

Уральский государственный медицинский университет,
ГБУЗ СО ОДКБ №1

**Протокол диагностики и
лечения тромбозов у детей:
международный
исследовательский опыт- в
реальную клиническую
практику**

Доцент кафедры госпитальной педиатрии, к.м.н.
Кузнецов Николай Николаевич

Общие положения

Тромбоз (новолат. thrombōsis — свёртывание от др.-греч. θρόμβος — сгусток) — прижизненное формирование сгустков внутри сосудов, препятствующих свободному потоку крови по кровеносной системе.

Частичная или полная окклюзия артерий неизбежно приведет к нарушению тканевого или органного кровотока, гипоксии, аноксии и гибели органа, венозный тромбоз сформирует трофические изменения тканей.

Опасность быстрого развития состояния, угрожающего здоровью и жизни ребенка в результате тромбоза, требует принятия экстренного решения о диагностике и терапии в кратчайшие сроки.

Основные приобретенные причины тромбозов

- наличие сосудистых катетеров;
- различные виды шоков;
- тяжелое течение бактериальных и вирусных инфекций с вторичными васкулитами;
- изменение гемодинамики (при тяжелой гипоксии, ацидозе);
- изменения реологических свойств крови при полицитемии, тяжёлой дегидратации;
- гипертромбоцитоз;
- аномалии сосудистой стенки;
- сахарный диабет у матери (I типа, гестационный);
- антифосфолипидный синдром у матери;
- метаболический синдром у матери;

Основные наследственные причины тромбозов у новорожденных

- дефицит и/или полиморфизмы физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С, S, тромбомодулина, ингибиторов внешнего пути активации свёртывания, активатора плазминогена), избыток ингибитора протеина С и/или ингибитора комплекса «антитромбин III - гепарин»;
- полиморфизмы прокоагулянтов [фактора V (Лейден), протромбина];
- дефицит фактора XII;
- тромбогенные дисфибриногенемии;
- полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы C677T C>T, A1298C A>C ;
- полиморфизмы рецепторов тромбоцитов к коллагену и фибриногену.

Эпидемиология

- **Частота тромбозов у новорожденных детей, включая церебральные- 5,1 на 100 000 новорожденных [Nowak-Gott U, 1997].**
- **Распространенность в Канаде – 2,4 /1000 новорожденных [Schmidt B., 1995].**
- **Распространенность в Великобритании– 3,2 /1000 новорожденных [Albicetti M., Andrew M., Monagle P., 2005].**

Эпидемиология

- **Частота развития тромбозов вследствие установки
умбиликального катетера-
13%, катетеров в другие вены 19-30 % [Tanke R.B., van
Megen R., 1994];**
- **тромбоз почечных вен ~10% от всех венозных
тромбозов, из них
1/4 - билатеральные [Andrew M., Monagle P., 2000];**
- **частота церебральных венозных тромбозов - 41 на 100
000
[de Veber G., Andrew M., 2001];**

Эпидемиология

- **данные аутопсии: 20-65%;**
- **использование умбиликального катетера приводит к развитию субклинического портального тромбоза у 43% пациентов, полная или частичная реканализация - у 56% [Kim J.H, Lee Y.S., 2001].**
- **частота тромбозов различной локализации, включая редкие локализации, у новорожденных, диагностированных в ГБУЗ СО ОДКБ №1 7,8 на 100 000 обращений.**
- **в РФ не создано единого регистра тромботических состояний у детей.**

Клиническая картина артериальных тромбозов

- **Тромбоз церебральных артерий**



- Заторможенность, отказ от еды, срыгивания, снижение физиологических рефлексов новорожденного, судороги, потеря сознания.

Клиническая картина артериальных тромбозов

- **Тромбоз артерий конечностей**

- **Бледность кожных покровов, снижение температуры, похолодание конечности, отсутствие пульсации. Эпидермальные пузыри на фоне синюшной окраски кожи**



Клиническая картина артериальных тромбозов

- **Тромбоз мезентериальных артерий**



- **Срыгивания, рвота, выделение желчи по желудочному зонду, вздутие живота, болезненность при пальпации, отсутствие стула или кровь в стуле. Острая болевая реакция , иногда болевой шок, увеличение частоты дыханий, тахикардия, снижение сатурации кислорода артериальной крови.**

Клиническая картина артериальных тромбозов

- **Тромбоз почечных артерий**
- **Снижение темпа диуреза,
олигурия, анурия,
бледность кожных
покровов, анемия, рвота,
увеличение
концентрации
креатинина, мочевины,
повышение АД**

Клиническая картина артериальных тромбозов

- **Тромбоз артерии яичка**



- **Болевая реакция.
Нарастание размеров
половины мошонки,
нарастание плотности
отека яичка и мошонки
на пораженной стороне.**

Клиническая картина артериальных тромбозов

- **Тромбоз аорты**



- **Бледность обеих нижних конечностей, дефицит пульса на ногах, значимая разница АД на руках и ногах (клиника имитации коарктации аорты)**

Клиническая картина венозных тромбозов

- Катетер – ассоциированные тромбозы
- Трудности введения препарата и получения крови из катетера, гиперемия по ходу вены

Клиническая картина венозных тромбозов

- Синус- тромбоз



- Заторможенность, отказ от еды, судороги, снижение физиологических рефлексов, в ряде случаев – отечность в области волосистой части головы и области глаз

Клиническая картина венозных тромбозов

- Тромбоз вен конечностей



- Отек и синюшная окраска, иногда гиперемия кожных покровов нижних конечностей. Боль, ограничение движений.

Клиническая картина венозных тромбозов

- **Тромбоз почечных вен**
- **Наличие пальпируемого образования в брюшной полости, гематурия, протеинурия.**

Клиническая картина венозных тромбозов

- **Тромбоз верхней поллой вены**



- **Отек и синюшность лица, шеи, надключичных областей**

Клиническая картина венозных тромбозов

- Тромбоз нижней поллой
вены



- Отек и синюшная окраска кожи нижних конечностей, гематурия, протеинурия, возможен респираторный дистресс-синдром, повышение АД

Клиническая картина венозных тромбозов

- Тромбоз воротной вены



- Увеличение печени и селезенки, желтуха, лабораторные признаки нарушения функций печени.

Диагностика.

- **Анамнез** (сосудистые заболевания у кровных родственников, ОАА по синдрому потери плода)
- **Клинический осмотр**
- **Инструментальная диагностика:** Пульсоксиметрия, УЗДГ, МРТ, КТ (сосудистая программа), Ангиография.
- **Лабораторная диагностика:** D-димеров и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), концентрация антитромбина, протеина С, протеина S, резистентность к активированному протеину С (парус-тест), концентрация фибриногена, плазминогена, ингибитора активатора плазминогена, F-VIII, F-XII.
- АЧТВ, ПВ, ТВ, количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов.
- Молекулярногенетический статус плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемостаза, генов ферментов фолатного цикла, генов оксида азота пациента
- АФС.
- гомоцистеин

Консилиум специалистов

- акушер-гинеколог
- неонатолог,
- педиатр,
- детский хирург,
- гематолог,
- невролог,
- кардиолог,
- клинический фармаколог,
- анестезиолог-реаниматолог,
- врач лучевой диагностики,
- врач клинической лабораторной диагностики – лаборатории гемостаза,
- трансфузиолог,
- генетик.

Лечение

- Необходимо начинать сразу после установления диагноза и определения топики тромба, так как в течение нескольких часов могут развиваться необратимые изменения в структуре и функции паренхиматозного органа.
- Под контролем гемостазиограммы назначается **адекватная** лечебная доза нефракционированного гепарина(НФГ) или низкомолекулярного гепарина(НМГ). При выявленных дефицитах протеинов С и S, антитромбина к НФГ или НМГ добавляются соответствующие препараты.
- Для оценки эффективности важно проводить правильный лабораторный мониторинг проводимой терапии.

Режим дозирования НФГ

- Нагрузочная доза 75 ед/кг болюсно за 10 мин.
- Поддерживающая доза - 28 ед/кг/час.
- Контроль осуществляется по АЧТВ.
- Целевые значения - увеличение АЧТВ в 2-2,5 раза (для большинства реактивов - 60-85 сек).
- При подборе дозы анализ выполняется каждые 4 часа.

Режим дозирования НФГ

АЧТВ (сек)	Болюс (ед/кг)	Прекращение введения(мин)	Изменение дозы (%)	Повторное измерение АЧТВ (час)
< 50	50	0	+10	4
50-59	0	0	+10	4
60-85	0	0	0	24
86-95	0	0	-10	4
96-120	0	30	-10	4
>120	0	60	-15	4

НЕДОСТАТКИ ПРИМЕНЕНИЯ НФГ

- НЕОБХОДИМОСТЬ ПОСТОЯННОГО КОНТРОЛЯ КАЖДЫЕ 4 ЧАСА;
- НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЕ РАЗВИТИЕ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПО СРАВНЕНИЮ С НМГ;
- ВНУТРИВЕННЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ;
- ЗАВИСИМОСТЬ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИТРОМБИНА.

Режим дозирования НМГ

С лечебной целью НМГ могут вводиться в начальной лечебной дозе 2 раза п/к с последующей коррекцией по анти-Ха активности, концентрации D-димера, РФМК; с профилактической целью от эффективной лечебной - суточная доза уменьшается в 2 раза и вводится 1 раз п/к.

- **ДАЛЬТЕПАРИН (Фрагмин)** используется у детей независимо от возраста в дозе 130 ЕД/кг/сут для лечения и профилактическая доза 90 ЕД /кг/сут.
- **ЭНОКСАПАРИН (Клексан)** до 2 месячного возраста 1,5мг/кг 2 раза в сутки лечебная доза, после 2 месяцев 1мг/кг 2 раза в сутки, профилактическая доза 0,75 мг/кг и 0,5 мг/кг 1 раз в сутки соответственно.

Режим дозирования НМГ

- **РЕВИПАРИН (Клеварин)** при массе тела менее 5 кг 150ЕД/кг 2 раза в сутки лечебная доза, более 5 кг 100ЕД/кг 2 раза в сутки, профилактическая доза 50ЕД/кг и 30ЕД/кг 1 раз в сутки соответственно.
- **Цибор**
- **НАДРОПАРИН (Фраксипарин)** 38 ЕД/кг/сут для лечения и 20 ЕД/кг/сут для профилактики.

КОНТРОЛЬ ДОЗЫ НМГ

- Контроль дозы НМГ проводится по анти-Ха активности, D – димера, РФМК, парус-тесту. При этом отбор образца должен осуществляться в интервале 3-4 часов от момента введения препарата.
- Частота контроля 1 раз в 1-2 дня до достижения целевого значения анти-Ха активности (0,5 – 1 ЕД /мл), снижения концентрации D-димера, РФМК и повышения значения парус-теста.
- При длительной терапии, при изменении массы тела ребенка более чем на 20%, необходима коррекция дозы НМГ под контролем выше описанных показателей гемостаза.

Тромболитическая терапия

- Проводится препаратами активаторами плазминогена (Актилизе, Альтеплазе), доза 0,1-0,5 мг/кг /час в течение 6 час.
- Урокиназа 4400 Ед /кг в /в в течение 10-20 мин, затем 4400 ЕД /кг /час в течение 12 час.
- Стрептокиназа 2000-4000 Ед /кг в течение 10 мин, затем 1000-2000 Ед /кг /час в течение 6-12 час под контролем гемостазиограммы (фибриноген, D-димеры, РФМК, АЧТВ, ТВ,ПВ, антитромбин, протеин С и S,парус-тест, кол-во тромбоцитов) и УЗДГ, МРТ, КТ (сосудистая программа), пульсоксиметрия.

Тромболитическая терапия

- Параллельно с тромболизисом показано проведение инфузии НФГ в дозе 10 Ед /кг/час и СЗП 10 – 20 мл /кг .
- Далее через 4 часа от начала тромболизиса провести контроль гемостазиограммы.
- При снижении фибриногена менее 1 г/л приостановить терапию фибринолитиком и продолжить антикоагулянтную терапию НФГ или НМГ.
- При снижении концентрации антитромбина менее 50 %, протеина С менее 30% - проводится заместительная терапия (концентратами указанных препаратов или СЗП).

Риск тромболизиса

Геморрагические осложнения.

- Частота значимых геморрагических осложнений, потребовавших гемотрансфузии в разных группах составила до 20% []; частота внутричерепных кровоизлияний - до 15%[].
- Зарегистрированы случаи смерти от кровотечения вследствие проведения тромболитической терапии [].
- **Решение о назначении тромболитиков новорожденным и детям раннего возраста проводится по заключению клинического консилиума (*of lable*)**

Хирургическое удаление тромба.

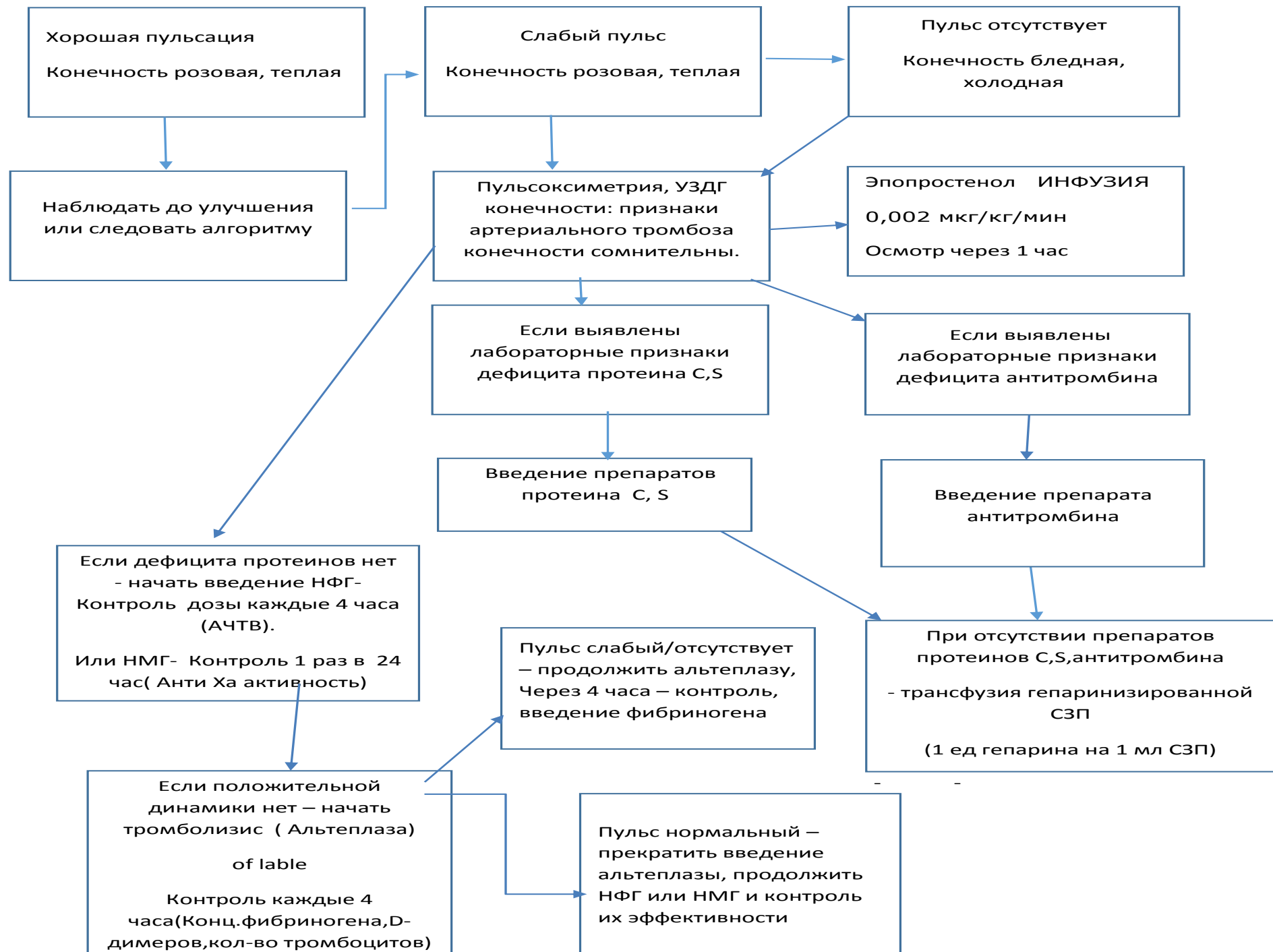
- В настоящее время нет и не ожидается анализа эффективности и безопасности применения хирургического лечения по сравнению с консервативной терапией у детей.
- Любое хирургическое лечение сопровождается проведением антикоагулянтной терапии.
- Диаметр сосудов новорожденных, особенно недоношенных детей создает технические трудности.
- Необходима специально оборудованная операционная и подготовленный специалист-сосудистый хирург.

ВАЖНО !

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И/ИЛИ ХИРУРГИЧЕСКОЕ
УДАЛЕНИЕ ТРОМБА ЭФФЕКТИВНЫ ТОЛЬКО **В ПЕРВЫЕ
ЧАСЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА.**

В ДАЛЬНЕЙШЕМ РИСК ОТ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРЕВЫШАЕТ
ПОЛЬЗУ.

Алгоритм диагностики и лечения артериальных тромбозов конечностей



Осложнения антикоагулянтной и тромболитической терапии

- тромбоцитопения, коагулопатия - высокий риск геморрагических осложнений;
- низкая активность антитромбина (гепаринорезистентность), резистентность к терапии гепарином другой этиологии;
- низкая активность плазминогена - недостаточная эффективность тромболизиса;
- дефицит протеинов C,S.

Передозировка гепарина

При передозировке гепарина, проявляющейся кровоточивостью, значительным увеличением АЧТВ (более 86 сек) и анти-Ха активности (более 1 ЕД/мл) необходимо введение протамина в дозе 1 мг/100 Ед гепарина в зависимости от времени последнего введения гепарина

Критерии выписки

- Клинические критерии: стабилизация состояния, выздоровление от основного заболевания (инфекция, сепсис и т. п.), восстановление гемодинамики и функции поврежденного органа или системы.
- Ультрасонографические показатели восстановления кровотока.
- Лабораторные критерии: нормализация концентрации D-димера, РФМК, и других показателей гемостазиограммы.



Благодарим за внимание !