Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: аспирант Ваганов А.А.

Реферат

На тему: «Тромбозы у детей»

Выполнила: врач-ординатор Козлова Л.С.

г. Красноярск, 2023 год

Оглавление

[Введение 3](#_Toc127020369)

[Определение 4](#_Toc127020370)

[Частота развития тромбозов у детей 5](#_Toc127020371)

[Основные протромботические факторы у новорожденных и недоношенных детей 6](#_Toc127020372)

[Клинические проявления тромбозов 8](#_Toc127020373)

[Диагностика тромбозов 10](#_Toc127020374)

[Терапия тромбозов 11](#_Toc127020375)

[Тактика подбора профилактического лечения 24](#_Toc127020376)

[Список использованной литературы 25](#_Toc127020377)

# Введение

Большинство педиатров могут признаться, что слово «тромбоз», как и слова «инфаркт» и «инсульт» трудно ассоциируются с детским возрастом. Частота тромбозов среди детей не превышает 1–5 случаев на 100000 детской популяции в год. Существует два пика: период новорожденности и подростковый возраст. Частота тромбозов у детей первых 6 месяцев жизни 5:100000 новорожденных. Частота венозных тромбозов у детей после года 0,7–1,9:100000 в год, из них до 30 % бессимптомных. В 95 % случаев причины тромбозов: вторичные окклюзии на фоне злокачественных новообразований, травм, операций, врожденных заболеваний сердца и системной красной волчанки. В возрасте старше 3 месяцев чаще встречаются венозные тромбозы. Соотношение венозных и артериальных тромбозов составляет 2:1 венозных тромбозов преобладает тромбоз, ассоциированный центральным венозным катетером (ЦВК), периферическим венозным катетером (ПВК), что связано с угрозой катетерассоциированного сепсиса. С артериальными тромбозами чаще ассоциируется присутствие в крови антител к фосфолипидам. Наследственная предрасположенность к тромбозам у детей стала активно изучаться последние 20 лет, благодаря молекулярной генетике. В настоящее время известно более 40 точечных мутаций в генах кандидатах тромбофилии.

Доказано, что риск тромбозов у детей увеличивается при дефиците естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С, протеина S), при резистентности к активированному протеину С – «мутации Лейдена» (FV-Leuden), при мутациях FIIG20210A (гиперпротромбинемии), MTHFR C677T (гипергомоцистеинемии), при повышении концентрации липопротеина, наличии положительной пробы на волчаночный антикоагулянт, повышении титра антифосфолипидных антител – анти-бета2- гликопротеин1 IgG и антикардиолипиновых антител IgG.

# Определение

Тромбоз — 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.

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 С677Т С>Т, А1298С А>С ;
* полиморфизмы рецепторов тромбоцитов к коллагену и фибриногену.

# Частота развития тромбозов у детей

Частота тромбозов у новорожденных детей меньше, чем у взрослых. По данным немецкого регистра, частота тромбозов у новорожденных детей, включая церебральные, составляет 5,1 на 100 000 новорожденных детей. Другие данные о распространенности неонатальных тромбозов:

* 2,5 на 100 000 обращений в больницу, из них 80% вследствие применения катетеров;
* частота развития тромбозов вследствие установки умбиликального катетера 13% тромбоз почечных вен 10% от всех венозных тромбозов, из них 1 / 4 - билатеральные;
* частота церебральных венозных тромбозов - 41 на 100 000;
* частота церебральных артериальных тромбозов - 28,6-90,3 на 100 000 живых новорожденных;
* частота тромбозов при использовании катетера:

- клинические исследования - 13-30%;

- данные аутопсии: 20-65%;

* использование умбиликального катетера приводит к развитию субклинического портального тромбоза у 43% пациентов, полная или частичная реканализация - у 56% .

# Основные протромботические факторы у новорожденных и недоношенных детей

Патогенез тромбозов у детей почти всегда комплексный. Эпизоды тромбозов у детей, как правило, возникают вследствие сочетания нескольких протромботических факторов. Наиболее значимые протромботические факторы перечислены ниже.

**1. Особенности системы гемостаза новорожденных детей.** Гемостатический баланс новорожденных отличается от такового у детей более старшего возраста и взрослых. У новорожденных активность многих прокоагулянтов и антикоагулянтов значительно ниже по сравнению со взрослой нормой. Помимо относительно низкой активности большинства компонентов, имеется дисбаланс между прокоагулянтами и их ингибиторами: активность ферментов свертывания крови (факторы II, VII, IX, X, XI и XII) первые недели жизни относительно низка, тогда как их основного ингибитора - антитромбина III - приближается к норме детей более старшего возраста, В свою очередь, активность - факторов V и VIII - довольно высока, а сразу после рождения фактор VIII с фактором Виллебранда создают значительный прокоагулянтный потенциал, тогда как активность их ингибиторов - системы протеинов С и S в первые недели после родов низкая .

Еще одной особенностью физиологии новорожденных является относительно высокий гематокрит. Сочетание всех факторов свидетельствут о меньшей, по сравнению со взрослыми, устойчивости гемостатического баланса.

**2. Применение центральных катетеров**. По имеющимся данным, до 80% всех эпизодов неонатальных тромбозов связаны с применением катетеров . Исследования аутопсийного материала показало наличие тромбозов в области установки умбиликального катетера в 20-65% случаев. По другим данным, частота развития тромбозов, ассоциированных с умбиликальным катетером, составляет около 13%.

Частота развития тромбозов, связанных с применением катетеров других локализаций, не подсчитывалась, однако исследования показали их высокую значимость как фактора риска тромбоза.

**3. Дефицит естественных антикоагулянтов**. Снижение активности естественных антикоагулянтов является важнейшим фактором развития тромбозов у новорожденных детей. Генетически обусловленные (гомо- и гетерозиготный дефицит протеинов С, S, антитромбина III) встречаются довольно редко. Однако в периоде новорожденности именно они проявляются тяжелыми протромботическими состояниями. Классическое проявление гомозиготного дефицита протеинов С или S - фульминантная пурпура, характеризующаяся триадой симптомов: поражением мелких церебральных артерий, поражением глаз и кожной пурпурой. Первые симптомы часто возникают внутриутробно. Кожная пурпура проявляется в течение нескольких часов или суток после рождения.

Гомозиготный дефицит антитромбина III может проявиться артериальными или венозными тромбозами у новорожденных детей. Как правило, активность антитромбина при гомозиготном дефиците не превышает 10% .

Гетерозиготные варианты дефицита антитромбина III, протеинов С и S редко проявляются в периоде новорожденности. Однако такое возможно в сочетании с другими протромботическими факторами.

Приобретенное снижение естественных антикоагулянтов у новорожденных детей в первую очередь связано с течением сепсиса .

**4. Другие приобретенные протромботические факторы.** Инфекция, сепсис, обезвоживание, асфиксия, патология печени, антифосфолипидный синдром являются значимыми факторами патогенеза патологического тромбообразования в неонатальном периоде.

**5. Другие врожденные протромботические факторы.** Врожденные пороки развития сердца и сосудов приводят к полицитемии, реологическим нарушениям и гипоксии. Эти причины, а также связанная с пороками дисфункция эндотелия повышают риск тромбоза у таких пациентов.

# Клинические проявления тромбозов

Клинические проявления условно можно разделить на острые и резидуальные.

Острые признаки венозного тромбоза конечности включают отек, боли, синюшность или гиперемию кожи конечности. Возможно нарушение проходимости катетера в сочетании с перечисленными симптомами.

Признаки тромбоза почечной вены - пальпируемое образование в брюшной полости, гематурия, протеинурия.

Тромбоз нижней полой вены проявляется симптомами, аналогичными тромбозу почечных вен. Помимо этого отмечаются отек и изменение цвета нижних конечностей, дополнительно возможно появление респираторного дистресс-синдрома, повышения давления.

Синдром верхней полой вены проявляется синюшным отеком лица и шеи.

Тромбоз воротной вены - симптомы нарушения функции печени, увеличение печени и селезенки.

Проявления тромбоэмболии легочной артерии: значительные нарушения вентиляционно-перфузионного отношения, дефицит оксигенации, признаки недостаточности правых отделов сердца. Артериальные тромбозы, так же как и венозные, чаще возникают вследствие применения сосудистых катетеров. Наиболее заметные проявления - признаки ишемии конечности или туловища: побледнение и понижение температуры, значительное снижение или отсутствие пульса, снижение артериального давления.

Проявления некротического энтероколита: непереносимость пищи, выделение желчи по желудочному катетеру, кровь в стуле, пневматизация стенок толстой кишки, - могут возникнуть, в том числе, при тромбозе мезентериальных артерий.

Тромбоз почечных артерий не имеет специфических проявлений. Симптомы почечной недостаточности, в том числе повышение артериального давления, требует проведения ультразвуковой диагностики (УЗДГ) сосудов почек для исключения их тромбоза.

Описано несколько случаев аортального тромбоза у новорожденных, имитирующих симптомы коарктации аорты. В частности характерны значимая разница артериального давления между верхними и нижними конечностями, дефицит пульса, побледнение нижних конечностей и туловища ниже зоны тромбоза, высокое давление на руках.

Церебральные тромбозы (инсульты и тромбозы венозных синусов) в неонатальном периоде в первую очередь проявляются общемозговыми симптомами - судорогами и заторможенностью. Очаговые неврологические проявления не характерны. В ряде случаев при тромбозе черепных венозных синусов появляются симптомы нарушения венозного оттока от кожи волосистой части головы и области глаз - синюшность и отечность.

Катетер-ассоциированные тромбозы вначале могут не иметь системного проявления. Однако затруднения, возникающие при использовании катетера (невозможность введения жидкости или получения крови), могут говорить о начинающемся тромбозе и требуют ультразвукового контроля.

Поздние проявления тромбоза конечностей - развитие видимых подкожных коллатералей, задержка роста конечности, посттромботическая болезнь.

Поздними проявлениями тромбоза системы воротной вены являются развитие синдрома портальной гипертензии, спленомегалия, желудочно-пищеводные кровотечения.

Последствия почечного тромбоза - устойчивая гипертония, почечная недостаточность, гипоплазия почки.

Поздние последствия тромбозов магистральных сосудов - боли в ногах, абдоминальные боли, варикозное расширение вен, признаки ишемии конечностей, синдром верхней полой вены.

Тромботические нарушения ЦНС - нарушения нервнопсихического развития, когнитивные нарушения, парезы.

Последствия тромбоэмболии легочной артерии - гипертрофия правых отделов сердца, клиника легочной гипертензии.

# Диагностика тромбозов

В типичных случаях клиническая картина позволяет предположить развившийся тромбоз и начать необходимые терапевтические мероприятия, однако топическая диагностика и визуализация тромба необходимы.

* Тромбозы, как правило, не имеют патогномоничной клиники, поэтому необходим дифференциальный диагноз с другими заболеваниями: опухолями, сдавливающими кровоизлияниями и воспалением различного генеза. Такие состояния без тромбоза могут приводить к нарушению регионального кровотока или являться фактором патологического тромбообразования. В любом случае их необходимо учитывать при назначении терапии.
* Для решения вопроса о характере терапии необходимо знать локализацию, распространенность и характер (флотирующий, окклюзирующий, пристеночный) тромба.
* У детей относительно велика частота субклинических тромбозов, которые могут угрожать органам и тканям и требуют терапии.
* Оценка размеров, локализации и характера тромба необходима для контроля эффективности терапевтических мероприятий.

Наиболее доступным и чаще всего применяемым методом визуализации тромбов у новорожденных детей является ультразвуковая диагностика. Плюсами метода являются его доступность и безопасность для пациента.

"Золотым стандартом" диагностики тромбозов остается ангиография. Однако это довольно инвазивный метод, требующий использования наркоза и введения контрастного вещества.

В сложных диагностических случаях необходимо помнить, что применение антикоагулянтов также может приводить к опасным осложнениям в виде кровотечений и кровоизлияний. В таких ситуациях применение ангиографии позволяет избежать неоправданного лечения или обоснованно назначить терапию тромбоза. Магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томография (КТ) рекомендуются для диагностики церебральных тромбозов или тромбоэмболии легочной артерии.

# Терапия тромбозов

Любой тромбоз может привести к органному повреждению и даже гибели пациента. Последствия тромбоза могут привести к тяжелой органной недостаточности и глубокой инвалидизации пациента, поэтому необходимо проводить лечение любого выявленного тромбоза.

Чем раньше начато лечение, тем больше шансов благополучного исхода. Терапевтическое окно для разных форм тромбоза различно. При артериальных тромбозах для уменьшения степени повреждения необходимо устранить окклюзию в течение нескольких часов. Венозные тромбозы позволяют потратить больше времени для диагностики и решения вопроса о характере терапии. Применение антикоагулянтов при ишемических инсультах у детей, как правило, не дает улучшения клинической картины, так как терапевтическое окно в этом случае не превышает 2 ч, поэтому при выборе характера лечебных мероприятий необходимо учитывать характер и топику тромбоза.

Особенности физиологии новорожденных и грудных детей (относительно низкая лабильная активность антитромбина III, значительные колебания активности других компонентов системы гемостаза, фактор непредсказуемости, вносимый соматическим и инфекционным статусом ребенка) могут приводить к тому, что применение одинаковой относительной дозы препарата у разных детей или при изменении статуса одного и того же ребенка вызовет избыточную, ожидаемую или недостаточную гипокоагуляцию.

В большинстве случаев терапию тромбоза у детей начинают с применения гепаринов. Нефракционированный (НФГ) или низкомолекулярный гепарин (НМГ) являются препаратами выбора. НФГ рекомендуется использовать в форме непрерывной в/в инфузии. НМГ должны вводиться подкожно 2 или 1 раз в сутки. Данных об эффективности и дозах НМГ при в/в введении нет.

Длительность терапии определяется характером тромбоза и эффективностью терапии. НФГ не рекомендуется использовать дольше 3 недель, поскольку описаны осложнения в виде развития остеопороза и гепарин-индуцированной тромбоцитопении. НМГ могут использоваться дольше.

Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина K*).*Применение в неонатальной практике ограничено. Основным показанием является необходимость длительной терапии или профилактики рецидивов тромбозов.

У новорожденных из-за небольшой массы тела дозировка непрямых антикоагулянтов затруднена. Подавление активности протеинов С и S вследствие применения непрямых антикоагулянтов на фоне их физиологически низкой активности может привести к рецидивам тромбозов.

Кроме того, анализ проведенных исследований показал, что у взрослых терапия тромбозов НМГ более эффективно предупреждает посттромботические осложнения, чем применение непрямых антикоагулянтов. Таким образом, у детей первого полугодия жизни для длительной терапии и профилактики тромбозов оправданно применение НМГ, за исключением случаев, прописанных в протоколах ведения частных патологий.

**Тромболитическая терапия**

Терапия, направленная на стимуляцию процессов лизиса фибринового сгустка. В отличие от терапии антикоагулянтами позволяет в течение короткого времени разрушить или значимо уменьшить размер тромба, быстро восстановить кровоток по тромбированному сосуду.

Применение тромболизиса в педиатрической практике ограничено. Тромболитическая терапия наиболее эффективна при артериальных тромбозах и тромбоэмболии легочной артерии. Эффективность при венозных тромбозах невысока, поэтому применение этого метода при венозных тромбозах ограничено ситуациями, в которых имеется значительный риск органного повреждения.

Основной причиной ограниченного применения тромболизиса является высокий риск геморрагических осложнений. Проведенные исследования показали, что 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. Такой высокий риск кровотечения обусловливает большой список противопоказаний к тромболитической терапии.

Помимо терапии тромбоза тромболизис применяется для восстановления проходимости сосудистых катетеров.

Альтернатива тромболизису - хирургическое удаление тромба. Однако хирургическое лечение требует подготовленного персонала и оборудованной операционной, которые доступны далеко не всегда. Кроме того, хирургическое лечение малоэффективно при распространенном тромбозе.

При выборе между тромболизисом и хирургическим лечением необходимо учитывать:

- распространенность тромбоза;

- степень угрозы для органа;

- доступность хирургического лечения;

- время, необходимое для начала лечения;

- противопоказания к тромболизису или хирургическому вмешательству.

И тромболизис, и хирургическое удаление тромба эффективны в первые часы и дни после развития тромбоза.

В дальнейшем риск от вмешательства превышает пользу и проведение тромболизиса или удаление тромба не показано. В этих случаях проводится гепаринотерапия.

При решении вопроса о выполнении тромболизиса или хирургического вмешательства, направленного на удаление тромба, необходимо помнить, что компенсаторные возможности сосудистого русла у новорожденных детей значительно больше, чем у людей старшего возраста. Известны случаи, когда полная окклюзия магистральной артерии вызывала только незначительные очаги некрозов, а кровоснабжение тканей осуществлялось за счет коллатералей.

Обстоятельства, затрудняющие проведение антикоагулянтной и тромболитической терапии или снижающие ее эффективность:

- геморрагические состояния (тромбоцитопения, коагулопатия и др.) - высокий риск геморрагических осложнений;

- низкая активность антитромбина III (гепаринорезистентность), резистентность к терапии гепарином другой этиологии;

- низкая активность плазминогена - недостаточная эффективность тромболизиса;

- дефицит протеинов С, S.

**Заместительная терапия**

Важнейшим этиологическим и патогенетическим фактором развития тромбоза является абсолютное или относительное снижение активности физиологических ингибиторов свертывания крови: антитромбина III, протеинов С и S. Недостаточная активность антитромбина III - причина низкой эффективности терапии гепарином.

Недостаточность физиологических ингибиторов свертывания крови может быть абсолютной, например при гомо- или гетерозиготном дефиците. Относительная недостаточность обычно связана с высокой активностью таких прокоагулянтов, как фактор VIII или фактор Виллебранда, на фоне физиологически невысокой активности протеинов С или S. Последнее возможно в ранний послеродовый период и позднее, вследствие развития инфекции. В этих ситуациях факторы повышаются в ответ на стресс и воспаление.

В настоящее время для проведения заместительной терапии доступны очищенные препараты антитромбина III и протеина С. При необходимости восполнения дефицита протеина S или плазминогена показано применение свежезамороженной плазмы.

При сочетанном применении гепарина и препаратов антитромбина III необходим регулярный контроль эффективности и безопасности терапии - определение активности антитромбина III в крови и АЧТВ или анти-Xа активности.

**Показания и дозы**

Показания к проведению заместительной терапии препаратом антитромбин III в комплексной терапии тромбоза:

- активность антитромбина III менее 30% у новорожденных;

- активность антитромбина III менее 50% у детей с 1 мес;

- активность антитромбина III неизвестна или менее 50% при терапии артериальных тромбозов, тромбоза основного ствола воротной вены, синдрома верхней полой вены, тромбоза венозных синусов, окклюзии нижней полой вены, почечных вен, при других угрожающих тромбозах;

- недостаточная клиническая и лабораторная эффективность терапии гепаринами;

- клиническая картина фульминантной пурпуры (если причина не выявлена или не связана с изолированным дефицитом протеина S или С).

**Дозы антитромбина III**. Расчет дозы при известном собственном уровне антитромбина III (МЕ) = (Требуемая активность (%) - реальная активность (%))×масса тела (кг)/1,4. При этом требуемая активность составляет 100-120%. В этом режиме антитромбин вводится внутривенно струйно 1 раз в сут. Минимальная активность (активность перед очередным введением) не должна быть ниже 80%.

При отсутствии информации о базальном уровне антитромбин необходимо вводить в разовой дозе 50-100 МЕ/кг под контролем АЧТВ или анти-Ха активности. Длительность и частота определяются клиническим состоянием и лабораторными данными. В наиболее тяжелых случаях возможно ежедневное введение до момента восстановления кровотока.

Возможно использование антитромбина III по другим схемам в зависимости от клинической ситуации.

Показания к проведению заместительной терапии препаратами неактивированного протеина С в комплексной терапии тромбоза:

- активность протеина С менее 25% у новорожденных;

- клиническая картина фульминантной пурпуры (возможно в сочетании с препаратами антитромбина III или свежезамороженной плазмы - СЗП).

**Дозы препарата**. Болюсное введение из расчета 30-60 МЕ/кг каждые 6-12 ч. Длительность - до разрешения клинических проявлений.

**Лечение разных форм тромбозов**

*Рекомендации по антикоагулянтной терапии базируются на рекомендациях Monagle P., Chan A.K.C. еt all..*

Артериальный тромбоз конечностей, тромбоз аорты, тромбоз почечной артерии (одно- или двусторонний).

1. Сразу после выявления признаков тромбоза (в течение 1-2 ч):

* если тромбоз связан с применением катетера, катетер необходимо удалить (не всегда);
* отбор проб крови для выполнения коагулологических тестов, оценка состояния системы гемостаза:

- АЧТВ, ПВ, ТВ, ВК, количество тромбоцитов;

- активность протеинов С, S, антитромбина III, плазминогена;

* начало терапии антикоагулянтами:

- НФГ в/в непрерывно. Применение НМГ в качестве стартовых препаратов нежелательно из-за длительного периода нарастания активности при п/к введении (4-6 ч);

* консультация сосудистого хирурга (как можно раньше);
* решение вопроса об интенсивной терапии и начало терапии (либо-либо)

- хирургическое лечение;

- тромболизис;

* введение препаратов витамина K;
* визуализация тромба (УЗДГ).

2. В течение суток после выявления тромбоза:

* визуализация тромба (УЗДГ, КТ, МРТ, ангиография);
* постоянный мониторинг эффективности терапии;
* осмотр сосудистого хирурга, решение вопроса о возможности оперативного лечения (в том числе противопоказания к тромболизису, недостаточная эффективность тромболизиса или гепаринотерапии);
* получение результатов анализов и решение вопроса о заместительной терапии:

- антитромбин III;

- протеин С;

- СЗП.

3. Со 2-х суток после выявления тромбоза:

* мониторинг терапии;
* мониторинг состояния пациента и размеров тромба.

При сомнительных признаках артериального тромбоза необходимо в кратчайший срок принять меры для проведения лучевой диагностики (УЗДГ, КТ, МРТ, ангиография).

После получения результатов немедленно решить вопрос о начале антикоагулянтной терапии.

4. После окончания тромболитической терапии или после хирургического удаления тромба показано проведение терапии антикоагулянтами (НФГ, НМГ).

Длительность терапии:

* Терапия антикоагулянтами и заместительная терапия проводятся до восстановления проходимости сосуда, но в течение не менее 10 дней. При сохранении минимальных инструментальных или клинических признаков окклюзии терапию можно пролонгировать.
* При стабилизации активности естественных антикоагулянтов на нормальном для своего возраста уровне и положительной динамике течения тромбоза возможно прекращение заместительной терапии.

При снижении уровня естественных антикоагулянтов ниже рекомендованного уровня необходимо вернуться к проведению заместительной терапии.

Венозный тромбоз конечностей, тромбоз нижней и верхней полой вены, тромбоз системы воротной вены, односторонний тромбоз почечной вены, тромбоз внутричерепных венозных синусов.

1. Сразу после выявления достоверных признаков тромбоза:

* отбор проб крови для выполнения коагулологических тестов, оценка состояния системы гемостаза:

- АЧТВ, ПВ, ТВ, ВК, количество тромбоцитов;

- активность протеинов С, S, антитромбина III, плазминогена;

* начало терапии антикоагулянтами.

- НФГ в/в непрерывно;

- НМГ п/к;

* консультация сосудистого хирурга для решения вопроса о возможности и необходимости оперативного лечения;
* введение препаратов витамина K;
* по возможности - визуализация тромба (УЗДГ);
* если тромбоз связан с катетером, но функция катетера сохранена, катетер можно не удалять, но использовать для проведения инфузионной терапии. При отсутствии проходимости катетер необходимо удалить;

2. В течение суток после выявления тромбоза:

- визуализация тромба (УЗДГ, КТ, МРТ, ангиография)

- постоянный мониторинг эффективности лечения;

* осмотр сосудистого хирурга, решение вопроса о возможности оперативного лечения (в том числе противопоказания к тромболизису, недостаточная эффективность тромболизиса или гепаринотерапии);
* получение результатов анализов и решение вопроса о заместительной терапии:

- антитромбин III;

- протеин С;

- СЗП.

3. Со 2-х суток после выявления тромбоза:

* мониторинг терапии;
* мониторинг состояния пациента и размеров тромба.

При сомнительных признаках венозного тромбоза необходимо в кратчайший срок принять меры для проведения лучевой диагностики (УЗДГ, КТ, МРТ, ангиография).

После получения результатов немедленно решить вопрос о начале антикоагулянтной терапии.

Длительность терапии:

* Терапия антикоагулянтами проводится до восстановления проходимости тромбированного сосуда, но в течение не менее 6 недель.
* Терапия НМГ может быть продлена до 6 месяцев при:

- сохранении тромбоза;

- сохранении необходимости в ЦВК;

- сохранении других факторов патологического тромбообразования.

* Если прогнозируется необходимость длительного (постоянного) применения антикоагулянтов, с возраста 6 месяцев можно использовать непрямые антикоагулянты.

Наличие субклинического тромбоза (УЗ-признаки):

1. Сразу после выявления признаков тромбоза:

* Отбор проб крови для выполнения коагулологических тестов, оценка состояния системы гемостаза:

- АЧТВ, ПВ, ТВ, ВК, количество тромбоцитов;

- активность протеинов С, S, антитромбина III, плазминогена;

* Начало терапии антикоагулянтами:

- НФГ в/в непрерывно;

- НМГ п/к 2 раза в сутки.

Если тромбоз ассоциирован с использованием катетера и катетер проходим, его можно оставить, при отсутствии проходимости катетер необходимо удалить;

* Наблюдение и терапия сопутствующих заболеваний. В случае катетер-ассоциированного тромбоза катетер необходимо удалить;
* Введение препаратов витамина K.

2. В течение суток после выявления тромбоза:

* Постоянный мониторинг состояния тромба (УЗДГ);
* Получение результатов анализов и решение вопроса о заместительной терапии:

- антитромбин III;

- протеин С;

- СЗП.

Со 2-х суток после выявления тромбоза:

* Мониторинг терапии;
* Мониторинг состояния пациента и размеров тромба;
* При отсутствии терапии антикоагулянтами, сохранении или уменьшении тромба можно продолжить наблюдение; если размеры тромба нарастают, показано начало терапии антикоагулянтами.

Двусторонний тромбоз почечных вен, восходящий тромбоз нижней полой вены с локализацией тромба выше устья почечных вен.

1. Сразу после выявления признаков тромбоза (в течение 1-2 ч):

* если тромбоз связан с применением катетера и катетер окклюзирован, катетер необходимо удалить.

При сохранении проходимости катетера его можно использовать для проведения антикоагулянтной терапии;

* отбор проб крови для выполнения коагулологических тестов, оценка состояния системы гемостаза:

- АЧТВ, ПВ, ТВ, ВК, количество тромбоцитов;

- активность протеинов С, S, антитромбина III, плазминогена;

* начало терапии антикоагулянтами:

- НФГ в/в непрерывно либо НМГ п/к 2 раза в сут;

* консультация сосудистого хирурга, при необходимости других специалистов (как можно раньше);
* решение вопроса об интенсивной терапии и начало терапии (либо-либо):

- хирургическое лечение;

- тромболизис;

* введение препаратов витамина K;
* визуализация тромба (УЗДГ).

2. В течение суток после выявления тромбоза:

* визуализация тромба (УЗДГ, КТ, МРТ, ангиография);
* постоянный мониторинг эффективности терапии;
* осмотр сосудистого хирурга, решение вопроса о возможности оперативного лечения (в том числе противопоказания к тромболизису, недостаточная эффективность тромболизиса или гепаринотерапии);
* получение результатов анализов и решение вопроса о заместительной терапии:

- антитромбин III;

- протеин С;

- СЗП.

3. Со 2-х суток после выявления тромбоза:

* мониторинг терапии;
* мониторинг состояния пациента и размеров тромба.

При сомнительных признаках тромбоза необходимо в кратчайший срок принять меры для проведения лучевой диагностики (УЗДГ, КТ, МРТ, ангиография). После получения результатов немедленно решить вопрос о начале антикоагулянтной терапии.

4. После окончания тромболитической терапии или после хирургического удаления тромба показано проведение терапии антикоагулянтами (НФГ, НМГ).

Длительность терапии:

* Терапия антикоагулянтами и заместительная терапия проводятся до восстановления проходимости сосуда, но в течение не менее 6 нед. При сохранении минимальных инструментальных или клинических признаков тромбоза терапию можно пролонгировать.
* При стабилизации активности естественных антикоагулянтов на нормальном для своего возраста уровне и положительной динамике течения тромбоза возможно прекращение заместительной терапии.

При снижении уровня естественных антикоагулянтов ниже рекомендованного уровня необходимо вернуться к проведению заместительной терапии.

**Действия после окончания курса лечения тромбоза**

Курс терапии тромбоза может быть закончен при следующих условиях:

* клинические и инструментальные признаки восстановления кровотока без остаточных тромботических наложений в просвете сосуда;
* сохраняющийся не менее 3 мес тромб без признаков уменьшения на фоне адекватной терапии;
* удаление или некроз области, кровоснабжаемой окклюзированной артерией.

Перед окончанием курса терапии необходимо решить вопрос о переводе пациента на длительную профилактику или об отмене антикоагулянтов. При переводе на профилактику перерыв в терапии антикоагулянтами недопустим, поэтому все необходимые исследования проводятся на фоне терапии НМГ или НФГ. Перевод пациента на профилактику осуществляется изменением дозы НМГ или введением непрямых антикоагулянтов с последующей отменой НМГ или НФГ.

Показания к переходу на профилактическое лечение после перенесенного тромбоза и длительность профилактики:

1. Сохраняющееся снижение (менее 50%) активности антитромбина III, протеинов С или S - до момента восстановления уровня более 50% или неопределенно долго.

2. Рецидив тромбоза на фоне умеренного снижения активности антитромбина III, протеинов С или S - неопределенно долго.

3. Антифосфолипидный синдром - неопределенно долго.

4. Рецидив идиопатического тромбоза - неопределенно долго.

5. Сохраняющееся острое протромботическое состояние - до момента его окончания.

6. Неполное разрешение тромба или сохраняющаяся окклюзия - до момента разрешения или неопределенно долго.

**Обследование пациента перед окончанием курса терапии тромбоза**

* Активность антитромбина III, протеинов С и S. Тест выполняется не менее чем через 3-7 дней после последнего введения препаратов крови.
* Волчаночный антикоагулянт.
* Антикардиолипиновые антитела, антитела к β 2 -гликопротеину-1 (IgG, IgM).
* Контроль состояния тромба с привлечением методов лучевой диагностики (УЗДГ, КТ, МРТ, ангиография).

#

# Тактика подбора профилактического лечения

Общая длительность терапии НМГ может составлять 6 месяцев, включая его профилактическое использование.

Профилактика НМГ показана при сохранении снижения активности естественных антикоагулянтов, сохранении или неполном разрешении тромба, рецидивах идиопатических тромбозов или тромбозов на фоне умеренного снижения естественных антикоагулянтов, сохраняющихся острых протромботических состояниях.

При выявлении АФС после истечения максимального срока использования НМГ показано лечение непрямыми антикоагулянтами. Исключение составляют пациенты, у которых показано проведение профилактического лечения, но введение непрямых антикоагулянтов невозможно или крайне нежелательно, например, дети с низкой массой тела, у которых возникают трудности дозировки непрямых антикоагулянтов. Вопрос о продолжении терапии НМГ дольше 6 мес и длительности профилактического лечения вообще должен решаться коллегиально с привлечением педиатра, сосудистого хирурга, гематолога и, при необходимости, других специалистов (ревматолога, невролога или нейрохирурга, нефролога и др.).

#

# Список использованной литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у подростков и детей / ред. совет: А. Г. Румянцев [и др.]. Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России – Москва 2015г. – 113 с.
2. ТРОМБОЗЫ У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ) Н.Ю. Отто, Г.Р. Сагитова, М.Я. Ледяев , Р.В. Гарянин, Е.М. Ищенко, М.В. Штепо, В.А. Шульдайс - 2020
3. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской.// Москва. Издательская группа « ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656 .
4. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. — 2012 Feb. — Vol. 141, N 2. — Suppl. — P. e737S–801S
5. Венозные тромбозы у детей со злокачественными новообразованиями П.А. Жарков, А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова – Москва 2015 г. с. 66-79