

ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ



Тромбозы у детей

- Тромбоз – патологическое состояние, связанное с нарушением кровотока и ишемией органа вследствие закрытия тромбом просвета сосуда. Либо избыточное образование тромботических масс, при котором развивается угроза окклюзии сосуда.
- Тромбоэмболия – обтурация артериального сосуда тромбом, образовавшимся в более высоко лежащих отделах кровеносной системы и попавшим в сосуд с током крови.

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 или иммунное поражение эндотелия), патологическая активация тромбоцитов, абсолютный или относительный дефицит естественных антикоагулянтов.

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. Повреждение эндотелия, аномалии развития сосудов.

КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫЕ ТРОМБОЗЫ

- **Предположительные механизмы** (Chidi CC, King DR, Bales ET. 1983; Wakefield A, Cohen Z, et al. 1989; Pottecher T, Forrler M, et al. 1984):
 - Повреждение сосудистой стенки
 - Нарушение характера тока крови
 - Введение препаратов, повреждающих сосудистую стенку
 - Тромбогенные материалы из которых изготовлен катетер
- **Локализация:**
 - Пупочная и воротная вены
 - Система верхней полой вены, синдром верхней полой вены
 - Правое предсердие
 - ТЭЛА
 - Система нижней полой вены
- **Диагностика:** Ангиография – наиболее чувствительный метод , УЗ - менее чувствительный - 20% , (Mitchell L, Chait P, et al. 1999)

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

Угрожающие тромбозы:

- Любые окклюзирующие артериальные
- Системы верхней поллой вены
- Внутричерепные
- Нижней поллой вены
- Почечных вен
- Печеночных вен
- Портальные

Не несущие непосредственной угрозы

- Внутрисердечные
- Артериальные пристеночные
- Периферические вены
- Вены конечностей

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
- Гиперлипопротеинемия (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, at all. 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, at all. 2008)

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ СОСУДОВ

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

СЕПСИС

Наиболее опасен грамм-отрицательный, в том числе менингококковый сепсис

□ Бак. эндотоксины:

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

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

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

ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ

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

ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ

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

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

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

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

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

ДИАГНОСТИКА (Roy et al 2002).

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

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

(A. VELDMAN at all. 2008)

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

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

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)
- тенектеплаза
- урокиназа

□ Хирургическое лечение

□ Заместительная терапия:

- антитромбин III
- протеин С
- СЗП

□ Непрямые антикоагулянты

ДОЗЫ НФГ ГЕПАРИНА

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

АЧТВ, 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 след. день
86-95	0	0	-10	4
95-120	0	30	-10	4
>120	0	60	-15	4

Нагрузочная доза: гепарин 75Ед/кг внутривенно за 10 минут;

Начальная поддерживающая доза: 28 Ед/кг/час < 1 года, и 20 Ед/кг/час для >1 года;

Целевое АЧТВ 60-85 сек. (что соответствует урону анти-Ха активности 0,35-0,7);

АЧТВ измерять через 4 часа после введения нагрузочной дозы и каждые 4 часа после изменения дозы

По достижению терапевтического интервала АЧТВ – ежедневно ОАК и АЧТВ.

ДОЗЫ НМГ ГЕПАРИНА

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

Схема		Доза
<i>Доза ревинарина (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 (Иннохеп) 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

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

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

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ

□ Венозные тромбозы:

- Не менее 6 недель
- До 3 х месяцев
- При необходимости до 6 месяцев

□ Артериальные тромбозы

- Не менее 3 дней
- До 10 дней

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

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

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

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

Рецидивы были связаны:

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

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

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

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)
- Продолжающееся воздействие протромботического фактора

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)
- Идиопатический венозный тромбоз у детей от 12 лет.
- 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

ТРОМБОЗ ПОЧЕЧНЫХ ВЕН

(Andrew M, Monagle P, Brooker L. 2000)

- У 80% возникают преимущественно на 1 месяце или внутриутробно.
- Предположительные механизмы:
 - Асфиксия
 - Шок
 - Полицитемия
 - «Синие» ВПС
 - Диабет у матери
 - Дегидратация
 - Сепсис
- Локализация:
 - 76% - односторонняя без преимущественной локализации
 - 24% - двусторонняя
- Диагностика:
 - ультразвуковое сканирование
 - КТ, МРТ

ЭКСТРАЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ТРОМБОЗЫ

- **Чаще иатрогенные** (Flanigan DP, Keifer TJ, et al. 1983; White JJ, Talbert JL, Haller JA. 1968)
- **Локализация:**
 - При иатрогенных – зависит от положения катетера
 - Спонтанные – чаще артерии конечностей
- **Диагностика:**
 - ультразвуковое сканирование
 - рентгеноконтрастные исследования проводятся очень редко
- **Прогноз:** экстренные состояния, при отсутствии немедленной терапии исход неблагоприятный

ИШЕМИЧЕСКИЕ ИНСУЛЬТЫ (deVeber at all. 2000, 2001)

□ Предрасполагающие факторы

- Гиперкоагуляция у матери
- Асфиксия
- Родовая травма
- Внутрисердечный шунт (сброс право-лево)
- Высокий гематокрит
- Обезвоживание

□ Диагностика сложна:

- МРТ, (НСГ?)
- Клиника – малоинформативна

□ Исходы:

- Смерть < 10%
- Персистирующий неврологический дефицит - 2/3 выживших
- Отсутствие остаточных явлений - 1/3 выживших

ТРОМБОЗЫ ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ

- **Предрасполагающие факторы** (deVeber GA, et al. 2000, 2001) :
 - Родовая травма
 - Другая патология родов, в том числе асфиксия
 - Высокий гематокрит
 - Обезвоживание
 - Постнатальная патология, в т.ч. инфекция
- **Диагностика сложна:** (Ludwig B, Brand M, et al. 1980; Govaert P, Voet D, et al. 1992; deVeber GA, et al. 2000, 2001)
 - МРТ, КТ, (НСГ?)
 - Клиника – малоинформативна
- **Исходы** (Barron TF, Gusnard DA, et al. 1992, deVeber, et al. 2000, 2001)
 - Смертность 7% – 12%
 - Персистирующий неврологический дефицит , в том числе внутричерепная гипертензия - 33% - 61%
 - Судороги 21%
 - Рецидивирующие церебральные или системные тромбозы < 5% - 9%

ФУЛЬМИНАНТНАЯ ПУРПУРА

- Причина – гомозиготный дефицит протеинов C или S
- Проявления:
 - Кожный синдром
 - Внутриутробное поражение мозга и глаз
- Диагностика:
 - Клиника
 - Определение активности протеина C или S (активность не определяется)
- Терапия проявлений
 - Концентрат протеина C 30 – 60 – 100 МЕ/кг разово активность не ниже 10%
 - СЗП (при дефиците протеина S)
 - НФГ, НМГ
 - Непрямые антикоагулянты пожизненно с МНО – 3,5

ФУЛЬМИНАНТНАЯ ПУРПУРА

- Причина – гомозиготный дефицит протеинов С или S
- Проявления:
 - Кожный синдром
 - Внутриутробное поражение мозга и глаз
- Диагностика:
 - Клиника
 - Определение активности протеина С или S (активность не определяется)
- Терапия проявлений
 - Концентрат протеина С 30 – 60 – 100 МЕ/кг разово активность не ниже 10%
 - СЗП (при дефиците протеина S)
 - НФГ, НМГ
 - Непрямые антикоагулянты пожизненно с МНО – 3,5

ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- **Дефицит антитромбина III** (Chowdhury V, Lane DA, et al. 1994; Hakten M, Deniz U, et al. 1989; Bjarke B, Herin P, et al. 1974; Schander K, Niessen M, et al. 1980; Brenner B, Fishman A, et al. 1988; Peeters S, Vandenplas Y, et al. 1993; Soutar R, Marzinotto V, et al. 1993; Newman RS, Spear GS, et al. 1998; Jochmans K, Lissens W, et al. 1994; De S, V, Leone G, De Carolis MP, et al. 1987.)
- **Дефицит протеина C** (Auletta MJ, Headington JT. 1988; Bauer K. 1998)
- **Дефицит протеина S** (Mahasandana C, Suvatte V, et al. 1990; Gomez E, Ledford MR, et al. 1994; Marlar RA, Neumann A. 1990; Mahasandana C, Suvatte V, et al. 1990; Pegelow CH, Ledford M. et al. 1992)
- **Дефицит плазминогена** (Mingers AM, Philapitsch A, et al. 1999; Schuster V, Mingers AM, et al. 1997)
- **Мутация протромбина G20210A** (Dilley A, Austin H, et al. 1998)
- **Мутация фактора V (Лейден)** (Pipe SW, Schmaier AH, et al. 1996; Gurgey A, Mesci L, et al. 1996; Kodish E, Potter C, et al. 1995; Haffner D, Wuhl E, et al. 1996)

ТЕРАПИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ

(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

ТЕРАПИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

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

- НМГ п/к x 2 раза/сут (анти Ха активность – 0,5 – 1,0)
или
- НФГ в/в непрерывно (анти Ха активность – 0,5 – 1,0
или по АЧТВ 60 – 85 сек)

Длительность 6 нед – 3 мес., при необходимости до 6
мес.

- Тромболизис только при критическом состоянии или угрозе потери органа

ТЕРАПИЯ ТРОМБОЗОВ ПОЧЕЧНЫХ ВЕН

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

- Односторонний тромбоз – терапия НМГ или НФГ
- Двусторонний тромбоз – тромболизис с последующей терапией НМГ до 3 мес. При противопоказании к тромболизису – терапия НМГ или НФГ

ТЕРАПИЯ ТРОМБОЗОВ ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ

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

- Без значимого внутричерепного кровоизлияния – терапия НМГ или НФГ длительность от 6 нед. до 3 мес.
- Со значимым внутричерепным кровоизлиянием – мониторинг; при нарастании тромбоза – терапия НФГ или НМГ
- При сохранении признаков тромбоза – продолжить ещё 3 мес.

ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

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

- При отсутствии очагов эмболии – терапия антикоагулянтами не показана
- Рецидивы инсультов – показана терапия антикоагулянтами или дезагрегантами

ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

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

- Первичный инсульт: при отсутствии очагов эмболии – терапия антикоагулянтами не показана
- Рецидивы инсультов – показана терапия антикоагулянтами или дезагрегантами

ГОМОЗИГОТНЫЙ ДЕФИЦИТ ПРОТЕИНА С

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

- При наличии клиники (до разрешения клинических проявлений):
 - СЗП 10 – 20 мл/кг каждые 12 часов
 - Концентрат протеина С 20 – 60 МЕ/кг
- Длительное ведение:
 - Непрямые антикоагулянты
 - Препараты протеина С
 - НМГ

АРТЕРИАЛЬНЫЕ ТРОМБОЗЫ

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

- Угроза потери органа:
 - тромболизис
 - при противопоказании к тромболизису – хирургическое удаление тромба

- Нет угрозы потери органа:
 - НФГ не менее 5 – 7 дней

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

- Антитромбин III (30 – 50 – 100 МЕ/кг) 1 раз в 3 – 4 дня
- Протеин С (у детей с относительно низкой активностью)
- СЗП