

ПРОБЛЕМЫ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ

П.В. Свирин



Тромбозы у детей

- Тромбоз – патологическое состояние, связанное с нарушением кровотока и ишемией органа вследствие закрытия тромбом просвета сосуда.
- Тромбоэмболия – обтурация артериального сосуда тромбом, образовавшимся в более высоко лежащих отделах кровеносной системы и попавшим в сосуд с током крови.
- Частота тромбозов у детей первых 6 месяцев жизни 5 : 100.000 новорожденных.
- Частота тромбозов у детей старше 6 месяцев 0,7 – 1,9 : 100.000 в год.
- Патогенез практически всегда комплексный (имеется несколько факторов патологического тромбообразования).

Артериальные и внутрисердечные тромбы

- Артериальные и внутрисердечные тромбы состоят преимущественно из тромбоцитов – белые тромбы.
- Чаще – пристеночные.
- Основные факторы патогенеза: врожденная или приобретенная аномалия сосудистой стенки (ангиоматозные образования, другие врожденные нарушения развития сосудов, инфекционное поражение эндотелия) и патологическая активация тромбоцитов, в том числе иатрогенные состояния.

Венозные тромбы

- Венозные тромбы включают в себя значительное количество эритроцитов и большее количество фибрина – красные тромбы.
- Часто полностью закрывают просвет сосуда.
- Основной механизм образования венозного тромба связан с повышением свертываемости крови и стазом. В детском возрасте ведущее значение имеет катетеризация вен.

ТРОМБОЗЫ У ДЕТЕЙ

- **Частота тромбозов у детей первых 6 месяцев жизни 5 : 100.000 новорожденных.**
(Nowak-Gottl U, von Kries R at all. 1997)
- **Частота венозных тромбозов у детей после года, в целом 0,7 – 1,9 : 100.000 в год; из них до 30% асимптоматических.**
(Andrew M, David M. 1994, van Ommen CH, Heijboer H. 2001)
- **Частота ишемических инсультов у новорождённых 2 – 4 : 10.000** (Lynch JK, Nelson KB. 2001, Raju TN. 2008)

ТРОМБОЗЫ У ДЕТЕЙ

- **Частота инсультов у детей - от 2,5 до 13 на 100.000, из них около 70% - ишемических (Chung B, Wong V. 2004)**
- **Частота артериальных экстрацеребральных тромбозов плохо изучена. Ориентировочно 1,0 – 1,5 : 1.000.000 в год (Balci YI, Unal S, at all. 2008)**
- **Риск рецидива составляет от 3% до 8%. При идеопатических тромбозах достигает 21% (Guy Young, Manuela Albisetti at all. 2009)**

ТРОМБОЗЫ У ДЕТЕЙ

- **Частота инсультов у детей - от 2,5 до 13 на 100.000, из них около 70% - ишемических** (Chung B, Wong V. 2004)
- **Частота артериальных экстрацеребральных тромбозов плохо изучена. Ориентировочно 1,0 – 1,5 : 1.000.000 в год** (Balci YI, Unal S, at all. 2008)
- **Риск рецидива составляет от 3% до 8%. При идеопатических тромбозах достигает 21%** (Guy Young, Manuela Albisetti at all. 2009)

ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ

Почти всегда комплексный

Эпизоды тромбозов у детей предположительно возникают вследствие сочетанного воздействия наследственных и приобретенных факторов:

1. Факторы тромбофилии (врожденное (наследственное) или приобретенное состояние длительно, возможно на протяжении всей жизни предрасполагающее к патологическому тромбообразованию).
2. Фоновое состояние + Пусковой фактор (острое тромботическое состояние)

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ АНТИТРОМБИНА III

- **Распространенность наследственных форм достигает 2 - 20 : 10.000** (Rosenberg RD.1975; Odegard OR, Abildgaard U. 1978; Patnaik MM, Moll S. 2008)
- **Частота у детей с тромбозами от 1,4% до 12,5%** (deVeber G, Monagle P. 1998; Tousovská K, Dulícek P. 2000; Miljic P, Rolovic Z. 1999),
- **По нашим данным, при тромбозах , не связанных с катетеризацией – 16,7%**

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ПРОТЕИНА С

- ▣ **Ожидаемая распространённость: 1 : 16.000**
– **1 : 32.000** (Horellow MH., Conrad J, at all. 1984).
- ▣ **Частота у детей с тромбозами 5,4% - 13,9%**
(Nowak-Göttl U, Debus O. 1997; Miljic P, Rolovic Z. 1999;
Bonduel M, Sciuccati G. 1999)

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ПРОТЕИНА S

- **Распространённость в популяции не менее 5:100.000** (www.isth.org - данные международного регистра мутаций у лиц с дефицитом прот S)
- **Частота у детей с тромбозами 1,0 - 3.0% - 14.3%** (Koster T, Rosendaal FR. At all. 1995; Srur E, Vargas C. at all. 2004; Hiwood S, Liedner R, at all. 2005)

Приобретённый дефицит естественных антикоагулянтов: антитромбина III, протеина С, протеина S:

Причины:

- Инфекция:
 - менингококкцемия
 - сепсис различной этиологии
 - ВИЧ
- Поражение печени
- Дефицит витамина К
- Приём непрямых антикоагулянтов
- Ингибитор
- Онкологические заболевания
- Системные заболевания
- Неспецифический язвенный колит

ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ

Фактор V R506Q G>A (Лейден)

- Повышена устойчивость ф.V к инактивации протеином С. Обуславливает повышенную резистентность к активированному протеину С
- Распространённость в популяции от <1% в Азии и Африке до 8% (0,1% гомозигот) в Западноевропейской популяции (Dahlback B. 1995; Rees D, Cox M., at all. 1995; Simioni P, Sanson BJ., at all. 1999)
- Риск тромбоза у гетерозигот в 5 – 10 раз выше, у гомозигот – в 80 раз выше (Rosendaal FR. 1999)

ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ

Полиморфизм гена протромбина - (G20210A)

- Значимо повышена концентрация протромбина (тест генерации тромбина) в плазме
- Распространённость в популяции от 2% до 5% (Cumming AM, Keeney S, et al. 1997)
- Риск тромбоза повышается в 2 – 6 раз (Rosendaal FR. 1999; Martinelli I, Taioli E, et al. 1999.)

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ

оказывает протромботическое и проатеросклеротическое воздействие

□ У детей генетически обусловлена:

- Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы
- Полиморфизмы гена метионин-синтазы редуктазы
- Полиморфизмы гена метионин-синтазы
- Др.

□ Реже возникает вследствие:

- Приёма метатрексата
- Дефицита фолатов
- Дефицита витаминов В6, В12

ДРУГИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ ТРОМБОФИЛИИ

- Полиморфизмы тромбоцитарных рецепторов
- Другие полиморфизмы (изучаются)
- Дисфибриногенемии
- Гиперлиппротеинемия (а)
- Митохондриальная патология

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СОСУДОВ

- 80% венозных тромбозов у новорождённых и 50% венозных тромбозов у детей старше месяца связаны с применением внутрисосудистых катетеров (Monagle P, Michelson AD, et al. 2001)
- При применении катетеров в 5% случаев симптоматические тромбозы. Скрининг выявляет тромбозы до 50%! (Revel-Vilk S. 2006).
- По другим данным симптоматические тромбозы:
 - 2,2% центральных вен у тяжелобольных детей от 1 мес. до 18 лет (Karapinar B, Cura A. 2007)
 - 1,2% – 13% детей с онкогематологическими заболеваниями (Boersma RS, Jie KS, et al. 2008)

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СОСУДОВ

- Частота возрастает при установке катетера в бедренной вене. Риск тем выше, чем дольше катетер находится в вене. (Casado-Flores J, Barja J, et al. 2001)
- 15-летнее наблюдение 22 детей с тяжелой гемофилией, получавших профилактическую заместительную терапию с использованием катетеров показало, что частота тромбозов составила 1 на 7529 дней установки катетера. (Domm JA, Hudson MG, et al. 2003)
- Мы наблюдали 2 эпизода тромбоза при использовании подключичного катетера у детей с ингибиторной формой гемофилии при лечении массивных гематом

СЕПСИС

Наиболее опасен грамм-отрицательный, в том числе менингококковый сепсис

□ Бак. эндотоксины:

- активируют свёртывание через ф.XI (Minnema MC, Rajkrt M D, at all. 1998)
- повышают уровень tPA, комплекса плазмин/ α 2-антиплазмин (van Deventer SJH, Buller HR, at all 1990)
- активируют ф.X, возможно через ТФ-ф.VII (ten Cate JW, van der Pol T, at all. 1997)

□ Снижается содержание тромбомодулина на эндотелии, повышается в плазме; снижается концентрация антигена протеинов C, S, антитромбина (Faust SN, Levin M, at all. 2001)

□ Повышается содержание тканевого фактора и PAI-1 (Green J, Doughty L, at all. 2002).

ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ

- Ветряная оспа, герпес зостер приводят к транзиторной выработке ингибирующих антител к протеину S. Следствие - фульминантная пурпура и др. тромбозы (Levin M, Elev BS at all. 1995)
- Неспецифическая инфекция может приводить к развитию ингибитора к протеину S (Levin M, Elev BS at all. 1995)
- Менингит, вызываемый *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*; туберкулёз - ишемические инсульты (Takeoka M, Takahashi T. 2002)

ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ

- Синдром Лемьера – септический тромбофлебит внутренней яремной вены, вызванный *Fusobacterium* – следствие перенесённой ангины.
- Инфекционное поражение кожи, абсцессы, остеомиелит ведут к тромбозу глубоких вен, часто региональных.
- Инфекция ЛОР-органов ведет к тромбозу венозных синусов черепа

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Частота при ОЛЛ 1% - 36% (Pavne JH, Vora AJ. 2007)
- Причина тромбозов при ОЛЛ (Athale UN, Chan AK. 2003, Novak-Gettl U, Kenet J. 2009)
 - индуцированные аспарагиназой и стероидами
 - снижение активности антитромбина и плазминогена
 - повышение активности ф.VIII, ф. Виллебранда, PAI-1
 - применение венозных катетеров
 - генетические факторы

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Из 70 детей с саркомами 14,3% развили клинически значимый тромбоз, в 95% связанный с катетерами (Athale U, Cox S, et al. 2007).
- Из 75 детей с саркомами 12% развили клинически значимый тромбоз, в 95% связанный с катетерами (Athale U, Nagel K, et al. 2008).
- Онкологическое заболевание является независимым фактором риска тромбоза: повышение генерации тромбина при ОЛЛ (Athale UH, Chan AK. 2007)

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- Частота тромбозов при НС до 28% (Cilak A, Emre S, et al. 2000)
- Чаще при вторичных формах (Abella E. 1994)
- Артериальные и венозные тромбозы различной локализации (Andrew M, Brooker LA. 1996)
- Чаще всего развиваются в течение первых 3 месяцев после диагностики (Andrew M, Montgomery RR. 1995)
- Патогенез: повышение уровня фибриногена и потеря с мочой мелких белков, особенно антитромбина III, гемоконцентрация, повышение вязкости крови (Andrew M, Brooker LA. 1996; Schnaper HW. 2001).

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

- Аутоиммунные заболевания (СКВ, антифосфолипидный синдром, болезнь Бехчета и др.)
- Сахарный диабет,
- ВИЧ
- Врожденные пороки развития сердца и сосудов
- Заболевания печени,
- Гемолитические анемии (талассемия, серповидно-клеточная анемия)
- Повышение вязкости крови (полицитемия, потеря жидкости)
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- Операция или травма,

ФАКТОРЫ РЕЦИДИВА ТРОМБОЗА У ДЕТЕЙ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ ЦНС (МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) (Kennet G, Kirkham F, at all. 2007)

- наблюдали 396 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, в среднем 5,3 года.
- 250 (65%) получали НФГ или НМГ; 165 (43%) в дальнейшем длительно получали НМГ или варфарин
- 12 (3%) погибли в острой фазе
- 22 (6%) имели рецидивы тромбоза различной локализации в течение 6 мес. после первого эпизода

ФАКТОРЫ РЕЦИДИВА ТРОМБОЗА У ДЕТЕЙ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ ЦНС (МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) (Kennet G, Kirkham F, at all. 2007)

Рецидивы не были связаны с текущими заболеваниями и возникали у детей с первым эпизодом в возрасте старше 2 лет

Рецидивы были связаны:

- отсутствие терапии антикоагулянтами
- возраст развития первого эпизода старше 2 лет
- персистирующая венозная окклюзия
- полиморфизм гена протромбина G20210A

РИСК РЕЦИДИВОВ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ С НЕСКОЛЬКИМИ ПРОТРОМОТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ (Nowak-Gettl U, Junker R, et al. 2001)

- наблюдали 301 реб. от 0 до 18 лет, в среднем 6 лет со спонтанными венозными тромбозами
- катамнез, в среднем, 7 лет (от 6 мес, до 15 лет) после прекращения приёма антикоагулянтов
- рецидивы у 21,3%
- период от окончания терапии антикоагулянтами до рецидива - от 7 нед. до 15 лет, в среднем 3,5 года
- период до рецидива был достоверно короче у детей с несколькими генетическими факторами риска

Диагностика

- Клиническая диагностика: клиническая картина и (или) факторы риска
- Топическая диагностика (инструментальная):
УЗДГ, КТ, МРТ, ангиография
- Лабораторная: Д-димеры

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

(A. VELDMAN at all. 2008)

признаки	конечности	кишечник	почки	Аорта, НПВ, ВПВ	ЦНС	легкие
ранние – артер.	<ul style="list-style-type: none"> •бледность •похолодание •снижение – или отсутствие пульса •снижение давления (локально) 	<ul style="list-style-type: none"> •непереносим. пищи •желчь в желудке •кровь в стуле •пневматизация кишечной стенки 	<ul style="list-style-type: none"> •гипертония 	<ul style="list-style-type: none"> •повышение давления на руках, по сравнению с ногами 	<ul style="list-style-type: none"> •летаргия •судороги 	<ul style="list-style-type: none"> •перегрузка правых отделов сердца •снижение сатурации кислорода •вентиляцион.\п ерфузион. несоответ.
ранние – венозн.	<ul style="list-style-type: none"> •отек •боль •цианоз •гиперемия 	<ul style="list-style-type: none"> •нарушение печеночной функции •спленомегал. 	<ul style="list-style-type: none"> •гематурия •Протеинур. •увеличение размеров 	<ul style="list-style-type: none"> •гематурия •отек нижних конечностей •отек лица и шеи •пальпация обеих почек •респираторн. дистресс 	<ul style="list-style-type: none"> •летаргия •судороги 	
поздние	<ul style="list-style-type: none"> •венозные коллатерали •задержка роста конечности •посттромботическая болезнь 	<ul style="list-style-type: none"> •синдром портальной гипертензии •желудочно-пищеводные кровотечения •атрофия печени •спленомегалия 	<ul style="list-style-type: none"> •нарушение артериальн. давления 	<ul style="list-style-type: none"> •боли в ногах и животе •варикозное расширение вен •посттромботическая болезнь 	<ul style="list-style-type: none"> •нарушение нервно-психического развития •когнитивные нарушения •парезы 	<ul style="list-style-type: none"> •гипертрофия правых отделов сердца

ДИАГНОСТИКА (Roy et al 2002).

- Типичная клиническая картина
- УЗДГ - наиболее доступная, безопасная, часто используемая методика, расхождениа интерпретации до 90%!
- Ангиография – «золотой стандарт»
- МРТ, КТ-ангиография
 - Диагностика церебральных тромбозов
 - ТЭЛА

ТЕРАПИЯ

(Paul Monagle, Elizabeth Chalmers, Anthony Chan, Gabrielle deVeber, Fenella Kirkham, Patricia Massicotte and Alan D. Michelson 2008)

При назначении антикоагулянтов прогноз лучше:

- Смертность ниже
- Резидуальные изменения меньше
- Время восстановления короче

Принципы:

- Максимально раннее начало
- Применение наиболее эффективных схем и доз
- Достаточная длительность
- Лабораторный и клинический контроль

ТЕРАПИЯ

- Максимально раннее начало
- Применение наиболее эффективных препаратов и доз
- Достаточная длительность лечения
- Инструментальный контроль
- Лабораторный контроль
- Заместительная терапия: СЗП, АТIII, протеин С

Тромбозы могут непосредственно угрожать жизни или органу и могут не нести непосредственной угрозы.

Угрожающие тромбозы:

- Любые артериальные
- Системы верхней поллой вены, в том числе внутричерепных синусов
- Нижней поллой вены, обеих почечных вен, печеночных вен
- Портальные

Не несущие непосредственной угрозы

- Периферические вены
- Вены конечностей



ОСНОВАНИЯ ДЛЯ НАЧАЛА ТЕРАПИИ

□ При угрожающих тромбозах:

- Клинические проявления и отсутствие противопоказаний
- Клинические проявления, инструментальные данные и отсутствие абсолютных противопоказаний

□ При неугрожающих тромбозах

- Клинические проявления, данные инструментального обследования и отсутствие противопоказаний
- Данные инструментального обследования и отсутствие противопоказаний

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ТЕРАПИИ

□ Гепарины: НФГ или НМГ

□ Тромболитики:

- актилизе (альтеплаза)
- урокиназа

□ Хирургическое лечение

□ Заместительная терапия:

- антитромбин III
- протеин С
- СЗП

□ Непрямые антикоагулянты

ТРОМБОЗЫ ГЛУБОКИХ ВЕН

- Терапия антикоагулянтами обязательна (1В)
- Начало – как можно раньше
- Препараты на старте: НФГ, НМГ (1В)
- Непрямые антикоагулянты возможно начать с 1 дня на фоне гепаринов, самостоятельно с 5 – 6 дня (1В)
- При угрозе жизни возможна тромбектомия с последующей терапией антикоагулянтами (2С)
- Возможно применение тромболитической терапии с последующей терапией антикоагулянтами (2С)

Венозные тромбозы у новорождённых

- Обязательна терапия антикоагулянтами (2С)
- Срок начала – немедленно после диагностики (2С)
- При наличии центральных катетеров – желательно удалить не позднее чем через 3 - 5 дней (2С)
- Базовые препараты: НФГ, НМГ (2С)
- Дополнительные препараты: антитромбин (30 – 50 – 100 МЕ/кг, сепротин 30 – 50 МЕ/кг, СЗП 15 – 30 мл/кг в сут) (2С)
- Длительность терапии: 6 нед – 3 мес (2С)
- Тромболитическая терапия только при опасных для жизни или органов тромбозах (1В)

Тромбозы глубоких вен

□ Угроза ТЭЛА

При противопоказаниях к использованию антикоагулянтов

□ Вес > 10 кг – возможна установка снимаемого кавафилтра (2С):

- Начать терапию антикоагулянтами как можно быстрее
- Убрать фильтр как можно раньше после начала терапии антикоагулянтами, при отсутствии тромбов в корзине

□ Перевязка вен (2С)

(с разрешения проф. Н.И. Воробьевой Северный филиал ГНЦ МЗ РФ)



ФУЛЬМИНАНТНАЯ ПУРПУРА

- Возникает вследствие значительного снижения активности прот С, S (гомозиготное состояние)
- Развивается в первые часы после рождения, быстро прогрессирует.
- Геморрагический некроз кожи, ишемические поражение ЦНС и глаз.
- Вторично возникает в связи с приобретённым снижением активности прот С, S:
 - инфекции, в т. ч. менингококкцемия
 - приём непрямыx антикоагулянтoв

ФУЛЬМИНАНТНАЯ ПУРПУРА

□ Немедленно:

- СЗП 10 – 20 мл/кг;
- препараты протеина С каждые 6 – 12 час.
- препараты антитромбина III 1 раз в 1 – 3 дня

□ Длительно:

- НМГ
- непрямые антикоагулянты (МНО 2,5 – 4,5) – риск рецидивов при МНО менее 2,5

ТРОМБОЗ ЧЕРЕПНЫХ ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ

- Частота 0,6 : 100.000 в год, > 40% у новорождённых
- Смертность у новорождённых – 7%
- Смертность у детей старше года – 9% – 29%
- Резидуальные неврологические проявления – до 50%:
 - ВЧГ
- Причины:
 - Травма
 - Инфекция

ТРОМБОЗ ЧЕРЕПНЫХ ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ

- Терапия антикоагулянтами обязательна:
 - НМГ
 - НФГ
- Длительность 3 – 6 мес, при необходимости больше
- Шунтирование для устранения ВЧГ

ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫМ ГЕПАРИНОМ

(Michelson et al 1995).

- Начальная доза 75 ед/кг в течение 10 мин.
- Начальная поддерживающая доза (непрерывная в/в инфузия):
 - дети до года 28 ед/кг в час
 - дети старше года 20 ед/кг в час
- Требуемое АЧТВ 60 – 85 сек
- Контроль АЧТВ:
 - через 4 часа после начала введения поддерживающей дозы,
 - через 4 часа после каждого изменения дозы
 - ежедневно при стабильном лечении

ВОЗРАСТНЫЕ ДОЗЫ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

Препарат и возраст	Начальная лечебная доза (подкожно)	Начальная проф. доза (подкожно)
Ревипарин (Кливарин)		
< 5 кг	150 ед/кг каждые 12 часов	50 ед/кг каждые 12 часов
> 5 кг	100 ед/кг каждые 12 часов	30 ед/кг каждые 12 часов
Эноксапарин* (Клексан)		
< 2 мес	1,5 мг/кг каждые 12 часов	0,75 мг/кг каждые 12 часов
> 2 мес	1,0 мг/кг каждые 12 часов	0,5 мг/кг каждые 12 часов
Далтепарин** (Фрагмин)	129 ± 43 мг/кг каждые 24 часа	92 ± 52 мг/кг каждые 24 часа
Тинзапарин (Иннохеп)		
< 2 мес	275 ед/кг каждые 24 часа	нд
2 – 12 мес	250 ед/кг каждые 24 часа	нд
1 – 5 лет	240 ед/кг каждые 24 часа	нд
5 – 10 лет	200 ед/кг каждые 24 часа	нд
10 – 16 лет	175 ед/кг каждые 24 часа	нд

* содержит 110 анти – ф.Ха ед/мг

** содержит 100 анти – ф.Ха ед/мг

КОНТРОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ ГЕПАРИНАМИ (MONAGLE P, CHALMERS E, AT ALL. 2008)

- Базируется на определении анти-ф.Ха активности (анализ проводится через 4 – 6 часов после п/к введения НМГ)
- Терапевтические значения у детей не определены
- Данные экстраполированные из терапевтической практики:
 - лечебный уровень 0,5 – 1,0 ед/мл (по некоторым данным от 0,3 до 0,7)
 - проф. уровень 0,1 – 0,3 ед/мл

Тромболитическая терапия

- Более эффективна при артериальных тромбозах
- Существует высокий (до 40 – 50%) риск значимых геморрагических осложнений
- Риск осложнений пропорционален эффективности

Тромболитическая терапия

- Урокиназа
- Рекомбинантный человеческий тканевой активатор плазминогена (Актелизе, Альтеплазе)
- Остальные тромболитики (стрептокиназа, и др) либо противопоказаны, либо эффективность и безопасность не исследованы

Тромболитическая терапия

Противопоказания

Абсолютные	10 дней после кровотечения или операции
	7 дней после тяжелой асфиксии
	3 дня после инвазивных манипуляций
Относительные	48 часов после судорог
	Недоношенность < 32 недель гестации
	Сепсис
	Небольшие кровотечения
	Тромбоцитопения или гипофибриногенемия

Показания:

Массивные тромбозы, опасные для жизни тромбозы, тромбозы повреждающие (жизненно важные) органы

Тромболитическая терапия

Дозировка препаратов

Препарат	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза	Контроль
Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена	0,1 – 0,2 мг/кг/10 мин	0,8 – 2,4 мг/кг/24 час	Фибринолитическая активность, количество тромбоцитов, D-димеры
Нефракционированный гепарин	Не показан	5 – 10 ед/кг/час	АЧТВ

ЭКСТРАЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ТРОМБОЗЫ

Как лечить?

- Тромболизис...
- Тромбектомия...
- Длительная терапия антикоагулянтами на следующем этапе...

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ

- Обследование пациента для выявления факторов тромбообразования
- Оценка степени риска
- Решение вопроса о длительности и препаратах для профилактики рецидивов:
 - Непрямые антикоагулянты?
 - Прямые антикоагулянты?
 - Дезагреганты?

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ

- АФС – постоянно препаратами АВК (МНО 2 – 3)
- Дефицит протеина С, S, антитромбина III с уровнем активности менее 50% и развитием идеопатических, либо рецидивирующих тромбозов
 - постоянно препараты АВК (МНО 2,5 – 3,5),
 - заместительная терапия протеин С, антитромбин III, СЗП при повышении Д-димеров более 1000 или рецидивах тромбозов на фоне целевой гипокоагуляции
 - Контроль – Д-димеры, МНО, активность антитромбина, протеина С и S
- Повторный идеопатический тромбоз – постоянно препараты АВК (МНО 2 – 3)

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ

- Первично перенесенный ишемический инсульт у детей после периода новорожденности – препараты ацетилсалициловой кислоты (1 – 5 мг/кг в сут) – до 3х лет при отсутствии значимых протромботических факторов
- Повторный ишемический инсульт или первично перенесенный ишемический инсульт при наличии гемодинамически значимой аномалии развития сосудов – препараты ацетилсалициловой кислоты (1 – 5 мг/кг в сут) длительно
- Тяжелые травмы, операции на сосудах, ортопедические операции, установка венозного катетера, длительный постельный режим – гепарины на период воздействия неблагоприятного фактора

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ (спорные показания)

- Сохраняющееся после перенесенного тромбоза гемодинамически значимое сужение сосуда – препараты АВК (МНО 2 – 3)
- Перенесенный тромбоз с выявленным снижением активности антикоагулянтов в диапазоне 50 – 70%
- Умеренное повышение титра АФА у грудных детей, перенесших тромбоз в неонатальном периоде
- Перенесенный венозный тромбоз сосудов ног у пациентов с нижней параплегией
- Неонатальные инсульты

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

- Поздняя диагностика
- Неадекватная терапевтическая тактика
- Отсутствие противорецидивной профилактики

ТРОМБОЗЫ ГЛУБОКИХ ВЕН



ТРОМБОЗЫ ГЛУБОКИХ ВЕН

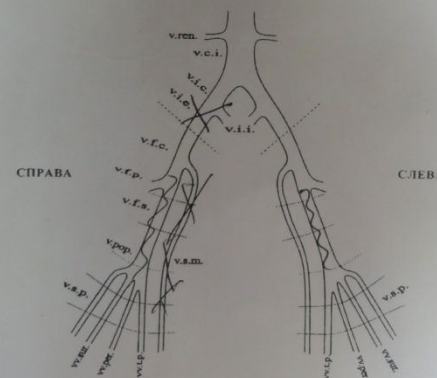


УЗИ и ДУПЛЕКСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И МАЛОГО ТАЗА


Ф.И.О. Барышников Валентин Возраст 10 лет дата 17.01.2011

Артериальный кровоток по магистральному типу, не изменен.
Глубокая венозная система: на бедре с обех сторон с признаками реканализации.
VSM – справа не визуализируется, слева равномерно расширена на всем протяжении, состоятельная; VSP – состоятельные.
Остиальный клапан слева состоятельный.
Перфорантная система: Коккетта слева расширен, состоятельный.
Подкожно-жировой слой: с множественными расширенными венозными притоками передней брюшной стенки, бассейнов VSM.
Структура мышц: не изменена.
Лузлы не увеличены.

Подвздошные сосуды: справа наружная подвздошная вена окклюзирована, слева – без особенностей.



*В сравнении с обследованием от 03.10. -
- положительная динамика.*

Врач  Исаева М.В.

ЗАЧЕМ ОБСЛЕДОВАТЬ НА ТРОМБОФИЛИЮ?

- Выбор терапевтической стратегии в остром периоде
- Необходимость и стратегия длительного профилактического лечения
- Выявление риска тромбоза у других членов семьи

КОГО ОБСЛЕДОВАТЬ?

(RAFFINI L. 2008)

Обязательно:

- Дети с клиническими тромбозами
- Дети из семей с клинически подтверждённой тромбофилией: тромбозы у близких родственников в молодом возрасте (до 50 – 60 лет)

Дискутабельно:

- Дети из семей с лабораторными признаками тромбофилии не подтверждёнными клинически

Не нужно:

- Асимптоматические тромбозы, связанные с катетерами: не рецидивируют (Mitchell LG, Andrew M, at all. 2003; Turebylu R, Salis R, at all. 2007)

ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ ПЕРЕНЕСШИХ ТРОМБОЗ

- Активность протеина С, S, антитромбина III, желательны: ТАФИ, ИПТФ, кофактор гепарина II, плазминоген
- АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, активность фVIII, фIX, ф Виллебранда
- Агрегация тромбоцитов с АДФ, адреналином, коллагеном и аггристином – нормальные и низкие концентрации реактива
- Антиген ф Виллебранда
- Волчаночный антикоагулянт, антитела к в-2-гликопротеину 1, антикардиолипиновые антитела, антитела к фосфолипидам
- Гомоцистеин, липопротеин (а), липидный обмен по показаниям
- Протромботические полиморфизмы: фактор V Лейден, протромбин G20210A, полиморфизмы генов метионинового обмена, другие полиморфизмы
- Резистентность к активированному протеину С

ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ НЕ ИМЕВШИХ ТРОМБОЗОВ

- Активность протеина С, S, антитромбина III
- АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, активность фVIII, фIX, ф Виллебранда
- Агрегация тромбоцитов с АДФ, адреналином, коллагеном и аггристином
- Гомоцистеин, липопротеин (а)
- Протромботические полиморфизмы: фактор V Лейден, протромбин G20210A, полиморфизмы генов метионинового обмена, другие полиморфизмы
- Резистентность к активированному протеину С

ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРΟЖДЁННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРОМБОЗ

□ Экстренно выполняют:

- анализ активности протеинов S, C, антитромбина III,
- АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, при необходимости активность прокоагулянтов
- антифосфолипидный синдром
- резистентность к активированному протеину C

□ В возрасте 6 месяцев:

- Повторно анализ активности протеинов C, S, антитромбина III, желательнo: ТАФИ, ИПТФ, кофактор гепарина II, плазминоген
- Повторно коагулограмма, агрегатограмма

□ В возрасте старше года:

- Протромботические полиморфизмы, гомоцистеин, липопротеин (a)

ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРΟЖДЁННЫХ, НЕ ИМЕВШИХ ТРОМБОЗА

□ Экстренно выполняют:

- анализ активности протеинов S, C, антитромбина III,

□ В возрасте 6 месяцев:

- Повторно анализ активности протеинов C, S, антитромбина III
- Коагулограмма, агрегатограмма

□ В возрасте старше года:

- Протромботические полиморфизмы, гомоцистеин, липопротеин (a)
- При необходимости повторить коагулограмму и активность протеинов C, S, антитромбина

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ

- Кого обследовать?
- Объем обследования?
- Кого и чем профилактировать?
- Когда и как профилактировать?

Предикторы развития тромбоза?

The background of the slide features several sets of concentric circles in a lighter shade of blue, resembling ripples on water. These circles are scattered across the lower half of the slide, with one set being particularly prominent in the bottom right corner.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

□ Показания?

- ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ ПРОТЕЗЫ
- Что еще:
 - Дефицит антикоагулянтов
 - Тяжелое соматическое состояние
 - Применение катетеров

□ Препараты:

- Антагонисты витамина К
- Аспирин и клопидогрель
- Другие?

□ Длительность?