

СОГЛАСОВАНО:  
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ  
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ  
МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН  
А.Г.РУМЯНЦЕВ

«06» *июль* 2014



УТВЕРЖДАЮ:  
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО  
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ  
ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ  
РОССИИ  
ПРОФЕССОР

«06» *июль* 2014



**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЗОВ  
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

**Организации-разработчики:**

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

**Коллектив авторов:**

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени  
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии  
иммунологии и клеточных технологий  
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия  
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

- Жарков Павел Александрович, кандидат медицинских наук, врач гематолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения России;
- Свирин Павел Вячеславович-заведующий отделением, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проходило на сайте НОДГО, рабочих совещаниях, съездах в 2012-2014гг

## **Тромбозы у детей**

### **Определение понятия венозного тромбоза и основные патофизиологические механизмы его развития. Факторы риска.**

Венозный тромбоз - прижизненное образование сгустков крови в просвете венозных сосудов и полостях правых отделов сердца. Выделяют три фактора, способствующие развитию тромбоза (классическая триада Вирхова): стаз крови, системный или локальный дисбаланс естественных про- и антикоагулянтов и дисфункция эндотелия. В большинстве случаев, венозный тромбоз у детей развивается на фоне того или иного патологического процесса и, реже, спонтанно, без явных причин.

### **Принципы диагностики венозных тромбозов у детей.**

Во многих случаях, симптоматический тромбоз той или иной локализации имеет характерную клиническую картину, тем не менее, не стоит забывать о диагностических трудностях, ассоциированных с детским возрастом, а также особенностях детского организма, не всегда позволяющих четко дифференцировать клинический диагноз. Объективным методом подтверждения венозного тромбоза является визуализация (Уровень 1А), в то время как лабораторные методы играют вспомогательную роль.

Для начала терапии симптоматического тромбоза необходимо, чтобы были соблюдены следующие условия:

1. Наличие характерной для тромбоза клинической картины.
2. Подтверждение факта тромбоза визуализационными методами.

В тех случаях, когда объективное подтверждение факта тромбоза невозможно или были получены неоднозначные визуализационные данные, необходимо опираться на клинический опыт, а также использовать вспомогательные данные лабораторного обследования, например, определение уровня D-димеров. В каждом отдельном случае необходимо тщательно взвесить все возможные риски от применения (кровотечение) или неприменения (угроза функции органа, рост тромба, эмболизация) антикоагулянтной терапии.

Для начала терапии асимптоматического тромбоза необходимо обязательное подтверждение наличия тромба визуализационными методами.

*Клинические проявления, позволяющие заподозрить диагноз венозного тромбоза у детей:*

- Отек или пастозность конечности, локально, на стороне стояния катетера.
- Болевой синдром в области предполагаемого тромбоза.
- Выраженность венозных коллатералей, особенно у детей с дефицитом подкожно-жировой клетчатки.
- Умеренная гипертермия конечности.
- Изменение окраски кожи.
- Общая симптоматика гемодинамических нарушений.

Клиника при тромбозе центральных венозных синусов у детей зависит от этиологии и топики пораженных синусов, часто преобладает общемозговая симптоматика: нарушение сознания, судороги, рвота, головная боль.

**Применение методов визуализации у детей с венозным тромбозом.**

Если наличие клинической картины венозного тромбоза у ребенка позволяет заподозрить диагноз, то методы визуализации позволяют подтвердить данное предположение, а также охарактеризовать его локализацию.

### Ультразвуковое исследование венозного русла с цветным доплеровским картированием.

Данный метод хорошо зарекомендовал себя у взрослых пациентов и является «золотым стандартом» в диагностике тромбозов дистальных вен конечностей.

*Безусловными плюсами УЗДГ являются:*

- неинвазивность;
- отсутствие рентгеновского излучения;
- отсутствие необходимости седации пациента;
- широкое распространение методики в ЛПУ;
- относительно низкая стоимость.

*Минусами данного метода являются:*

- низкая разрешающая способность;
- низкая специфичность;
- невозможность адекватной оценки кровотока в сосудах грудной полости, полости таза и головы.

Исходя из вышеперечисленного, мы рекомендуем применять ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) для выявления тромбоза крупных вен верхних и нижних конечностей, а также подмышечной, подключичной и внутренней яремной вен (Уровень 1В), в то время как данный метод может иметь ограниченные возможности при выявлении тромбоза центральных внутригрудных вен (Уровень 1В).

Учитывая относительно низкую разрешающую способность УЗДГ, лучше применять данный метод в целях визуализации тромбоза крупных сосудов (Уровень 1В), в том числе, ЦВК-ассоциированных (Уровень 1С). В случае наличия клинической картины характерной для тромбоза дистальных вен

конечностей и негативных результатах УЗДГ, мы рекомендуем повторить данное исследование (Уровень 1С).

### Магнитно-резонансная томография (МРТ).

Высокая разрешающая способность и возможность использования различных режимов сканирования, характерные для данного метода, безусловно, позволяют адекватно диагностировать венозный тромбоз в большинстве случаев.

Особого внимания заслуживает МР-венография (ангиография), которую можно применять при подозрении на тромбоз центральных вен (Уровень 1С), проксимальное распространение тромбоза бедренной вены (Уровень 2С), подозрении на тромбоз центральных венозных синусов или вен головного мозга (Уровень 1В), а также в тех случаях, когда есть противопоказания к введению йодсодержащего контраста или рентгеновскому излучению (Уровень 2С). В случае невозможности использования данного метода диагностики, возможно применение мультidetекторной компьютерно-томографической венографии (Уровень 1С).

### Рентгеновские методы.

Стандартная рентгенография для диагностики тромбозов практически не используется, за исключением скрининга тромбоземболии легочных артерий (ТЭЛА). Большого внимания заслуживает контрастная рентгеновская ангиография которая может применяться при невозможности проведения МР-ангиографии или КТ-ангиографии, а также в целях диагностики тромбоза кончика ЦВК (контрастная линеграфия). (Уровень 2С).

### Диагностика ТЭЛА.

На сегодняшний день исследований по особенностям диагностики ТЭЛА у детей не опубликовано, тем не менее, основываясь на опыте, полученном у взрослых пациентов, мы считаем, что, при наличии признаков сердечно-легочных нарушений и нормальной рентгенограмме, для первичной диагностики

предпочтительно применение изотопной радиографии, в ее отсутствие мы рекомендуем проведение КТ-ангиографии легких (Уровень 1B). В случае исключения ТЭЛА методом качественной КТ-ангиографии легких, применение других методов диагностики не требуется (Уровень 1B). В случае невозможности проведения подтверждающего исследования (КТ-ангиография, изотопная радиография) лечащему врачу необходимо опираться на данные доступных методов диагностики. Рекомендуется привлечение консультанта, имеющего опыт ведения взрослых пациентов с ТЭЛА.

### **Лабораторная диагностика**

В настоящее время нет убедительных данных, позволяющих применять лабораторные методы диагностики для оценки риска тромбоза, а также выявлять состояние гиперкоагуляции у детей.

Среди лабораторных методов оценки активации процессов свертывания крови особое распространение получило определение концентрации D-димеров. Являясь косвенным маркером фибринолиза, данный показатель принято использовать для качественной оценки распада тромба, особенно при тромболитической терапии у взрослых пациентов. Тем не менее, было убедительно показано, что тромбоз, особенно окклюзирующий, может протекать и без значимого повышения D-димеров. Повышение концентрации данного маркера в крови может наблюдаться и при состояниях, не связанных с тромбозом (беременность, наличие гематомы, послеоперационный период, наличие опухоли). Исходя из этих данных, мы не рекомендуем применять данный тест как единственный и облигатный маркер тромбоза (Уровень 2C). С другой стороны, отсутствие повышения концентрации D-димеров не может являться поводом для исключения факта тромбоза у ребенка (Уровень 2C).

Таким образом, оценка концентрации D-димера может носить дополняющий характер, например, в случаях, когда имеется клиническая картина венозного тромбоза, а по данным визуализации имеет место неспецифическая картина на основании которой нельзя исключить тромбоз.

## **Терапия венозных тромбозов у детей**

### **Подходы к терапии венозных тромбозов у детей**

Венозные тромбозэмболические эпизоды (ВТЭ) у детей достаточно редки, и не превышают 0,7 случаев на 100000 детского населения в год или 5,3 на 10000 обращений в лечебное учреждение. Тем не менее, у детей, страдающих онкогематологическими заболеваниями, имеющих пороки развития сердца или сосудов, глубоко недоношенных и т.п. число регистрируемых тромбозов гораздо выше. Часто тромбозы у детей приводят к инвалидизации и даже смерти, требуют незамедлительной диагностики и интенсивной терапии.

Использование антитромботических препаратов у детей и взрослых различается. Диагностика и лечение ТЭ определяется особенностями реакции организма ребенка: лабильностью системы гемостаза, склонностью к генерализации гемодинамических нарушений, спецификой фармакокинетики препаратов, ограниченными возможностями венозного доступа. Мониторинг антикоагулянтного потенциала препарата является затруднительным. Не доступны педиатрические дозировки официальных препаратов. Лечение тромбоза у детей целесообразно проводить гематологам, имеющим опыт ведения таких пациентов, если это невозможно, необходима консультативная поддержка специалиста, имеющего опыт ведения детей с тромбозом (Уровень 2С).

Привлечение специалистов другого профиля зависит от локализации тромба: детского невролога, при тромбозах ЦНС или при проведении дифференциальной диагностике с заболеваниями нервной системы; сосудистого хирурга при решении вопроса о хирургическом лечении тромбоза, оценке риска эмболизации; анестезиолога-реаниматолога, при жизнеугрожающем тромбозе, высоком риске кровотечения, решении вопроса о применении процедуры тромболиза; ревматолога (тромбозы при АФЛС); специалиста лучевой/ультразвуковой диагностики и др. Таким образом, во многих случаях, решение о начале лечения

венозного тромбоза у ребенка, его интенсивности и длительности должно приниматься коллегиально.

## **Применение гепаринов у детей.**

### Гепарин

Нефракционированный или стандартный гепарин (НФГ) остается наиболее широко распространенным антитромботическим препаратом, применяемым у пациентов детского возраста, около 15% пациентов детских больниц получают гепарин каждый день.

*Механизм действия:* Механизм действия гепарина обусловлен его способностью специфически связываться с антитромбином III, что резко повышает ингибирующее действие последнего по отношению к тромбину и другим протеазам, участвующим в процессах формирования кровяного сгустка. В таблице 1 перечислены специфические факторы, которые могут оказывать влияние на активность НФГ в организме ребенка.

*Терапевтические интервалы:* Рекомендуемый терапевтический интервал при лечении ТЭ у взрослых пациентов основан на определении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) которое отражает уровень гепарина титрованием протамина в интервале 0,2-0,4 Ед/мл или анти-Ха активность в интервале 0,35-0,7 Ед/мл. Терапевтические интервалы по АЧТВ рассчитаны с использованием плазмы взрослых. Нижняя граница АЧТВ у пациентов детского возраста, особенно новорожденных, часто выше, чем у взрослых. Поэтому у пациентов детского возраста по сравнению с взрослыми, определяются терапевтические диапазоны с уменьшенным относительным нарастанием АЧТВ. Исследования *in vitro* и *in vivo* определили, что уровень АЧТВ который может соответствовать анти-Ха активности от 0,35 до 0,7 Ед/мл также значительно варьирует в зависимости от возраста.

*Дозы:* Болюсное введение гепарина от 75 до 100 Ед/кг позволяет достичь терапевтического интервала АЧТВ у 90% пациентов через 4-6 часов от момента введения. Поддерживающие дозы НФГ у детей старше года составляет, в среднем, 20 Ед/кг/час, а дозы для детей старшего возраста сходны с таковыми для взрослых и составляют 18 Ед/кг/час. До сих пор недостаточно данных по оптимальному профилактическому дозированию НФГ. Клиницисты часто рекомендуют использовать 10 ЕД/кг/час в виде длительной инфузии.

**Таблица 1**

**Факторы, влияющие на активность НФГ в организме ребенка**

<b>Фактор</b>	<b>Различия, связанные с возрастом</b>	<b>Доказательность</b>
Антикоагулянтное действие НФГ обусловлено антитромбин-опосредованным катаболизмом тромбина и фХа	Сниженный уровень АТ  Сниженная возможность генерации тромбина  Различия в соотношении активности НФГ по отношению к тромбину и фХа	Высокая: многочисленные исследования  Высокая: многочисленные исследования  Низкая
НФГ связывается с белками плазмы, что ограничивает его активность	Особенности связывания НФГ с белками плазмы	Низкая
ИПТФ продуцируемый эндотелиоцитами	Возрастные различия в продукции ИПТФ в ответ на воздействие одинаковых доз НФГ	Низкая

ИПТФ – ингибитор пути тканевого фактора.

Исходя из вышеперечисленного, **терапевтическая доза НФГ должна быть подобрана в соответствии с уровнем анти-Ха активности в интервале 0,35-0,7 Ед/мл или значении АЧТВ соответствующему данному диапазону. При подборе терапевтической дозы НФГ путем титрования протамина, терапевтический диапазон будет составлять 0,2-0,4 Ед/мл (Уровень 2С). В**

**начале терапии НФГ не рекомендуем применять болюсы более 75-100 Ед/кг. В случае наличия значимого риска кровотечения, возможно уменьшение дозы болюса, а также отмена болюсного введения НФГ (Уровень 2С).**

Фармакокинетика: Отсутствие единого мнения по поводу использования АЧТВ и анти-Ха активности обуславливает проблематичность мониторинга терапии НФГ у детей. Несмотря на отсутствие опубликованных данных, многие клиницисты используют в своей практике мониторинг анти-Ха активности у детей младше 1 года, а также – при контроле терапии НФГ в блоках интенсивной терапии. Это связано с низкой сопоставимостью результатов АЧТВ и анти-Ха активности в этой возрастной группе. Исследователи утвердили использование дозировок НФГ, основанных на номограммах по массе тела (Таблица 2).

**Таблица 2**

**Протокол подбора дозы для системного введения НФГ у детей\***

АЧТ сек	Болюс, Ед/кг	Прекращение введения, мин	Изменение дозы, %	Повторное измерение АЧТВ, ч
<50	50	0	+10	4
50-59	0	0	+10	4
60-85	0	0	0	На следующий день
86-95	0	0	-10	4
95-20	0	30	-10	4
>120	0	60	-15	4

\* (1) Нагрузочная доза: гепарин 75Ед/кг внутривенно за 10 минут; (2) начальная поддерживающая доза: 28 Ед/кг/час для детей младше 1 года, и 20 Ед/кг/час для детей старше 1 года; (3) подбор дозы гепарина для достижения интервала АЧТВ 60-85 сек. (что соответствует урону анти-Ха активности 0,35-0,7); (4) измерить АЧТВ через 4 часа после введения нагрузочной дозы и каждые 4 часа после изменения дозы гепарина; (5) по достижению терапевтического интервала АЧТВ – ежедневно ОАК и АЧТВ. Представлено с изменениями Michelson et al ,1995.

Побочные эффекты: Частота кровотечений у детей, получающих терапию НФГ по поводу тромбоза глубоких вен (ТГВ) или ТЭЛА не превышает 1,5%.

Однако в когорте пациентов в тяжелом состоянии, получающих терапию в условиях реанимационного отделения, данный показатель может достигать 24%. При этом наиболее частой причиной кровотечения на фоне гепаринотерапии остается неправильный расчет дозы.

Описано три случая гепарин (НФГ)-индуцированного остеопороза у детей. В двух из них, пациенты параллельно получали терапию стероидами, в третьем случае, пациент длительно получал внутривенную терапию НФГ. Однако, учитывая убедительные данные, указывающие на связь развития остеопороза при применении НФГ у взрослых, в случае доступности альтернативных антикоагулянтов, следует воздержаться от длительного использования НФГ в терапии у детей (Уровень 2С).

В литературе описано достаточное количество случаев гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) у детей в возрасте от 3 мес. до 15 лет. Длительность терапии в описанных случаях была неодинакова: начиная с периодических введений малых доз для поддержания проходимости устройств венозного доступа (УВД), и заканчивая, супертерапевтическими дозами при операциях на сердце и при гемодиализе. Данные варьируют от практически отсутствия ГИТ в группе неотобранных гепаринизированных пациентов до 2,3% среди пациентов блоков интенсивной терапии (БИТ). Для диагностики ГИТ необходим высокий уровень настороженности, т.к. у пациентов, БИТ получающих терапию НФГ, существует множество других причин для развития тромбоцитопении и/или тромбоза. Альтернативными НФГ препаратами в случае развития ГИТ являются данапароид, гирудин и аргатробан.

*Лечение гепарин-индуцированных кровотечений:* у детей, в случае необходимости, обычно достаточно прекратить инфузию НФГ. Это связано с достаточно быстрым клиренсом НФГ в организме. Для немедленного прекращения действия НФГ может быть введен протамин сульфат, быстро нейтрализующий НФГ. Рекомендуемая доза протамина зависит от количества гепарина, полученного пациентом за последние 2 часа (Таблица 3). Протамин сульфат может применяться в концентрации 10 мг/мл со скоростью введения не

превышающей 5 мг/мин. Риск развития реакций гиперчувствительности может быть повышен у пациентов с известными аллергическими проявлениями на рыбу или у тех, кто получал протамин сульфат или препараты инсулина, содержащие протамин.

**Таблица 3**

**Подбор дозы протамина у детей\***

Время после последнего введения гепарина, мин	Доза протамина из расчета мг на 100 Ед введенного гепарина
<30	1,0
30-60	0,5-0,75
60-120	0,375-0,5
>120	0,25-0,375

\* Максимальная доза составляет 50 мг. При разведении препарата в концентрации 10 мг/мл, скорость введения не должна превышать 5 мг/мин. У пациентов с аллергией на рыбные продукты, а также у тех, у кого наблюдались реакции гиперчувствительности на введения протамин-содержащих препаратов инсулина, могут развить повторную реакцию в ответ на введение протамина.

***Низкомолекулярные гепарины (НМГ)***

Несмотря на недоказанную эффективность, НМГ быстро стали препаратами выбора, как в первичной профилактике, так и в терапии ТЭ у пациентов детского возраста. Потенциальные преимущества применения НМГ у пациентов детского возраста включают в себя: минимальные требования по мониторингу терапии, что особенно важно для пациентов с нестабильным или несостоятельным венозным доступом, низкую способность к взаимодействию с другими препаратами или продуктами питания, что выгодно отличает их от АВК, более низкий риск развития ГИТ, и, возможно, остеопороза при длительном применении по сравнению с НФГ. Однако, предсказуемость антикоагулянтного эффекта при применении дозировок в зависимости от массы тела у пациентов детского возраста ниже, чем у взрослых, что может быть связано с особенностями связывания НМГ с белками плазмы в организме ребенка.

В данных рекомендациях под термином НМГ мы понимаем целый ряд различных препаратов НМГ. Приведенные рекомендуемые дозировки также

относятся к нескольким препаратам. Однако, большинство данных говорящих в пользу использования НМГ в педиатрической практике относятся к эноксапарину.

Механизм действия: Антикоагулянтные и антитромботические эффекты низкомолекулярных (фракционированных) гепаринов реализуется за счет связывания препаратов с антитромбином III и ускорением процесса торможения активности фактора свертывания крови Ха и тромбина. У НМГ соотношение активности против фактора Ха (антиагрегантной) и активности против фактора Па (антикоагулянтной) составляет примерно 3:1. Основные отличия механизма действия НМГ от НФГ представлены в таблице 4. В исследованиях *in vitro* при одинаковых концентрациях НМГ у взрослых и пациентов детского возраста наблюдалась одинаковая генерация тромбина. Однако при концентрации НМГ равной 0,25 Ед/мл, генерация тромбина практически у половины новорожденных медленнее и меньше чем у взрослых. Эти особенности объясняются сниженным потреблением протромбина.

**Таблица 4**

**Отличия механизма действия низкомолекулярных гепаринов от нефракционированного гепарина**

Отличия	Результат
Более выраженное влияние на фактор Ха, чем на фактор Па (тромбин)	Более выраженное подавление образования тромбина (инактивация одной молекулы фактора Ха может предотвратить образование примерно 50 молекул тромбина)
Угнетение высвобождения фактора фон Виллебранда	Способность предупредить острофазовое увеличение фактора фон Виллебранда
Меньшее связывание с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором 4	Меньшая вероятность развития иммунной тромбоцитопении
Меньшее связывание с остеобластами	Меньшая активация остеокластов, более редкое возникновение остеопороза на фоне лечения

Терапевтические диапазоны: Терапевтические дозы НМГ для лечения пациентов детского возраста экстраполированы из взрослой практики и базируются на определении анти-Ха активности. **Рекомендованным уровнем анти-Ха активности для терапии НМГ считается 0,5-1,0 Ед/мл, при**

**определении в образце забранном через 4-6 часов после подкожной инъекции препарата (Уровень 2С).**

Дозы. Педиатрические дозы, необходимые для достижения терапевтических интервалов анти-Ха активности принятых у взрослых, разработаны для таких препаратов как эноксапарин, ревиварин, тинзапарин и дальтепарин (таблица 5).

**Таблица 5**

**Дозы НМГ, применяемые у детей**

Схема	Доза
<i>Доза ревиварина (Кливарин) в зависимости от массы тела, Ед/кг каждые 12 часов</i>	
Начальное лечение	
Масса тела менее 5 кг	150
Масса тела более 5 кг	100
Начальная профилактика	
Масса тела менее 5 кг	50
Масса тела более 5 кг	30
<i>Доза эноксапарина (Клексан, гемапаксан) в зависимости от возраста, мг/кг каждые 12 часов *</i>	
Начальное лечение	
Возраст менее 2 мес.	1,5
Возраст более 2 мес.	1,0
Начальная профилактика	
Возраст менее 2 мес.	0,75
Возраст более 2 мес.	0,5
<i>Доза дальтепарина (Фрагмин) используемые у детей (вне зависимости от возраста), Ед/кг каждые 24 часа **</i>	
Начальное лечение	129±43
Начальная профилактика	92±52
<i>Доза тинзапарина (Инноген) в зависимости от возраста, Ед/кг каждые 24 часа</i>	
Начальное лечение	
0-2 мес.	275
2-12 мес.	250
1-5 лет	240
5-10 лет	200
10-16 лет	175

\* В 1 мг эноксапарина – 110 анти-Ха Ед/мг

\*\* В 1 мг дальтепарина – 100 анти-Ха Ед/мг±SD

В большинстве случаев пик анти-Ха активности наблюдается через 4-6 часов после подкожного введения препарата. Дозы, представленные в исследованиях – наиболее предпочтительны для достижения терапевтического интервала, однако было отмечено, что поддерживающие дозы могут варьировать, что определяет **необходимость рутинного контроля анти-Ха активности при терапии НМГ у пациентов детского возраста (Уровень 2С).**

Новорожденные с массой тела менее 5 кг или младше 2-3 мес. нуждаются в более высоких дозах из расчета на кг массы тела вследствие повышенного объема распределения препарата. Другими объяснениями повышенной потребности маленьких детей в препарате могут быть возрастные особенности фармакокинетики и/или снижение антикоагулянтной активности НМГ в связи с меньшей концентрацией антитромбина в плазме.

**Не рекомендуется рутинное применение НМГ путем внутривенной инфузии (Уровень 2С), однако, в некоторых случаях (например, при недостаточности подкожно-жирового слоя и наличии постоянного венозного доступа) возможно рассмотреть вариант применения НМГ путем длительной инфузии под контролем анти-Ха активности (Уровень 3).**

Побочные эффекты: По последним данным, частота крупных кровотечений у детей на фоне терапии эноксапарином не превышает 3%, в то время, как незначительные кровотечения могут отмечаться у 23% детей. При применении профилактических доз НМГ крупные кровотечения отмечаются не более чем в 1% случаев, а незначительные – 3%. Отсутствуют данные по частоте развития остеопороза, ГИТ, каких-либо реакций гиперчувствительности или иных побочных эффектов при применении НМГ у пациентов детского возраста.

Лечение кровотечений, вызванных терапией НМГ: Эквимолярные концентрации протамина сульфата нейтрализуют анти-фIIa активность, но лишь частично подавляют анти-Ха активность НМГ. Однако, при использовании экспериментальных животных моделей, кровотечение, вызванное применением

НМГ было полностью купировано введением протамина сульфата. Количество протамина зависит от дозы введенного накануне НМГ.

Достаточно стабильный фармакокинетический профиль и невысокая частота побочных эффектов позволяет рекомендовать **применять их в подавляющем большинстве случаев для лечения тромбозов у детей (Уровень 1В)**. Детям с **резистентностью к терапии стандартными дозами НМГ или НФГ (невозможностью достижения целевых значений АЧТВ или анти-Ха активности)** рекомендуется исключить дефицит антитромбина (Уровень 3).

### **Терапия антагонистами витамина К (АВК)**

Антикоагулянтный эффект препаратов данной группы заключается в снижении активности плазменных витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, и X).

При решении вопроса о применении АВК у детей необходимо взвесить плюсы и минусы данного вида терапии. Нестабильность фармакодинамики препарата, множественные лекарственные взаимодействия, зависимость от диеты пациента, требует более тщательного контроля терапии, и, зачастую, изменения дозы. Кроме того, в связи с отсутствием детских дозировок, при низкой массе пациента, а также повышенной чувствительности ребенка к данным препаратам, возможно, возникнет необходимость в дроблении дозы препарата и даже его аптечной навеске.

Терапевтические интервалы: Для оценки антикоагулянтного эффекта АВК принято определять международное нормализованное отношение (МНО). Установлено что генерация тромбина у детей, получающих терапию АВК на 25% медленнее и ниже чем у взрослых со сходным МНО. Это связано с тем, что до сих пор нет клинических исследований, которые бы оценили оптимальные диапазоны показателя МНО для детей. Таким образом, терапевтическим диапазоном у детей считается показатель 2,5 (2,0-3,0), для низкодозовой профилактики рекомендовано поддерживать МНО около 1,7 (1,5-1,9).

*Доза-ответ:* Стартовая доза варфарина у детей составляет 0,2мг/кг массы тела с последующим переходом на поддерживающие дозы в соответствии с

номограммами МНО (Таблица 6). Было показано, что для поддержания целевого интервала МНО от 2,0 до 3,0 новорожденным требуется около 0,33 мг препарата, тогда как детям в возрасте 13-18 лет – около 0,09 мг варфарина на килограмм массы тела. У взрослых для поддержания МНО в пределах от 2,0 до 3,0 точная дозировка по массе тела не рассчитана, но варьирует от 0,04 до 0,08 мг/кг.

**Таблица 6**

**Протокол применения пероральных антикоагулянтов у детей для поддержания МНО равного 2,0-3,0**

Протокол	Действия
I. 1-й день: Если начальное МНО = 1,0-1,3	0,2 мг/кг п/о
II. Дни 2-4 – нагрузочная доза. МНО 1,0-1,3 МНО 1,4-1,9 МНО 2,0-3,0 МНО 3,1-3,5 МНО более 3,5	Повторить нагрузочную дозу 50% от начальной нагрузочной дозы 50% от начальной нагрузочной дозы 25% от нагрузочной дозы Воздержаться от применения препарата пока МНО не станет ниже 3,5; далее – заново начать терапию с 50% от последней дозы
III. Поддержание дозы МНО 1,0-1,3 МНО 1,15-1,9 МНО 2,0-3,0 МНО 3,1-3,5 МНО более 3,5	Увеличение дозы на 20% Увеличение дозы на 10% Воздержаться от изменения дозы Уменьшить дозу на 10% Воздержаться от применения препарата пока МНО не станет ниже 3,5; далее – применить препарат в дозировке на 20% менее чем последняя доза.

Представлено с изменениями Michelson et al ,1995.

**Мониторинг терапии:** контроль терапии АВК у детей достаточно сложен и требует частых лабораторных исследований и коррекции дозы (Уровень 2С). Только 10-20% детей могут безопасно получать терапию АВК при ежемесячном контроле МНО.

В аппаратах по измерению МНО в цельной крови используются различные методы определения времени от нанесения свежей капиллярной крови до

образования в ней сгустка. Такие аппараты имеют проба-специфичный калибровочный код, который переводит полученный результат в МНО. Для работы с педиатрическими пациентами апробировано 2 таких аппарата: CoaguChek S (Boehringer; Mannheim, Германия) и the ProTime Microcoagulation System (International Technidyne Corporation; Edison, США). Показания обоих аппаратов коррелировали с данными МНО полученными из образцов венозной крови. К достоинствам относятся: снижение травматизации вследствие исключения венепункций, уменьшение вынужденных пропусков школы и работы, а также портативность устройства. Однако стоимость за одно исследование в данном случае значительно повышается по сравнению со стандартным обследованием венозной крови на коагулометре.

Побочные эффекты АВК: главным осложнением терапии препаратами АВК являются кровотечения. Риск развития серьезных кровотечений у детей получающих АВК по поводу имплантации механических сердечных клапанов менее 3,2% на год лечения пациента. Частота кровотечений у не кардиохирургических пациентов, получающих терапию варфарином, может достигать 12,2% случаев. Очень редко, при длительной терапии, отмечаются такие побочные эффекты как кальцификация трахеи, снижение костной плотности и выпадение волос.

У взрослых пациентов описаны случаи т.н. «варфариновых» некрозов, связанных с резким падением активности в системе протеинов С и S. **Мы считаем, что в случае возникновения некрозов кожи/слизистой у ребенка на фоне варфаринотерапии необходим незамедлительный перевод пациента на терапию НМГ/НФГ с последующим определением активности протеинов С и S (Уровень 3).**

Лечение АВК-ассоциированных кровотечений: В случае повышения значения МНО до критических цифр (часто более 8,0) и отсутствии значимого кровотечения, для коррекции гипокоагуляции, возможно использование препаратов витамина К. Несмотря на скудность данных по использованию

парентеральных препаратов витамина К у детей, имеется опыт введения доз 30 пикограмм/кг.

В случае возникновения серьезных кровотечений может потребоваться трансфузия СЗП, введение препаратов активированного фактора VII свертывания или протромбинового комплекса. **Мы считаем, что в случае кровотечения у ребенка на фоне передозировки варфарином наиболее обосновано применение препаратов протромбинового комплекса, содержащих протеин С (Уровень 3),** например, Протромплекс, фирмы Бакстер, хорошо зарекомендовавших себя у взрослых пациентов.

**Таким образом, детям, получающим терапию АВК рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг дозы препарата, в том числе и индивидуальными коагулометрами, определяя МНО. Целевое значение МНО составляет 2,5 (диапазон от 2,0 до 3,0) (Уровень 2С).**

#### **Альтернативные ингибиторы тромбина.**

В небольшом количестве сообщений имеется опыт применения данапароида, гирудина, аргатробана, дабигатрана и фондапаринукса у пациентов детского возраста. Наибольшее количество данных на сегодняшний день получено по применению фондапаринукса. Учитывая, что эти препараты, не разрешены для применения у педиатрических пациентов, они по большей части, применялись у детей, развивших ГИТ.

#### **Применение тромболитических препаратов у детей.**

*Введение:* У детей концентрация плазменного плазминогена составляет около 50% по сравнению с таковой у взрослых (21 мг/100 мл). Относительно низкий уровень плазминогена приводит к замедлению образования плазмина и снижает тромболитический эффект стрептокиназы (СК), урокиназы (УК) и тканевого активатора плазминогена (ТАП) у детей *in vitro*. Сходные явления наблюдаются у детей с нередко встречающейся приобретенной недостаточностью (дефицитом) плазминогена.

Несмотря на то, что стрептокиназа в настоящее время является наиболее дешевым тромболитическим препаратом, его применение потенциально осложняется развитием частых аллергических реакций, кроме того, данный препарат может быть не эффективен у детей с физиологическим или приобретенным дефицитом пламиногена. **В настоящее время препаратом выбора для проведения тромболитической терапии у детей является ТАП (Уровень 2С)**, ТАП обладает фибринспецифичностью и показал относительно низкую иммуногенность. ТАП считается более дорогим по сравнению с УК и СК препаратом. Пока мало или вообще нет данных по применению в педиатрической практике других тромболитических препаратов. Оптимальные дозы ТАП у детей по данным литературы варьируют. Эффективность данного вида терапии достаточно сложно оценить, что связано с неоднородностью проведенных исследований. Тем не менее, на сегодняшний день наиболее часто применяются дозы порядка 0,5мг/кг/час в течение 6 часов. Тем не менее, имеются данные об эффективном и относительно безопасном применении более длительных (12 часов и более) и низкодозовых (0,03-0,3мг/кг/час) режимов. Авторы проведенных исследований подчеркивают необходимость параллельной инфузии НФГ и заместительной терапии СЗП.

Противопоказания к тромболитической терапии у взрослых хорошо известны, однако, у детей, сходные патологические состояния следует рассматривать не как абсолютные, но как относительные противопоказания. *Терапевтические интервалы и мониторинг.* Для тромболитической терапии не существует терапевтического интервала. У пациентов с кровоточивостью характер и дозы препаратов крови могут диктоваться адекватным гемостазиологическим мониторингом. Единственным, наиболее ценным в диагностическом плане, показателем в данном случае можно считать уровень фибриногена, который может быть быстро определен и может помочь оценить необходимость введения препаратов криопреципитата и/или плазмы. Нижняя граница нормы фибриногена как правило составляет 100 мг/дл. В случаях

снижения уровня фибриногена, применения препаратов НФГ, а также повышения содержания продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ), тест АЧТВ может быть неинформативен. Для оценки наличия фибринолитического эффекта может быть полезным измерение таких показателей как ПДФ и Д-димеры. Кроме того, необходимо поддерживать количество тромбоцитов более 100 тыс в мкл.

Эффективные дозы. Как правило, тромболитические препараты используются в низких дозах при необходимости возобновления проходимости катетеров, в высоких – при необходимости лизиса тромба при тромбозах и тромбоземболиях. В таблице 7 приведены обобщенные сведения по дозированию данных препаратов, полученные в ходе клинических исследований. В настоящее время для пациентов детского возраста оптимальные дозы УК, СК и ТАП не известны. При исследовании эффективности и безопасности применения рекомбинантного ТАП (рТАП) у взрослых пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было показано, что применение данного препарата в дозе 150 мг, по сравнению со 100 мг, чаще осложнялось кровоизлияниями в головной мозг. Исходя из этих данных, максимальной безопасной дозой рТАП у детей может быть 100 мг.

**Таблица 7**

**Тромболитическая терапия у детей\***

Терапия	Действия
<i>1. Локальные инстилляциии ТАП</i>	
При массе тела менее 10 кг:	
Однопросветные ЦВК	0,5 мг разведенного в 0,9% растворе хлорида натрия в объеме ходимом для заполнения катетера
Двупросветные ЦВК	0,5 мг разведенного в 0,9% растворе хлорида натрия на 1 линию в ме необходимым для заполнения катетера. Проводить поочередно саждаго просвета.
Подкожный порт	0,5 мг разведенного в 0,9% растворе хлорида натрия в объеме до 3
При массе тела более 10 кг:	

Однопросветные ЦВК	1 мг на 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида в объеме необходимом для заполнения просвета катетера но не более 2 мг=2 мл.
Двупросветные ЦВК	1 мг на 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида на 1 линию в объеме необходимом для заполнения просвета катетера но не более 2 мг=2 мл. Вводить поочередно для каждого просвета.
Подкожный порт	2,0 мг разведенного в 0,9% растворе хлорида натрия в объеме до 3
<i>II. Системная тромболитическая терапия**</i>	
Урокиназа	
Нагрузочная доза	4400 Ед/кг
Поддерживающая доза	4400 Ед/кг/час в течение 6-12 часов
Мониторинг	Фибриноген, ТВ, протромбин, АЧТВ
Стрептокиназа	
Нагрузочная доза	2000 Ед/кг
Поддерживающая доза	2000 Ед/кг/час в течение 6-12 часов
Мониторинг	Фибриноген, ТВ, протромбин, АЧТВ
ТАП	
Нагрузочная доза	Нет
Поддерживающая доза	0,1-0,6 мг/кг/час в течение 6 часов
Мониторинг	Фибриноген, ТВ, протромбин, АЧТВ

\* ТАП – тканевой активатор плазминогена, ТВ – тромбиновое время. Предложенные схемы являются неоднозначными т.к. пациенты могут отвечать на более длительные или короткие курсы терапии. Представлено с изменениями Michelson et al.,1995. \*\* Параллельно или тотчас после введения тромболитического препарата необходимо начать терапию гепарином, нагрузочная доза которого может различаться. Оптимальная длительность поддерживающей терапии не определена.

Пути введения. Одним из наиболее значимых осложнений тромболитической терапии у детей является кровотечение. В зависимости от режима терапии частота кровотечений может достигать 70%, при этом большинство (около 60-80%) из проявлений геморрагического синдрома можно отнести к незначительным кровотечениям, не требующим заместительной терапии эритроцитарной массой.

Однако, около 20% пациентов, получающих тромболитические агенты, могут страдать от трудно-купируемых жизнеугрожающих кровотечений. При этом риск таких кровотечений повышается при более продолжительных инфузиях тромболитических препаратов.

### Лечение кровотечений, связанных с тромболитической терапией у детей.

Перед началом тромболиза необходима коррекция возможных гемостазиологических нарушений, таких, например, как тромбоцитопения и дефицит витамина К. В случае легких кровотечений (кровоточивость из мест пункций) возможно применение локальной компрессии и поддерживающей терапии. При тяжелых, жизнеугрожающих кровотечениях возможна отмена введения тромболитического препарата с последующей трансфузией криопреципитата (обычно 1 доза/5 кг или 5-10 мл/кг) или антифибринолитиков. Также возможно совместное введение препаратов обеих групп. Кроме того, необходимо провести переливание и других необходимых компонентов крови, как это описано ранее.

**Таким образом, не рекомендуется проведение рутинного тромболиза у детей с ТГВ или ТЭЛА (Уровень 2С). Данный вид терапии может применяться в случаях жизнеугрожающего тромбоза, приводящего к критической ишемии или угрожающего потерей конечности или органа (Уровень 1С), и может рассматриваться в некоторых случаях ТЭЛА, а также распространения тромбоза на верхнюю/нижнюю полую вену, вены таза и сосуды сердца (Уровень 1С) в условиях реанимационного отделения или блока интенсивной терапии (Уровень 3). У пациентов с физиологическим/патологическим дефицитом плазминогена, предварительно необходимо вводить СЗП (Уровень 2С). Мы рекомендуем осуществлять тщательный коагулологический мониторинг (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, плазминоген, антитромбин) и определение количества тромбоцитов крови у детей, получающих терапию тромболиза (2С).**

При этом, при проведении системного тромболиза, мы склоняемся к более коротким режимам инфузии (менее 12 часов) с оценкой эффективности терапии каждые 3-6 часов (Уровень 3).

В случае проведения локального тромболиза, данная терапия должна проводиться с участием опытного сосудистого хирурга и гематолога (Уровень 3).

## Алгоритм проведения системной тромболитической терапии у детей (Уровень 1С-Э)

В случае сомнительного исхода для конечности или органа, необходимы все возможные обследования и консультации специалистов. Не исключено что терапия тромбоза в данном случае может выполняться с модификациями, в каждом конкретном случае будет необходим индивидуальный подход. Тромболитическая терапия должна проводиться специалистами, имеющими опыт в данном направлении. Учитывая относительно малый диаметр сосудов, мы не рекомендуем проведение контактного катетер-ассоциированного тромболизиса как приоритетного за исключением случаев катетер-ассоциированного тромбоза.

*Противопоказания:* активное некорректируемое кровотечение, значительный риск локального кровотечения, крупное хирургическое вмешательство в течение 10 предыдущих дней, нейрохирургическое вмешательство в течение предыдущих 3 недель, гипертония, артериовенозные мальформации, недавняя крупная травма.

В некоторых случаях необходимо проводить тромболитическую терапию несмотря на противопоказания.

*Предостережение:*

1. Тромболизис должен проводиться в условиях БИТ/реанимационного отделения.
2. Во время тромболизиса противопоказаны внутримышечные инъекции.
3. Максимальный покой для пациента. Все необходимые процедуры/манипуляции необходимо свести к минимуму.
4. Недопустимо параллельное использование препаратов АВК или антиагрегантов.

5. Противопоказана постановка мочевого катетера, артериальные пункции, а также ректальное измерение температуры тела.

6. Образцы крови могут забираться из доступной периферической вены или из персистирующего катетера. Если доступ к периферическим венам затруднителен, перед началом тромболизиса необходима катетеризация.

*Подготовка к инфузии:*

1. Анализы: Общий клинический анализ крови, подсчет количества тромбоцитов, ПВ, АЧТВ, фибриноген, пламиноген, D-димеры. Группа крови, резус фактор, обследование, необходимое для заготовки донорской эритроцитарной массы/ плазмы. Убедиться, что доступны препараты СЗП, криопреципитата, эритроцитарной массы, концентрата активированного фактора VII, при тромбоцитопении менее 100 тыс. в мкл – тромбоконцентрата.

2. Перевод пациента в БИТ/реанимационное отделение.

3. Решить вопрос о необходимости седации пациента.

4. Обозначить на постели пациента/ на медицинской документации что ребенку проводится тромболитическая терапия.

5. Подготовить марлевые компрессы для остановки возможного кровотечения.

6. Обеспечить стабильный венозный доступ. Постановка ЦВК – до тромболизиса.

Тромболитическая терапия

Системный тромболизис ТАП (предпочтительнее).

1. Начать внутривенную инфузию гепарина из расчета 10 Ед/кг/час.

2. У детей младшего возраста, а также при известном дефиците плазминогена – ввести СЗП (источник плазминогена) из расчета 10-20 мл/кг каждые 8-12 часов или чаще (по требованию).

3. Провести непрерывную 6-ти часовую инфузию препаратом тканевого активатора плазминогена (ТАП или рТАП) из расчета 0,3-0,5 мг/кг/час.

4. Радиологический и клинический контроль эффективности терапии через 3-6 часов

5. Не рекомендовано применение стрептокиназы.

#### Мониторинг:

1. ПВ, АЧТВ, фибриноген, плазминоген, D-димеры, количество тромбоцитов – через 3 часа от начала инфузии, далее – каждые 3-6 часов.

2. Ожидаемое снижение концентрации фибриногена составляет 20-50%. Для продолжения инфузии ТАП необходимо поддерживать уровень фибриногена выше 1,0 г/л (криопреципитат 1 ЕД/5-10 кг). При снижении уровня фибриногена менее 1,0 г/л необходимо прекратить инфузию ТАП до тех пор, пока не будут достигнуты значения выше 1,0 г/л.

3. Необходимо поддерживать уровень тромбоцитов более 100 тыс/мкл.

4. По завершении 6-ти часовой инфузии ТАП в случае эффективности терапии необходимо рассмотреть возможность гепаринотерапии в дозе 18-20Ед/кг/час в течение 24 часов. В таком случае, через 24 часа необходимо решить вопрос о проведении повторного курса тромболитической терапии. В случае повторного введения ТАП необходимо повторить исследование ПВ, АЧТВ, фибриноген, плазминоген, D-димеры, количество тромбоцитов и, при необходимости – возместить существующие дефициты.

#### Системный тромболизис препаратами урокиназы

1. Начать внутривенную инфузию гепарина из расчета 10 Ед/кг/час.
2. У детей младшего возраста, а также при известном дефиците плазминогена – ввести СЗП (источник плазминогена) из расчета 10-20 мл/кг каждые 8-12 часов или чаще (по требованию).
3. Ввести препарат урокиназы из расчета 4400 МЕ/кг болюсом.
4. Провести непрерывную инфузию препаратом урокиназы/ рекомбинантной урокиназы из расчета 4400 МЕ/кг/час в течение 6-12 часов (оптимальная длительность терапии не определена).
5. Радиологический и клинический контроль эффективности терапии через 6-12 часов

*Мониторинг:*

1. ПВ/МНО, АЧТВ, фибриноген, плазминоген, D-димеры, количество тромбоцитов – через 3 часа от начала инфузии, далее – каждые 3-6 часов.
2. Ожидаемое снижение концентрации фибриногена составляет 20-50%. Для продолжения инфузии ТАП необходимо поддерживать уровень фибриногена выше 1,0 г/л (криопреципитат 1 ЕД/5-10 кг). При снижении уровня фибриногена менее 1,0 г/л необходимо прекратить инфузию ТАП до тех пор, пока не будут достигнуты значения выше 1,0 г/л.
3. Необходимо поддерживать уровень тромбоцитов более 100 тыс/мкл.

*Гепаринотерапия:*

Параллельно инфузии тромболитического препарата (ТАП/урокиназа) рекомендовано непрерывное внутривенное введение гепарина из расчета 10 Ед/кг/час. Если во время тромболитической терапии введение гепарина было

приостановлено, необходимо возобновить инфузию после окончания тромболизиса или по достижении концентрации фибриногена более 1,0 г/л. Не рекомендуется болюсное введение гепарина в целях пролонгирования АЧТВ.

### *Осложнения тромболитической терапии*

Кровоточивость наблюдается у 20-70% пациентов. Обычно наблюдается кровоточивость из ран или мест пункций которая может быть устранена наложением давящей повязки и сопроводительной терапией.

В случае возникновения тяжелого кровотечения необходимо остановить инфузию тромболитического агента и гепарина. Для повышения уровня фибриногена используйте криопреципитат из расчета 1 Ед/5-10 кг. Для остановки кровотечения также может понадобиться переливание СЗП или введение препаратов рекомбинантного фактора VII свертывания (решение о введении данного препарата принимается при участии гематолога).

В случае возникновения жизнеугрожающего кровотечения необходимо прекратить введение гепарина и тромболитического агента и принять решение о введении препаратов рекомбинантного фактора VII свертывания. Если данный препарат не может быть введен – ввести криопреципитат. Введение криопреципитата можно повторять каждые 8 часов. Для прекращения антикоагулянтного эффекта гепарина может понадобиться протаминсульфат.

### **Хирургическое лечение.**

Хирургическая тромбэктомия, достаточно редко применяемая в детском возрасте. **При угрожающем жизни ВТЭ возможно проведение тромбэктомии (Уровень 2С), или, если тромбэктомия невозможна- применение тромболизиса (Уровень 2С). После тромбэктомии показана обязательная антикоагулянтную терапию (Уровень 2С).**

### **Кава-фильтры.**

Системы ограничения кровотока по нижней полой вене (кава-фильтры) используют при особых показаниях у взрослых пациентов как дополнение к антитромботической терапии. Осложнениями данного вида терапии могут являться рост существующего тромба с его распространением выше уровня фильтра, формирование тромбоза корзины фильтра и перфорация нижней полой вены. Общая смертность среди детей, перенесших операцию по установке кава-фильтра достигает 7,9%. В настоящее время не разработано специфических рекомендаций по применению кава-фильтров у детей, и соотношение пользы и риска от такого лечения должно оцениваться индивидуально.

**При высоком риске ТЭЛА и невозможности проведения антикоагулянтной терапии, у детей с массой тела более 10 кг могут быть использованы временные фильтры (Уровень 2С).** Одним из важнейших факторов, определяющих благоприятный исход установки кава-фильтра у ребенка, является наличие обученного, квалифицированного и имеющего опыт рентгенолога. **При отсутствии признаков тромбоза в корзине фильтра и снижении риска проведения антикоагулянтной терапии необходимо как можно скорее извлечь кава-фильтр (уровень 2С) и начинать проводить адекватную антикоагулянтную терапию так, как это показано при ТГВ (уровень 1В).**

## **Ведение пациентов с ВТ в специфических ситуациях.**

### **1. Тромбоз глубоких вен у детей.**

У детей выделяется 2 пика распространенности тромботических эпизодов. 1-й пик приходится на возрастную группу младше одного года, 2-й на подростковый период. В отличие от взрослых, около 70-95% ВТ у детей вторичны по отношению к какому-либо серьезному патологическому состоянию (опухоль, травма или хирургическое вмешательство, ВПС, СКВ), а при обследовании выявляется 1 и более (медиана – 2) факторов риска, предрасполагающих к тромбозу. Спонтанный тромбоз, как правило, развивается в

сосудах нижних конечностей. Рецидивы ВТЭ у детей, по некоторым данным, наблюдаются у 7,5-12% детей перенесших ВТЭ.

Посттромботический синдром (ПТС) характеризуется отечностью, пигментацией кожи и образованием язв на конечности, кровоснабжаемой тромбированной веной. ПТС возникает у 12-65% детей, перенесших венозный тромбоз. В настоящее время нет четко охарактеризованной системы оценки тяжести ПТС у детей, однако 10-20% детей, страдающих ПТС имеют два и более симптома данного осложнения, что в ряде случаев ведет к снижению качества их жизни. Было показано, что поздний старт антитромботической терапии, а также повторные эпизоды являются факторами риска тяжелого ПТС.

Начинать терапию у детей с тромбозом необходимо как можно раньше. При этом мы рекомендуем проводить начальную терапию препаратами НМГ или НФГ по крайней мере 5-10 дней (уровень 1В). В случае необходимости назначения АВК – начать терапию данными препаратами непосредственно в первый день и закончить лечение НМГ/ НФГ на 6 день, либо позднее в случае недостижения МНО 2,0 (уровень 1В). По завершении первоначальной 5-10 дневной терапии, в тех случаях, когда сложно поддерживать должную терапевтическую антикоагуляцию препаратами АВК, или данная терапия неудобна/невыполнима для ребенка и его семьи, предпочтительнее использовать НМГ (уровень 2С). У детей с вторичными тромбозами и после прекращения действия факторов риска, рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии препаратами НМГ (анти-Ха активность 0,5-1,0 ед\мл) или, как альтернатива, АВК (МНО= 2,5; 2,0-3,0) в течение не менее 3 месяцев (уровень 2С). У детей с существующими потенциально обратимыми/ разрешаемыми факторами риска (нефротический синдром, лечение L-аспаргиназой и др.) мы предлагаем продолжить антикоагулянтное лечение в терапевтических или профилактических дозах до разрешения фактора риска (уровень 2С).

Если тромбоз у ребенка произошел на фоне персистирования сосудистой аномалии, мы рекомендуем проводить антикоагулянтную терапию в течение

**минимум 3 месяцев, до тех пор, пока данный фактор риска не будет нивелирован. Необходимо решить вопрос о возможности коррекции выявленной аномалии. В случае возникновения повторного тромбоза, мы рекомендуем проводить антикоагулянтную терапию до тех пор, пока не будет проведена хирургическая коррекция сосуда (Уровень 2С)**

Вопрос о вторичной тромбопрофилактике у ребенка с впервые выявленным вторичным ВТ при возобновлении действия факторов риска остается дискуссионным. **В данном случае возможны 2 подхода: первый - проводить антикоагулянтную профилактику, второй – осуществлять мониторинг состояния пациента (Уровень 3).**

### **Идиопатический ВТ.**

До сих пор нет исследований, напрямую сопоставляющих особенности течения и риск рецидивов у детей с вторичными и идиопатическими тромбозами. Тем не менее, при экстраполяции имеющихся данных, было показано что идиопатические тромбозы у детей склонны к более частому рецидивированию и более тяжелым исходам (в т.ч. летальная ТЭЛА) Основываясь на этих данных, а также результатах исследований, полученных в популяции взрослых пациентов, **в случаях возникновения идиопатического венозного тромбоэмболизма целесообразно использовать терапию НМГ под контролем анти-Ха активности (0,5-1,0 Ед./мл) или альтернативное применение препаратов АВК с поддержанием МНО 2,5 (2,0-3,0) в течение 6-12 месяцев (уровень 2С).**

Предложение использовать антикоагулянтную терапию для лечения идиопатического ТВ у детей в течение 6-12 месяцев, по сравнению с пожизненной терапией, предполагает относительно высокое значение предотвращения ассоциированных с терапией неудобств и риска кровотечений, и, относительно низкое значение предотвращения неизвестных факторов риска по возникновению рекуррентных тромбозов при отсутствии действующего фактора риска.

**В случае возникновения повторных идиопатических тромбозов у детей предлагается использовать терапию АВК (МНО= 2,5; 2,0-3,0), срок которой в настоящее время не определен (уровень 1А).**

Для некоторых пациентов, возможно, более предпочтительно использовать препараты НМГ, однако существует недостаточно данных по безопасности длительной терапии НМГ у детей.

### **3. Катетер-ассоциированный тромбоз у детей.**

Наиболее частым фактором, предрасполагающим к развитию ВТЭ у детей является постановка ЦВК.

Как правило, ЦВК-ассоциированный тромбоз развивается у детей имеющих сопутствующую патологию, особенно такую как, злокачественное новообразование, ВПС или травма. При этом может нарушаться проходимость катетера.

Радиографическое подтверждение факта возникновения асимптоматического тромбоза у детей имеет высокую клиническую значимость по ряду причин. Во-первых, появляется все больше данных, связывающих возникновение ЦВК-ассоциированного тромбоза с катетер-ассоциированным сепсисом. Во-вторых, ЦВК-ассоциированный тромбоз – наиболее частый источник развития ТЭЛА у детей, которая может приводить к смерти. В связи с возможностью персистирования межжелудочковых коммуникаций и наличии сброса крови справа-налево при наличии ЦВК-ассоциированного тромбоза возможна парадоксальная тромбоэмболия сосудов, в том числе и сосудов головного мозга. Кроме того, рецидивирующий ЦВК-ассоциированный тромбоз может быть препятствием для проведения жизнесохраняющих манипуляций, в т.ч. трансплантации органов.

**Для детей, с подтвержденным ЦВК-ассоциированным тромбозом рекомендуем проводить антикоагулянтную терапию НМГ или начать терапию НФГ с переходом на НМГ общей длительностью не менее 3**

месяцев. (Уровень 2C). По прошествии 3-5 дней от начала терапии необходимо удалить катетер (Уровень 2C). В том случае, если катетер не был удален или все еще функционирует и необходим, мы предлагаем по завершении первоначальной 3-х месячной терапии проводить дальнейшее лечение в профилактической, или терапевтической дозе (уровень 2C). В том случае, если у пациента, получающего профилактическую антикоагулянтную терапию, зарегистрирован новый тромбоз, мы рекомендуем перейти к терапевтической дозировке и продолжать терапию не менее 3 месяцев (Уровень 2C). Детям с ЦВК-ассоциированным тромбозом в области правого предсердия необходимо удалять ЦВК до или после начала антикоагулянтной терапии, в зависимости от индивидуальных факторов риска (Уровень 2C). Детям, у которых выявлен крупный (более 2 см) мобильный тромб в области правого предсердия, мы рекомендуем проводить первоначальную антикоагулянтную терапию с последующим удалением катетера. Учитывая потенциальный риск тромбоэмболии, в данном случае необходимо решить вопрос о возможности проведения хирургической тромбэктомии или тромболизиса (Уровень 2C).

#### **Профилактика катетер-ассоциированного тромбоза у детей.**

Немногочисленные исследования, посвященные данной теме, не выявили преимуществ назначения системной антикоагулянтной профилактики (НМГ, варфарин) у детей с ЦВК по сравнению с плацебо, поэтому в настоящее время проведение системной антитромботической профилактики у детей с ЦВК, установленными на короткие и средние сроки не показано (Уровень 1B). Тем не менее, у детей с тромбозом в анамнезе, вопрос о системной тромбопрофилактике на период стояния ЦВК должен решаться индивидуально (2C). При решении вопроса о необходимости тромбопрофилактики необходимо учитывать соматический статус ребенка, наличие других факторов риска тромбоза, а также учитывать риск кровотечения.

При выборе локализации для введения катетера необходимо, по возможности, избегать постановки ЦВК в подключичную или бедренную

**вены, особенно у детей с повышенным риском венозного тромбоза (Уровень 1B).** Это связано с тем что при использовании данных локализаций тромбозы у детей, особенно с множественными факторами риска наблюдаются гораздо чаще.

**Для поддержания состоятельности ЦВК мы рекомендуем промывание катетера физиологическим раствором/гепарином или периодическое введение рекомбинантной урокиназы (Уровень 2C). В случае блока катетера для восстановления его просвета, мы рекомендуем применение препаратов тканевого активатора плазминогена или рекомбинантной урокиназы (Уровень 2C). В том случае если восстановление функции катетера не произошло в течение, по крайней мере, 30 минут, мы рекомендуем повторное введение. При отсутствии эффекта после введения второй дозы тромболитика мы рекомендуем проведение радиологического исследования для исключения ЦВК-ассоциированного тромбоза (Уровень 2C).**

**Детям, получающим длительное тотальное парентеральное питание, мы предлагаем проведение тромбопрофилактики АВК с целевым значением МНО 2,5 (2,0-3,0) (Уровень 2C).**

### **Тромбоз центральных венозных синусов (ТЦВС) у детей.**

Суммарная частота ТЦВС у детей составляет 0,6/100000 детского населения в год, причем более 40% данных эпизодов регистрируется у новорожденных. Диагностика ТЦВС, как правило, затруднительна, поэтому реальная распространенность может быть выше. Клиническая картина ТЦВС у детей часто включает такие симптомы как судороги, головную боль, повышение активности, кроме того, могут наблюдаться и очаговые симптомы, характеризующие поражение локальных вен. В начальном периоде данного состояния обычно выявляется псевдотуморозная симптоматика. Необходимо учитывать, что такие состояния как гидроцефалия или другие нарушения оттока могут смазывать клиническую картину ТЦВС. При лучевом исследовании около половины случаев ТЦВС не представлены изменениями со стороны паренхимы головного мозга, если же данные изменения и присутствуют, то они, как правило, неспецифичны,

поэтому радиографическим критерием верификации диагноза служит выявление тромба в просвете синуса или вены. Тромбоз каналов венозных синусов при КТ или МРТ исследованиях представляет собой линейный участок измененного сигнала, при дополнительном введении контрастного вещества, может быть визуализирован дефект наполнения венозного канала, включая такой характерный радиографический признак как «пустая дельта». Однако до сих пор, даже при проведении контрастного КТ диагноз ТЦВС часто пропускается, в связи с чем зачастую возникает необходимость более широкого исследования венозной системы головного мозга, включая такие методы как магниторезонансная или компьютернотомографическая венография (ангиография). В связи с тем, что на снимках, полученных при МР-венографии нередки артефакты, во многих случаях данный метод приходится дополнять КТ-ангиографией высокой четкости или цифровой субстрационной ангиографией.

Летальный исход при ТЦВС у детей регистрируется в 9-29% случаев, более половины выживших пациентов в дальнейшем страдают персистирующими головными болями, судорожным синдромом или развивают неврологический дефицит той или иной степени тяжести. Двигательные нарушения наблюдаются реже. Прогностически неблагоприятными состояниями при ТЦВС является наличие судорог, картина венозных инфарктов при объективном исследовании, риск летального исхода возрастает при наступлении комы. По данным Канадского регистра, около 25% пациентов нуждаются в последующей длительной медицинской помощи и наблюдении что связано с наличием отдаленных неврологических осложнений, при этом повторный церебральный или системный тромбоз наблюдается у 13% детей, перенесших ТЦВС. Показано что максимальная степень реканализации тромбоза у взрослых пациентов наступает к четвертому месяцу антикоагулянтной терапии, и коррелирует с улучшением прогноза, тогда как у детей реканализация может наблюдаться даже в течение двух недель от момента ТЦВС. Треть пациентов имеют признаки реканализации к 3 месяцу, а к 6 месяцу признаки реканализации наблюдаются у 50% детей, перенесших ТЦВС. При попытке отмены антикоагулянтной терапии

увеличение размеров тромба наблюдается у 1/3 пациентов, причем в 50% данный процесс протекает асимптоматично, тогда как в 40% случаев имело место возникновение новых венозных инфарктов. Многие центры проводят рутинную антикоагулянтную терапию ТЦВС. Несмотря на отсутствие данных в пользу повышения риска кровоточивости при длительном применении антикоагулянтов, она, как правило, носит лимитированный по времени характер. По данным доступной литературы у взрослых, развивших картину ТЦВС с сопутствующей кровоточивостью, польза от применения антикоагулянтной терапии превышает возможные риски ее проведения. Помимо антитромботической, применяется гидратационная и противосудорожная терапия (при наличии показаний), а также меры, направленные на снижение внутричерепного давления, проводится тщательный мониторинг возможной компрессии зрительного нерва. При выявлении интракраниальных очагов инфекции применяются антибактериальные препараты или нейрохирургическое вмешательство.

Кохрановский мета анализ демонстрирует статистически недостоверно значимую роль гепарина в снижении риска смерти и невозможности самостоятельного обслуживания взрослых пациентов, перенесших ТЦВС. **Детям с тромбозом центральных венозных синусов (ТЦВС), без признаков значимого внутричерепного кровоизлияния, необходимо проводить антикоагулянтную терапию первоначально препаратами НФГ или НМГ с последующим переходом на НМГ или АВК в течение минимум 3 мес. (Уровень 1B). В случае выявления радиологической картины неполной реканализации ТЦВС по истечению 3 месяцев, или если имеет место характерная клиническая симптоматика, мы предлагаем продолжить антикоагулянтную терапию еще в течение 3 мес. (Уровень 2C). Антикоагулянтная терапия возможна даже если у ребенка имеет место значимое кровоизлияние (Уровень 2C). Если же проведение антикоагулянтной терапии в данном случае невозможно, необходимо проведение радиологического мониторинга тромбоза в течение 5-7 дней. В случае выявления в этот период роста и распространения тромба, мы**

**рекомендуем проведение антикоагулянтной терапии (Уровень 2C). В случае наличия потенциально возобновляющихся факторов риска (например, нефротический синдром, терапия L-аспаргиназой) мы предлагаем возобновлять у пациентов с ТЦВС проведение профилактической антикоагулянтной терапии во время повторного возникновения таких факторов риска (Уровень 2C). Проведение рутинной тромболитической терапии, тромбэктомии или хирургической декомпрессии у детей с ТЦВС нецелесообразно, т.к. эти манипуляции резко повышают риск летального исхода. Данные методы лечения могут применяться лишь в случаях тяжелых ТЦВС при которых не было получено улучшения от терапии НФГ (Уровень 2C).**

Возможность развития псевдотуморозной симптоматики с риском нарушения функции зрения, а также формирование отогенной гидроцефалии, которое может быть не замечено ребенком или его родителями, является поводом для последующего (в течение 1 года) неврологического и офтальмологического мониторинга у детей, перенесших ТЦВС. Наличие головных болей, тошнота и рвота (особенно в ночное и утреннее время) может потребовать проведения нейровизуализации для исключения гидроцефалии и необходимости шунтирующей операции. Псевдотуморозная клиника может нивелироваться при назначении стероидных гормонов или ацетазоламида, однако, может потребовать и люмбоперитонеального шунтирования. Посттромботические когнитивные и другие виды неврологических расстройств требуют проведения дальнейшего лечения и реабилитации. Кроме того, необходимость дальнейшего наблюдения пациентов, перенесших ТЦВС продиктована случаями поздней манифестации основного заболевания, приведшего к тромбозу, например, болезнь Бехчета. Было показано что отсутствие реканализации повышает риск повторных эпизодов, поэтому в программу мониторинга также должны быть включены МРТ и МР-венография.

**Венозный тромбоз у детей, страдающих онкологическим заболеванием.**

Наиболее распространенным злокачественным заболеванием в детском возрасте является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Частота выявления ВТ при данном заболевании у детей значительно колеблется в пределах от 1,1 до 36,7% и составляет, в среднем, 5,2%, причем также, как и у взрослых, основная часть эпизодов наблюдается в течение терапии индукции. Не вызывает сомнений, что терапия препаратами аспаргиназы увеличивает риск ВТ у пациентов с ОЛЛ. В зависимости от производителя и характеристик препарата ВТ наблюдались в 0-8,7% случаев, причем большее количество эпизодов отмечено при использовании E coli-ASP. Использование высоких доз данного препарата в комбинации со стероидами может еще больше повышать риск ВТЭ у детей. Риск ВТ также высок у детей, страдающих лимфомой, саркомой и опухолями ЦНС.

Для лечения тромбозов у детей, страдающих онкологическим заболеванием, препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины. Это связано с тем, что при помощи препаратов данной группы достаточно просто поддерживать уровень необходимой антикоагуляции при проведении частых манипуляций, таких, например, как люмбальная пункция. В данном случае необходимо пропустить введение 2 доз препарата и возобновить терапию через 12-24 часа после процедуры. Как правило, у детей применяются достаточно интенсивные курсы химиотерапии, приводящие к длительной тромбоцитопении. В течение первых 2 недель терапии необходимо поддерживать количество тромбоцитов на уровне более 50 тыс. в мкл., после чего доза вводимого НМГ рассчитывается в зависимости от уровня тромбоцитов. При количестве пластинок превышающем 50 тыс. в мкл. может применяться полная доза НМГ, при 20-50 тыс. – 50% дозы, а при снижении уровня тромбоцитов менее 20 тыс. – необходимо отменить введение препарата. Данные рекомендации исходят из накопленного клинического опыта, однако не подтверждены результатами систематических исследований.

В отличие от взрослых пациентов, по разрешению провоцирующего фактора, дети могут не нуждаться в длительных (более 3 мес.) курсах антитромботической терапии и она может быть прекращена по разрешению факторов риска,

**например, окончание терапии аспаргиназой, разрешение объемного образования средостения и др. (Уровень 2С).**

Наличие злокачественного новообразования и необходимость проведения химиотерапевтического, хирургического или иного вида лечения может изменять соотношение риска и пользы при проведении терапии ТГВ. В таком случае врачу необходимо учитывать данные факторы в каждом случае индивидуально.

### **Тромбоз подкожных вен у детей**

Тромбоз подкожных вен (ТПВ) является достаточно распространенной патологией у взрослых пациентов. Различие патофизиологических механизмов и частоты возникновения данной патологии у детей и взрослых, а также отсутствие контролируемых исследований проведенных в группе пациентов младше 18 лет, не позволяет напрямую экстраполировать рекомендации по терапии ТПВ, принятые у взрослых пациентов на педиатрический контингент.

При решении вопроса о режиме терапии ТПВ у детей мы рекомендуем:

**-В случаях непротяженного катетер-ассоциированного ТПВ, или ТПВ, возникшего на фоне тромбоза, который локализован в пределах одной подкожной вены у ребенка без сопутствующих факторов риска тромбоза (иммобилизация, катетер, тяжелый инфекционный процесс, онкологическое заболевание или его терапия и др.) возможно ограничиться применением местных противовоспалительных средств при тщательном радиографическом (УЗДГ) мониторинге регионарного венозного русла. В случае роста размеров тромба в пределах поверхностной венозной сети мы предлагаем начать лечение антикоагулянтами в профилактической или терапевтической дозе.**

**-В случаях непротяженного катетер-ассоциированного ТПВ, или ТПВ, возникшего на фоне тромбоза, который локализован в пределах одной подкожной вены у ребенка с сопутствующей патологией или факторами риска тромбоза рекомендуется начать лечение антикоагулянтами в профилактической дозе при тщательном**

радиографическом (УЗДГ) мониторинге регионарного венозного русла. В случае роста размеров тромба в пределах поверхностной венозной или распространения тромбоза на глубокую венозную сеть мы рекомендуем следовать рекомендациям по ведению пациентов с ТГВ (Уровень 3).

- В случаях протяженного ТПВ в пределах одной вены или ТПВ, затрагивающего 2 и более вены, распространения тромбоза на глубокую венозную сеть целесообразно следовать рекомендациям по ведению пациентов с ТГВ (Уровень 3).

- При идиопатическом ТПВ мы предлагаем начать лечение антикоагулянтами в профилактической или терапевтической дозе. Длительность такого лечения не определена, но должна составлять минимум 6 недель (Уровень 3).

- Не рекомендуем рутинное хирургическое лечение ТПВ у детей (Уровень 3).

**Ведение пациентов с венозным тромбозом при противопоказаниях к антикоагулянтной терапии.**

В некоторых случаях, когда применение антикоагулянтов ассоциировано с высоким риском жизнеугрожающих кровотечений, например, при тромбоцитопении, наличии активного кровотечения, ведение пациентов с венозным тромбозом представляет большие сложности. В данном случае, мы рекомендуем тщательный радиографический/УЗДГ мониторинг состояния тромба (Уровень 3). В случае подростков и детей с массой тела более 40 кг возможно применение компрессионного трикотажа (Уровень 2С). Решение о возобновлении и режиме антитромботической терапии принимается исходя из данных о росте тромба при отсутствии абсолютных противопоказаний к антикоагулянтной терапии (например, наличии или высоком риске жизнеугрожающего кровотечения). При высоком риске ТЭЛА и невозможности проведения антикоагулянтной терапии, у детей с массой тела более 10 кг могут быть использованы временные кава-фильтры (Уровень 2С).

В тех случаях, когда у пациента с венозным тромбозом и противопоказаниями к антикоагулянтной терапии имеется ЦВК, для поддержания его состоятельности и снижения риска повторного катетер-ассоциированного тромбоза возможно применение постоянной инфузии с физиологическим раствором/низкими концентрациями НФГ (1-3Ед/кг/час), или применение низкодозовой системной профилактики НФГ (10Ед/кг/час) в режиме постоянной инфузии. Безусловно, в каждом случае вопрос о тромбопрофилактике у пациента с кровоточивостью должен решаться индивидуально.

Течение наследственного геморрагического заболевания у пациента с венозным тромбозом, например, гемофилией, болезнью Виллебранда и др., не должно являться противопоказанием к антикоагулянтной терапии. В данном случае необходимо решить вопрос об адекватной гемостатической терапии пациента.

**В тех случаях, когда у пациента имеет место геморрагический синдром или сохраняется высокий риск кровоточивости и принято решение о назначении антикоагулянтной терапии, отдавать предпочтение препаратам НФГ в виде постоянной инфузии (Уровень 3).** Это связано с более коротким периодом полужизни данного препарата, по сравнению с другими антикоагулянтами.

### **Нефармакологическая профилактика тромбозов у детей.**

Применение трикотажа с градуированной компрессией, перемежающаяся аппаратная компрессия и венозные помпы улучшают венозный отток и уменьшают явления стаза в нижней конечности. Тем не менее, **применение данных методов, как правило, возможно у детей масса которых превышает 40 кг, а также подростков (Уровень 1С).**

Ввиду трудности (невозможности) добиться нужной степени и градиента компрессии при эластичном бинтовании, **мы рекомендуем использовать фабричный компрессионный трикотаж с необходимой степенью компрессии, которая подбирается врачом-флебологом/сосудистым хирургом (Уровень 3).**

Не стоит забывать, что физические методы антитромботической профилактики не снижают риска развития ТЭЛА и летального исхода.

### **Тромбофилия у детей.**

Тромбофилия – врожденное (наследственное) или приобретенное состояние, длительно, возможно, на протяжении всей жизни, предрасполагающее к патологическому тромбообразованию. Тромбофилия не является болезнью в классическом понимании и может реализоваться в виде тромбозов или длительно протекать бессимптомно. Учитывая, что патогенез тромбозов почти всегда комплексный, наличие тех или иных стойких нарушений в системе гемостаза может значимо изменять риск тромбоза при действии различных «пусковых факторов». Данный феномен наиболее ярко продемонстрирован у взрослых носителей полиморфизма FV-Leiden. Если носительство данного полиморфизма в гомозиготном состоянии повышает риск спонтанных тромбозов в разы, то при наличии сопутствующей патологии этот риск может повышаться в десятки раз.

На сегодняшний день доказано повышают риск тромбозов у детей (группа А):

1. Дефицит естественных антикоагулянтов (протеин С, S, АТ).
2. Резистентность к активированному протеину С.
3. Носительство протромботических полиморфизмов FV-Leiden, FPG20210A, MTHFR C677T.
4. Повышение концентрации гомоцистеина.
5. Повышение концентрации липопротеина.
6. Наличие положительной пробы на волчаночный антикоагулянт.
7. Повышение титра антифосфолипидных антител (анти-β2-гликопротеин 1 IgG и антикардиолипиновые антитела IgG).

Недоказанные, но потенциальные маркеры тромбофилии (группа В):

1. Повышение активности факторов II, VII, VIII, IX, XI, XIII свертывания, а также фактора Виллебранда.
2. Снижение активности протеина Z.

3. Дисфибриногенемия.
4. Не-0 группа крови.
5. Дефицит XII фактора свертывания
6. Дефицит ингибитора пути тканевого фактора
7. Повышение активности ингибитора активатор плазминогена 1 типа.
8. Повышение активности тромбин активируемого ингибитора фибринолиза.

Недоказанные, но возможные маркеры тромбофилии (группа С):

1. Гиперхолестеринемия.
2. Гипераггрегационный синдром.
3. Гиперфибриногенемия.
4. Носительство множественных полиморфизмов системы гемостаза

Опубликованные рекомендации у взрослых пациентов не предусматривают рутинного поиска маркеров тромбофилии у взрослых пациентов, тем не менее, подчеркивают пользу их выявления в том числе для оценки риска повторных эпизодов у лиц молодого (до 40 лет) возраста, а также в случаях отягощенного по тромбозам семейного анамнеза.

К настоящему времени проведено немалое количество исследований, определяющих влияние тех или иных факторов тромбофилии на риск развития тромбозов у детей. Опубликованные мета-анализы демонстрируют, что некоторые факторы тромбофилии значимо и статистически достоверно повышают риск повторных тромбозов у детей, однако до сих пор имеются лишь единичные исследования, характеризующие роль тромбофилии в формировании риска первого эпизода тромбоза у детей, причем большинство из них носят ретроспективный характер.

**Все дети, вне зависимости от этиологии тромбоза подлежат обследованию на носительство маркеров тромбофилии из группы А (Уровень 3).** Наша позиция основана на высокой настороженности в отношении повторных тромботических эпизодов, особенно у детей с хроническим или длительно протекающим заболеванием, в т.ч. требующим агрессивной терапии

(например, онкологическое заболевание или системное заболевание соединительной ткани), а также у пациентов с идиопатическим тромбозом.

***Дефицит естественных антикоагулянтов и фульминантная пурпура у детей.*** Наследственный дефицит естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III, протеины C и S является доказанным фактором риска как первичных, так и повторных венозных тромбозов у детей. Распространенность дефицита антитромбина III колеблется от 2 до 20 на 10000 населения, а частота обнаружения у детей с тромбозами – от 1,4 до 12,5%. Дефицит протеина C у детей с тромбозами встречается в 5,4 – 13,9% случаев при средней распространенности 1: 16000 – 32000 населения. Ожидаемая распространенность дефицита протеина S в популяции не менее 5:100000 человек, у детей с тромбозами дефицит этого естественного антикоагулянта обнаруживается у 1,0 – 14,3% больных. Может встречаться и приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов. Чаще всего его причинами служат инфекции: менингококкцемия, ВИЧ, сепсис; поражение печени, прием непрямых антикоагулянтов, дефицит витамина K, системные и онкологические заболевания. Возможно приобретенное снижение уровня антитромбина III, протеинов C и S при неспецифическом язвенном колите. Описано развитие ингибитора естественных антикоагулянтов. Несмотря на убедительные данные о повышении риска тромбозов у детей с дефицитом/снижением активности естественных антикоагулянтов, до сих пор не определено, могут ли являться данные состояния поводом для изменения длительности или режима антикоагулянтной терапии. Однако, учитывая высокий риск повторных эпизодов, **детям с тромбозом и доказанном дефиците протеина C, S, или антитромбина показано проведение заместительной терапии концентратами протеина C и антитромбина или свежезамороженной плазмой (в случае невозможности введения концентратов или дефиците протеина S) (Уровень 3).**

Кожная фульминантная пурпура – острый, быстро прогрессирующий, потенциально летальный синдром диссеминированного свертывания крови, связанный с дефицитом протеина C/S и характеризующийся почти 100%

летальностью при отсутствии патогенетической терапии. В начале заболевания кожные элементы характеризуются как мелкие экхимозы, которые впоследствии увеличиваются в диаметре, приобретают пурпурно-черную окраску, и в их центре формируется булла, после чего наблюдаются некротические и гангренозные явления. Такие элементы, как правило, формируются на конечностях, однако могут наблюдаться и на ягодицах, животе, в паху, а также на коже головы. Кроме того, пурпурозные элементы возникают в местах пункций, давления или травматизации. Необходимо отметить, что помимо тромботических явлений наблюдается ДВС-ассоциированная кровоточивость.

**Детям с клинической картиной фульминантной пурпуры показано незамедлительное определение активности протеинов С и S (Уровень 1В).**

Степень поражения при этом зависит от уровня активности данных естественных антикоагулянтов. У всех детей, развивших клиническую картину фульминантной пурпуры в период новорожденности, показатели протеина С/S были близки к нулю, в то время как у детей с длительным или замедленным течением, уровень протеина С находился в пределах 0,05-0,20 Ед/мл. Классическими клиническими признаками гомозиготного дефицита протеина С/S являются: внутриутробное поражение головного мозга и/или глаз, кожная пурпура, возникающая в течение первых часов-дней жизни, и, гораздо реже, тромбоз крупных сосудов.

Как правило, постановка правильного диагноза не откладывается и соответствует времени манифестации клинических проявлений. В настоящее время для лечения фульминантной пурпуры у детей применяются препараты концентрированного протеина С в дозах от 20 до 100 Ед/кг. Альтернативным методом является введение СЗП в дозе 10-20 мл/кг каждые 6-12 часов, при этом сразу после введения уровень протеина С в плазме составляет 15-32%, а через 12 часов – 4-10%. Уровень протеина S, который по большей части связан с С4b, на втором часу после введения СЗП составляет 23%, а через 24 часа – 14%, что соответствует ожидаемому периоду полураспада в 36 часов. Заместительная терапия должна проводиться до тех пор, пока не будут разрешены клинические

признаки заболевания, что обычно наблюдается в течение 6-8 недель, при этом для оценки эффективности лечения может применяться оценка концентрации Д-димера. В дальнейшем, **детям с доказанным гомозиготным дефицитом протеина С показана длительная терапия антагонистами витамина К (Уровень 2С), НМГ (Уровень 2С), введение препаратов протеина С (Уровень 1В), или трансплантация печени (Уровень 2С).** Для предотвращения некроза кожи, при начале приема АВК должна проводиться заместительная терапия, длительность которой определяется в зависимости от достижения целевых, терапевтических значений МНО (обычно от 2,5 до 4,5). Для предотвращения таких осложнений пероральной антикоагулянтной терапии как кровотечения, которые могут возникнуть при высоких значениях МНО, а также повторных симптомов пурпуры, возникающих при низких значениях МНО, данный показатель должен тщательно мониторироваться.

При мониторинге пациентов с дефицитом естественных антикоагулянтов также показан тщательный контроль уровня D-димеров. Основанием **проведения заместительной терапии дефицита естественных антикоагулянтов является повышение концентрации D-димеров более 1000 нг/мл (Уровень 3).**

*Персистирование антифосфолипидных антител у детей с ВТ.* Наличие АФЛАТ у детей повышает риск тромботических эпизодов, однако до сих пор остается неясным является ли этот риск сопоставимым с таковым у взрослых пациентов. В то же время, на сегодняшний день не существует специфических рекомендаций ни по оптимальным режимам терапии ТГВ, ни по необходимости проведения первичной антитромботической профилактики у детей с АФЛАТ. У **детей с ВТЭ, при выявлении персистирующих АФЛАТ, мы предлагаем следовать общим рекомендациям по терапии ВТЭ у детей (Уровень 2С) и проводить данную терапию с участием ревматолога (Уровень 3).** В зависимости от возраста пациента, возможны ситуации, в которых будет более правильным следовать рекомендациям для взрослых пациентов.

*Гипергомоцистеинемия* является доказанным фактором риска повторных ВТ у детей. Уровень гомоцистеина кодируется множественными генетическим

последовательностями, продукты которых участвуют в метаболизме фолиевой кислоты и витамина В12 в организме, наиболее значимой из которых является полиморфизм MTHFR C677T. Показано что прием фолиевой кислоты позволяет в большинстве случаев снижать концентрацию гомоцистеина, тем самым уменьшая риск повторных тромбозов. Поэтому у детей с гипергомоцистеинемией целесообразно длительное курсовое применение фолиевой кислоты или ее комбинации с пиридоксином и цианкобаламином под контролем уровня гомоцистеина (Уровень 3).

**Другие маркеры гематогенной тромбофилии.** В настоящее время нет специфических показаний для модуляции режимов антитромботической терапии или профилактики у детей с тромбозами на фоне персистенции протромботических полиморфизмов, гиперлипопротеинемией (А), резистентностью к активированному протеину С без носительства FV-Leiden, или выявленном волчаночном антикоагулянте без АФЛС.

**У пациентов с перенесенным ВТ и тромбофилией (группа А) в случае воздействия потенциальных факторов риска тромбоза (ЦВК, нефротический синдром, онкологическое заболевание и др.) вопрос о назначении тромбопрофилактики и ее режиме решается индивидуально (Уровень 2С).**

Имеются сообщения о повышенном риске тромбозов у девушек-носителей полиморфизма FV-Leiden при применении эстроген-содержащих контрацептивов, связи с этим **рекомендуется по возможности воздержаться от применения данных препаратов или оценить риск их применения с участием специалиста, имеющего опыт ведения пациентов с тромбофилией (Уровень 3).**

**Ведение пациентов с ВТ и выявленными маркерами тромбофилии должно осуществляться с участием специалиста, имеющего опыт ведения таких пациентов (Уровень 3).** При оценке риска повторных эпизодов необходимо учитывать степень протромботического эффекта действующих факторов риска.

**В случае выявления маркеров тромбофилии у детей без тромбоза в анамнезе рутинная антикоагулянтная профилактика не показана (Уровень 1С).** Решение в пользу не назначения рутинной антитромботической профилактики основано на том, что частота кровотечений, ассоциированных с применением антикоагулянтов выше, чем частота тромбозов у детей.

Исходя из накопленных данных, а также знаний о патогенезе невынашивания беременности в настоящее время **мы не рекомендуем рутинное обследование детей, рожденных от матерей без отягощенного тромботического анамнеза, страдающих привычным невынашиванием беременности (Уровень 1С).**

На сегодняшний день однозначно не доказана роль отягощенного по тромбозам семейного анамнеза на риск развития первичных тромбозов у детей. **Тем не менее, такое обследование может быть полезным, если в семейном анамнезе имеют место множественные спонтанные тромбозы у лиц молодого возраста (Уровень 3).**

Выявление маркеров тромбофилии у ребенка оказывает значимое психологическое воздействие на пациентов подросткового возраста и его родителей/родственников и может нарушать нормальное развитие ребенка.

Несмотря на опубликованные данные, до сих пор нет единого мнения, какое место занимает тромбофилия в формировании риска тромбозов у детей. Зачастую необоснованное ожидание тромбоза у ребенка приводит к повышенной настороженности и необоснованному назначению антикоагулянтной профилактики или модуляции образа жизни. Мы призываем к тому, чтобы врачи, ведущие пациентов с тромбофилией, принимали взвешенное решение в вопросах профилактики тромбозов у детей с тромбофилией.

### **Наблюдение пациентов, перенесших венозный тромбоз (Уровень 3).**

После разрешения тромбоза и стабилизации состояния пациента, дети, перенесшие эпизод венозного тромбоза, вне зависимости от наличия/отсутствия маркеров тромбофилии, подлежат длительному (до 18-летнего возраста) амбулаторному наблюдению детским гематологом.

В стабильном состоянии, такие пациенты должны являться на амбулаторный прием не реже 2 раз в год. При этом решение о необходимости госпитализации пациентов принимается в каждом случае индивидуально. Далее мы представляем минимальный объем обследования пациента, перенесшего венозный тромбоз, вне зависимости от данных обследования на тромбофилию в стабильном состоянии с низким риском повторных эпизодов:

- Клинический осмотр – не менее 2 раз в год.
- Клинический анализ крови – не менее 2 раз в год.
- Биохимия крови с определением липидного профиля – не менее 2 раз в год.
- Расширенная коагулограмма крови (скрининговые тесты, определение активности факторов 8 и 9 свертывания, фактора Виллебранда, протеинов С, S, АТ, волчаночного антикоагулянта) – не менее 1 раза в год.
- Определение уровня гомоцистеина и липопротеина (а) – не менее 1 раза в год.
- Определение маркеров антифосфолипидного синдрома – не менее 1 раза в год.
- Определение концентрации D-димеров и фибриногена крови – не менее 2 раз в год.

Повторение генетического обследования в большинстве случаев не показано.

При наличии маркеров тромбофилии, а также высоком риске повторных эпизодов, объем необходимого амбулаторного и стационарного обследования устанавливается индивидуально.

Необходимость привлечения других специалистов и исследований будет зависеть от локализации тромба.

Проведение профилактической вакцинации у пациентов, перенесших тромбоз. В настоящее время нет данных о влиянии профилактической вакцинации на риск развития тромбозов у детей. В случае выявления АФЛАТ мы рекомендуем, чтобы данное решение принималось согласно рекомендациям ревматолога/иммунолога.

Занятия спортом и образ жизни. Занятия физической культурой и ЛФК улучшают трофику тканей, венозный отток и общее состояние пациентов, перенесших тромбоз. Дети, перенесшие венозный тромбоз должны вести активный и здоровый образ жизни.

Тем не менее, мы предлагаем воздержаться от занятий травмоопасными видами спорта, а также рекомендуем избегать ситуаций, связанных с перегреванием, переохлаждением, гипертермией и дегидратацией.