

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 et al. 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 C. Обуславливает повышенную **резистентность к активированному протеину C**
- 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, Pajkrt 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 ведёт 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, et al. 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 •Протеинури. •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, расхождения 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 непрямыа антикоагулянтов

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

ЭКСТРАЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ТРОМБОЗЫ

Как лечить?

- Пристеночные – 3 – 5 дней НФГ или НМГ
- Угрожающие
 - Тромболизис...
 - Тромбектомия...
 - Антикоагулянты от 10 дней
- При наличии противопоказаний к тромболизису и невозможности хирургического лечения – НФГ или НМГ не менее 10 дней

Заместительная терапия при лечении острых тромбозов

- Показана при уровне менее 30 – 50%
- Антитромбин III
- Сепротин
- СЗП

Заместительная терапия при лечении острых тромбозов

- Антитромбин III: уровень не менее 80%
 - Разовая доза 30 – 100 МЕ/кг
 - Кратность зависит от потребления
 - Лабораторный контроль
- Протеин С:
 - 20 - 60 МЕ/кг разово,
 - Каждые 6 - 12 часов до купирования явлений тромбоза
 - Не использовать при сепсисе, дыхательных нарушениях, на фоне наркоза
- СЗП 10 – 15 мл/кг разово

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 > 5 кг	150 ед/кг каждые 12 часов 100 ед/кг каждые 12 часов	50 ед/кг каждые 12 часов 30 ед/кг каждые 12 часов
Эноксапарин* (Клексан) < 2 мес > 2 мес	1,5 мг/кг каждые 12 часов 1,0 мг/кг каждые 12 часов	0,75 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 2 – 12 мес 1 – 5 лет 5 – 10 лет 10 – 16 лет	275 ед/кг каждые 24 часа 250 ед/кг каждые 24 часа 240 ед/кг каждые 24 часа 200 ед/кг каждые 24 часа 175 ед/кг каждые 24 часа	нд нд нд нд 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

(Michelson et al 1995, 2001)

Препарат	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза	Контроль
Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (1)	0,1 – 0,2 мг/кг/10 мин	0,8 – 2,4 мг/кг/24 час	Фибрин. акт, тромбоциты, D-димеры, фибриноген, ТВ, ПВ, АЧТВ
Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (2)	нет	0,1 – 0,6 мг/кг час – 6 час	
Урокиназа	4400 ед/кг	4400 ед/кг час	
Нефракционированный гепарин	Не показан	5 – 10 ед/кг/час	АЧТВ
СЗП	10 – 15 мл/кг		

Непрямые антикоагулянты (Варфарин, Финилин и др.)

- Применяются для длительной профилактики рецидивов тромбозов (венозных)
- Вводятся на фоне применения гепарина. Гепарин отменяется после достижения терапевтического МНО
- Осторожно у детей первого года жизни и при снижении активности естественных антикоагулянтов

Рекомендованные дозы варфарина у детей:

препарат	1 день	2 день	с 3 дня	требуемое МНО
Варфарин	0,2 мг/кг	0,2 мг/кг	0,1– 0,3 мг/кг	2,0 – 3,0

Дезагреганты

- Применяются для длительной профилактики артериальных тромбозов
- Ацетил салициловая кислота (ТромбоАСС) – 1 – 3 – 5 мг/кг в сутки
- Клопидогрель противопоказан детям
- Применение совместно с антикоагулянтами значительно повышает риск тромбоза

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 (20 – 60 МЕ/кг), антитромбин III (до 80 - 100 МЕ/кг), 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



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, et al. 2003; Turebylu R, Salis R, et al. 2007)

ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ ПЕРЕНЕСШИХ ТРОМБОЗ

- Активность протеина C, S, антитромбина III, желательно: 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 C

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 (a)
- 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?

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

- Показания?
 - ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ ПРОТЕЗЫ
 - Что еще:
 - Дефицит антикоагулянтов
 - Тяжелое соматическое состояние
 - Применение катетеров
- Препараты:
 - Антагонисты витамина К
 - Аспирин и клопидогрель
 - Другие?
- Длительность?