаторные пациенты, больные с подозрением на тромбоз, неподтвержденный визуализационными методами, были исключены из дальнейшего анализа.

В ходе работы все случаи ТГВ были разделены на симптоматические (сТГВ) – с характерной клинической картиной (боль, клинические признаки нарушения функции органа, отек, локальная гиперемия/гипертермия, одышка, кровохарканье, снижение сатурации в случае тромбоза легочной артерии, неврологическая симптоматика в случае тромбоза внутричерепных вен) и аТГВ. К последним были отнесены случаи ТГВ, которые выявлялись при плановом обследовании или при обследовании, назначенном по другим причинам (поиск инфекционного очага, стадирование заболевания, оценка эффективности проведенной терапии основного заболевания и др.), в отсутствие характерной клинической картины или нарушения функции ЦВК.

Для оценки кумулятивной вероятности развития/выявления (КВР) ТГВ – аТГВ и сТГВ – 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).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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  $\approx 1,42$ ), у которых зарегистрировано

533 случая ТГВ. Данные об основных нозологических единицах представлены выше. Наиболее часто встречались пациенты с ОЛЛ, лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами и миелолейкозом [12].

В анализ КВР ТГВ были включены данные 1623 пациентов, госпитализированных в Центр им. Дмитрия Рогачева с 01.01.2013 по 31.12.2017, и у которых имелась доступная информация по дате госпитализации и выписки или летального исхода. Среди пациентов, включенных в событийный анализ, ТГВ был выявлен у 361 ребенка (285 – аТГВ и 73 – сТГВ, в 3 случаях данные о клинической картине ТГВ отсутствовали).

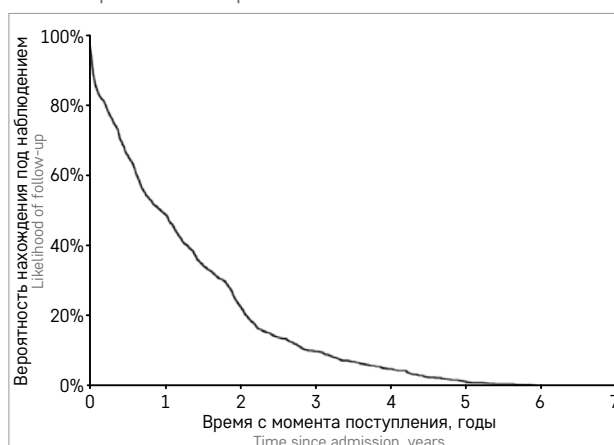
Максимальное время наблюдения пациентов составило 5 лет. Медиана времени наблюдения составила 332,15 дней (95% доверительный интервал (ДИ) 295,65–379,60). Данные по времени наблюдения пациентов представлены на *рисунке 1*.

Большинство случаев ТГВ у пациентов с гемобластозами и синдромами костномозговой недостаточности выявлялось в первый год лечения основного заболевания. Так, к этому сроку риск ТГВ составил 27,1% (95% ДИ 24,6–29,9), причем в этот период они обнаруживались неравномерно. К моменту начала лечения около 3,5% всех пациентов уже имели ТГВ, в то время как за последующие 3 мес это количество увеличилось вдвое, достигая значения 11,6% (95% ДИ 10,0–13,4). В дальнейшем в интервале от 3 по 6 мес лечения ТГВ выявлялись немного реже и к 6 мес терапии ТГВ был выявлен у 18,2% (95% ДИ 16,3–20,5) пациентов. В дальнейшем данный показатель нарастал более плавно и достиг 34,8% (95% ДИ 31,3–38,7) к 3 годам наблюдения (*рисунк 2*).

Тем не менее далеко не все эпизоды тромбозов были клинически значимыми, в большинстве случаев отмечено асимптоматическое течение ( $p < 0,001$ ). К 1 году наблюдения КВР аТГВ составила 22,6% (95% ДИ 20,2–25,3), а сТГВ – 5,6% (95% ДИ 4,4–7,1),

**Рисунок 1**  
Время наблюдения всех пациентов

**Figure 1**  
Follow-up time for all patients



к 3 годам – 28,9% (95% ДИ 25,7–32,5) и 8,2% (95% ДИ 5,8–11,5) соответственно. Различия в выявляемости сТГВ и аТГВ представлены на *рисунке 3*.

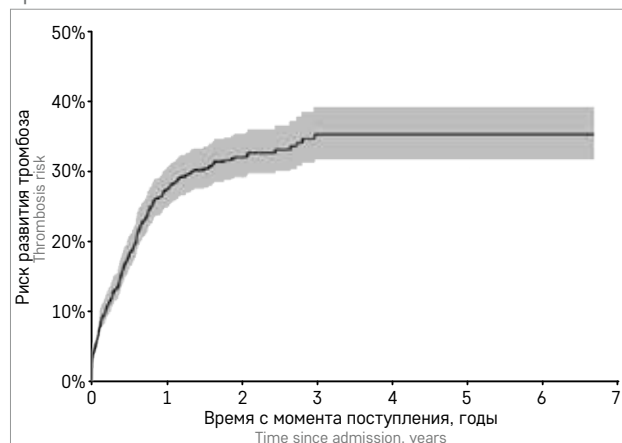
При более детальном анализе выявлено, что хотя подавляющее большинство сТГВ и аТГВ были зарегистрированы на первом году лечения основного заболевания, однако относительное число сТГВ за первые 3 мес наблюдения было выше, чем количество аТГВ (3,4%; 95% ДИ 2,6–4,5 против 8,3%; 95% ДИ 7,0–9,8;  $p < 0,001$ ). За последующие 3 мес рост количества сТГВ немного уменьшился и составил 2,4% (КВР – 4,8%; 95% ДИ 3,7–6,1), тогда как в случае аТГВ выявляемость оставалась высокой вплоть до 1 года лечения. Кроме того, важным клиническим аспектом является тот факт, что часть из аТГВ и сТГВ встречались уже в дебюте основного заболевания еще до начала его лечения, тем не менее число таких пациентов с сТГВ значительно ниже, чем с аТГВ.

**Рисунок 2**

КВР ТГВ у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения

**Figure 2**

Cumulative incidence rate (CIR) of deep venous thrombosis (DVT) in children with hemoblastoses and bone marrow aplasia

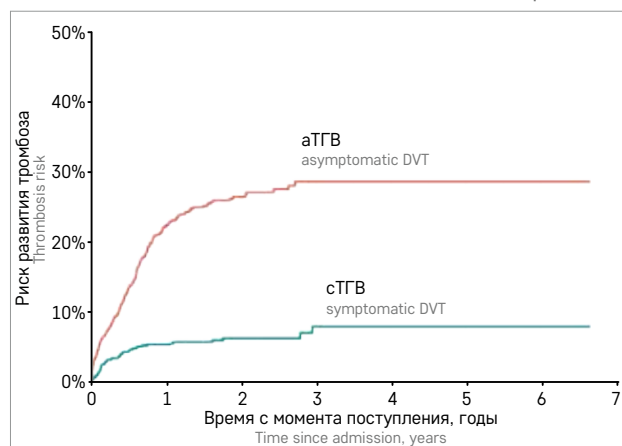


**Рисунок 3**

Сравнение КВР сТГВ и аТГВ у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения

**Figure 3**

A comparison of symptomatic and asymptomatic DVT CIRs in children with hemoblastoses and bone marrow aplasia



## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ранее при проведении предварительного частотного анализа нами было установлено, что ТГВ может быть выявлен у 21,87% детей, получающих стационарное лечение по поводу гемобластозов и аплазий кроветворения [12]. Текущий анализ дополняет и конкретизирует полученные ранее данные, так как использует методику оценки КВР ТГВ у пациентов в зависимости от времени. Действительно, исходя из полученных нами результатов, к 3-му году наблюдения вероятность выявить ТГВ составляет 34,8% (95% ДИ 31,3–38,7). Большинство случаев ТГВ носят асимптоматический или инцидентальный характер, что не противоречит результатам, полученным в когортах взрослых пациентов [8, 16] и детей с ОЛЛ [17–19]. При этом выявляемость ТГВ (аТГВ и сТГВ) в когорте пациентов, госпитализированных для лечения гемобластозов и аплазий кроветворения, более чем в 500 раз превышает значения, полученные в общепедиатрической популяции [6, 20], и выше, чем у детей, госпитализированных для лечения других заболеваний [2, 6]. Безусловно, столь значимая выявляемость ТГВ требует более детального анализа с оценкой групп риска по развитию данных эпизодов. При этом, если сТГВ имеют явную клиническую картину, то роль аТГВ требует уточнения, что подтверждается и анализом различий кривых КВР: в отличие от сТГВ, большинство которых наблюдается в первые 6 мес от начала лечения заболевания, выявляемость аТГВ продолжает нарастать в соответствии со временем наблюдения пациентов. По-видимому, такую динамику выявляемости аТГВ можно объяснить рутинным ультразвуковым мониторингом, который был принят в нашем Центре. Действительно, нельзя исключить, что подавляющее большинство неокклюзирующих аТГВ, особенно тех, которые встречаются на поздних сроках наблюдения, можно связать с феноменом развития так называемых тромботических наложений (ТН) на ЦВК, которые окружают конец катетера в виде рукава или чехла, однако не вовлекают сосудистую стенку. По-видимому, образование ТН провоцируется травматизацией сосудистого эндотелия. Наиболее часто фибриновые наложения образуются в месте венепункции и далее растут в направлении кончика катетера, но иногда ТН могут первично возникать и на конце ЦВК, в случае, если он контактирует с венозной стенкой. ТН могут быть обнаружены уже в первые 24 ч после постановки ЦВК, их рост вдоль катетера продолжается в течение 3–7 дней [21]. Ранее нами было убедительно продемонстрировано, что ТН являются фактором риска последующего выявления ТГВ у детей [13]. Однако создается впечатление, что появление ТН и изменение их размеров происходит независимо от проводимой антикоагулянтной терапии. Эти результаты вполне согласуются с данными о наличии в структуре наложений

на ЦВК миоцитов и коллагеновых волокон, не чувствительных к действию антикоагулянтов [22–24]. Интересно, что часть пациентов на момент лечения уже имели признаки атГВ, что, наиболее вероятно, можно объяснить предлежностью, в том числе с использованием систем центрального венозного доступа, являющихся одним из ведущих факторов риска развития ТГВ у детей. Отсутствие разделения пациентов на ранее получавших лечение и первичных является одним из наиболее существенных ограничений текущего исследования и требует дальнейшего анализа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа достоверно показано, что ТГВ являются частой находкой у детей, получающих стационарное лечение по поводу гемобластозов и аплазий кроветворения, что диктует необ-

ходимость проведения дальнейших исследований, направленных на оценку факторов риска и эффективности терапии и профилактики данного осложнения. При этом большинство из выявленных ТГВ имеют асимптоматический характер и могут выявляться в течение всего периода наблюдения пациентов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Zharkov P.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

**Voronin K.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

**Evstratov D.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

**Fedorova D.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

**Pshonkin A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

**Rumyantsev A.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

**Novichkova G.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>

## Литература

1. SEER Report: Childhood Cancer by the ICCC, CSR 1975–2015.
2. O'Brien S.H., Klima J., Termuhlen A.M., Kelleher K.J. Venous thromboembolism in adolescent and young adult oncology inpatients in US children's hospitals, 2001 to 2008. *J Pediatr* 2011; 159: 133–7.
3. Nowak-Göttl U., von Kries R., Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76 (3): F163–7.
4. Van Ommen C.H., Heijboer H., Büller H.R., Hirasing R.A., Heijmans H.S.A., Peters M. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139: 676–81.
5. Andrew M., David M., Adams M., Ali K., Anderson R., Barnard D., et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251–7.
6. 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: 1001–8.
7. Kenet G., Limperger V., Shneyder M., Nowak-Göttl U. Risk factors for symptomatic venous and arterial thromboembolism in newborns, children and adolescents – What did we learn within the last 20 years? *Blood Cells Mol Dis* 2017; 67: 18–22.
8. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 3–14.
9. Nadir Y., Brenner B. Cancer and Thrombosis – New Insights. *Rambam Maimonides Med J* 2018; 9: e0033.
10. Жарков П.А., Шифрин Ю.А., Новичкова Г.А. Эффективность антитромботической терапии тромбозов глубоких вен у детей с заболеваниями крови. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019; 18 (1): 34–43.
11. Жарков П.А., Грачева М.А., Ройтман Е.В., Феоктистова Е.В., Изотова О.Ю., Пшонкин А.В. и др. Распространенность тромбозов глубоких вен у детей с онкогематологической патологией. Тромбоз, гемостаз и реология 2015; 3: 29–34.
12. 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: 20–30.
13. 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: 20–6.
14. Евстратов Д.А., Жарков П.А., Пшонкин А.В., Абугова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю., Ершов Н.М. и др. Венозные тромбозы у детей и подростков с лимфомой Ходжкина. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018; 97: 30–6.
15. Жарков П.А., Ершов Н.М., Пшонкин А.В. Эффективность и безопасность применения низкомолекулярных гепаринов у детей с тромбозами правого предсердия. Тромбоз, гемостаз и реология 2018; 3: 61–5.
16. Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C., Falanga A., Khorana A.A. A Validated Risk Score for Venous Thromboembolism Is Predictive of Cancer Progression and Mortality. *Oncologist* 2016; 21: 861–7.
17. Athale U.H., Chan A.K.C. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 416–26.
18. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A., Storti S., Mariani G., de Gaetano G., et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006; 108: 2216–22.
19. Kekre N., Connors J.M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2019; 33: 24–32.
20. Monagle P., Adams M., Mahoney M., Barnard D., Bernstein M., Brisson L., et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000; 47: 763–6.
21. Crain M.R., Horton M.G., Mewissen M.W. Fibrin sheaths complicating central venous catheters. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 341–6.
22. Xiang D.Z., Verbeke E.K., Van Lommel A.T.L., Stas M., De Wever I. Composition and formation of the sleeve enveloping a central venous catheter. *J Vasc Surg* 1998; 28: 260–71.
23. Forauer A.R., Theoharis C.G.A., Dasika N.L. Jugular Vein Catheter Placement: Histologic Features and Development of Catheter-related (Fibrin) Sheaths in a Swine Model. *Radiology* 2006; 240: 427–34.
24. O'Farrell L., Griffith J.W., Lang C.M. Histologic development of the sheath that forms around long-term implanted central venous catheters. *J Parenter Enter Nutr* 1996; 20: 156–8.