



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

Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт последипломного образования
Кафедра педиатрии ИПО

А. В. Моргун, Т. Е. Таранушенко

НЕОНАТАЛЬНЫЕ ТРОМБОЗЫ

Учебно-методическое пособие

Красноярск
2018

УДК 616.151.5-053.31(07)
ББК 54.10
Н52

Авторы: канд. мед. наук А. В. Моргун;
д-р мед. наук, проф. Т. Е. Таранушенко

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. В. Т. Манчук;
д-р мед. наук, доц. М. Ю. Галактионова

Неонатальные тромбозы : учеб.-метод. пособие / А. В. Моргун, Т. Е. Таранушенко. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2018. – 46 с.

Учебно-методическое пособие соответствует требованиям ФГОС ВО (утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 1061 от 25.08.2014 г.). Посвящено методам оценки состояния системы гемостаза у новорожденных детей, особенностям диагностики и дифференциальной диагностики тромбозов. Описаны нарушения в системе прокоагулянтов, антикоагулянтов и системы фибринолиза, их основные причины и принципы коррекции и терапии. Представлен обзор зарубежных и отечественных методов диагностики и терапии с учетом существующих Федеральных клинических рекомендаций. Содержит рисунки, таблицы, тестовые задания и ситуационные задачи. Пособие предназначено для студентов, ординаторов, обучающихся по специальностям 31.08.18 Неонатология и 31.08.19 Педиатрия и слушателей дополнительного профессионального образования

Утверждено к печати ЦКНС КрасГМУ (протокол № 6 от «25» июня 2018 г.)

УДК 616.151.5-053.31(07)
ББК 54.10

© ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.
Войно-Ясенецкого Минздрава России, 2018
© Моргун А. В., Таранушенко Т. Е., 2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Моргун Андрей Васильевич – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ИПО, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, зав. кафедры педиатрии ИПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Оглавление

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД	7
ГЛАВА 2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НЕОНАТАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ .	10
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА НЕОНАТАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ	15
ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ.	21
ГЛАВА 5. ПРОФИЛАКТИКА КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННОГО ТРОМБОЗА И НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ТРОМБОЗ.....	33
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ.....	36
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ.....	38
ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ.....	42
ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ.....	43
<i>Задание №1</i>	43
<i>Задание №2</i>	43
<i>Задание №3</i>	43
ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ.....	44
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	45

ВВЕДЕНИЕ

Неонатальные тромбозы являются опасными, могут быстро прогрессировать, и сложны в лечении. Катетеризация сосудов в 90% случаях является основной причиной тромбозов у новорожденных. Т.е. использование центральных катетеров является ведущим триггерным фактором. Исключение составляют спонтанные тромбозы почек.

В большинстве случаев тромбозы протекают бессимптомно. При этом целесообразность проведения терапии бессимптомных тромбозов сомнительна, а результаты такой терапии противоречивы. В первую очередь это обусловлено особенностями физиологии системы гемостаза (особенности синтеза, содержания и активности в плазме). Поэтому эффекты антикоагулянтов отличаются по сравнению со взрослыми. Использование нефракционированных гепаринов (НФГ) достаточно трудно контролировать, в том числе и из-за сложностей долгосрочного обеспечения доступа к сосудистой системе. Низкомолекулярные гепарины (НМГ), как правило, производятся в предварительно приготовленных шприцах. При этом дозировки предназначены для взрослых пациентов. Собственно, поэтому точное определение доз для новорожденных, особенно недоношенных и со ЗВУР, затруднено. Кроме того, использование НМГ ограничено из-за недостаточно развитого подкожно-жирового слоя у недоношенных детей.

Отдельно можно выделить сложности с обеспечением адекватного мониторинга за показателями гемостаза при проведении антикоагулянтной терапии.

В контексте использования антагонистов витамина К (АВК), т.е. непрямых антикоагулянтов также имеется ряд сложностей. Например, форма выпуска – таблетки с дозировками для взрослых, не предназначенные для растворения, обуславливают необходимость деления таблетки и растворения в воде или молоке (смеси). При этом обозначается следующая проблема – дети на грудном вскармливании имеют относительный дефицит витамина К и, как следствие, они более чувствительны к АВК. Дети,

получающие смеси, наоборот, более устойчивы к АВК. Это связано с тем, что все смеси обогащены витамином К.

Таким образом, нет четких оптимальных стратегий терапии, а отсроченные последствия тромбозов у новорожденных не ясны и не очевидны. Поэтому лечение неонатальных тромбозов не всегда удовлетворительно, а оценка истинного соотношения рисков и результатов терапии невозможна.

В пособии рассмотрены основная информация о физиологии системы гемостаза, диагностики ее нарушений, приведена характеристика отдельных фармакологических препаратов. С позиций доказательной медицины представлены подходы к назначению терапии, с учетом современных федеральных клинических рекомендаций.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД.

Тромбоз – патологическое развитие тромба с полной или частичной окклюзией сосуда и нарушением тканевого или органного кровотока. Венозные тромбозы приводят к тяжелым трофическим нарушениям органов и тканей, артериальные – к ишемии и гибели ишемизированной ткани. Частые исходы тромбозов – инвалидизация и гибель ребенка.

Вследствие физиологических особенностей тромбозы в неонатальном периоде наблюдаются чаще, чем у детей более старшего возраста.

Для периода новорожденности характерно укорочение протромбинового и тромбинового времени, повышение содержания в крови протромбина, активатора протеина С, ингибиторов комплекса антитромбин III - тромбин, продуктов деградации фибриногена и фибрина. В целом отмечается склонность к гиперкоагуляции.

Одновременно с этим наблюдается пониженное содержание витамин К-зависимых прокоагулянтов: II, VII, IX, X; прокоагулянтов XI, XII, а также антикоагулянтов: антитромбин III, протеины С и S. Их активность составляет 50-70% от показателей, характерных для возраста старше 1 мес. Перечисленные факторы достигают нормальных значений в 6 месяцев жизни.

При этом уровень факторов V, XIII, а также фибриногена находятся в пределах нормы. Но особенностью является меньшая активность факторов V, VIII, XIII, фибриногена и фактора Виллераанда, по сравнению с более старшим возрастом.

В первые часы жизни наблюдается усиленный фибринолиз, повышение концентрации гепарина и D-димеров при относительно невысоком уровне плазминогена.

В дальнейшем активность фибринолиза резко снижается. И в конце 1-2 суток, можно зафиксировать дефицит фибринолиза. Эту особенность можно объяснить тем, что плазминоген новорожденных имеет пониженную активность.

Количество тромбоцитов при рождении нормальное - $150 \cdot 10^9/l$. В конце первых суток может наблюдаться незначительная тромбоцитопения, а также снижение адгезии и агрегации с коллагеном, АДФ и адреналином. В целом не оказывается влияния на длительность времени кровотечения, которое остается нормальным. К 4 суткам жизни адгезия и агрегация тромбоцитов нормализуется.

На 2-3-й день жизни снижается уровень витамин К-зависимых прокоагулянтов (II, VII, IX, X факторы). Их уровень достигает 30-40% от нормы взрослых. В дальнейшем их содержание увеличивается, но может оставаться пониженным на протяжении 4-6 мес. Недостаточность витамин-К-зависимых факторов может быть причиной повышенной кровоточивости у детей до 6 месяцев жизни (витамин-К зависимая коагулопатия).

У недоношенных детей, особенно тех, которые перенесли внутриутробную гипоксию или родились с массой тела менее 1500 г, а также родившихся от матерей с хронической патологией желудочно-кишечного регистрируются более низкие показатели концентрации факторов II, VI, IX, X, XII, свойств тромбоцитов, более выраженный фибринолиз в первые часы жизни с последующим более сильным его угнетением в последующие дни.

Для недоношенных характерна недостаточность плазминогена и антикоагулянтов, высокая проницаемость сосудов.

В целом у недоношенных новорожденных отмечается склонность к повышенной кровоточивости в интра- и ранний постнатальный период. Одновременно с повышенной риском кровоточивости, недоношенные являются группой риска по развитию тромбозов.

Основные нормативные показатели скрининговых тестов системы коагуляции у доношенных и недоношенных детей приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Границы нормы у новорожденных детей

Показатель	Недоношенный	Доношенный
Протромбиновое время (сек)	11-22	10-16
Активированное частичное	28-101	31-55

тромбопластиновое время (сек)		
Фибриноген (г/л)	1,5-3,7	1,7-4,0

Итак, в контексте развития тромбозов, можно обозначить основные особенности системы гемостаза в период новорожденности:

1. Наибольший, по сравнению с другими периодами детства, риск развития венозных и артериальных тромбозов.

2. Центральные катетеры в 90% случаев являются причиной развития неонатальных тромбозов.

3. Наиболее часто спонтанный тромбоз (не обусловленный катетеризацией) у новорожденных развивается в почках.

4. Тромбоз новорожденных напрямую связан со смертностью и заболеваемостью.

5. Проведение исследований на тромбофилию при тромбозах у новорожденных должно выполняться только при наличии клинической симптоматики, но не самостоятельно.

6. Результаты терапии бессимптомных тромбов противоречивы и неоднозначны.

7. Экстраполяция терапевтических подходов к назначению антикоагулянтных препаратов, принятых у взрослых не правомочно и не эффективно.

8. Терапия антикоагулянтами у новорожденных затруднена из-за особенностей организма (обеспечение сосудистого доступа, плохо развитый подкожно жировой слой, особенности метаболизма витамина К и относительная нестабильность факторов протромбинового комплекса).

9. При проведении антикоагулянтной терапии, особенно недоношенных новорожденных и при ЗВУР, повышен риск внутрисерепных кровоизлияний.

10. Отсроченные последствия неонатальных тромбозов неизвестны.

ГЛАВА 2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НЕОНАТАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ

Частота развития тромбозов у детей составляет 5,1 на 100 000 новорожденных детей, или 24 на 1000 обращений в блоки интенсивной терапии для новорожденных. Венозные тромбозы в головном мозге диагностируются у 41, артериальные церебральные тромбозы - у 28–90 на 100 000 новорожденных.

Для образования патологического тромба необходимо сочетание трех условий (триада Virхова):

1. Эндотелиальная дисфункция.
2. Системный или локальный дисбаланс про- и антикоагулянтов.
3. Нарушение тока крови (стаз крови).

Поэтому пусковыми состояниями и ситуациями могут быть: тяжелое состояние ребенка, выраженный воспалительный процесс, иммобилизация, быстрые изменения внутрисосудистого объема.

Среди дополнительных факторов риска можно выделить асфиксию, диабет у матерей, плохой сердечный выброс и обезвоживание. Сама ситуация, связанная с высоким гематокритом у новорожденного является фактором риска развития тромбозов.

Отдельно можно выделить сепсис. Сепсис является важной причиной заболеваемости и смертности у новорожденных и взрослых. У новорожденных при сепсисе развивается приобретенное протромботическое состояние из-за увеличения потребления антикоагулянтов (при изначальном относительном дефиците). Получается локальный или системный дисбаланс про и антикоагулянтов и активация тромбоцитов, что приводит к микроциркуляторному тромбозу при сепсисе.

В зарубежной литературе, достаточно часто встречаются рекомендации о необходимости проведения обследования новорожденных с тромбозами на выявление врожденной тромбофилии, однако это спорное утверждение, если у пациента не было эпизодов тромбоза.

Для понимания проблемы тромбофилии необходимо помнить, что собственно термин «тромбофилия» обозначает «повышенную склонность к

тромбозам». Всемирная организация здравоохранения и Международное общество по тромбозу и гемостазу ввели понятие «тромбофилии» как состояния с необычной склонностью к тромбозам с ранним возрастным началом, отягощенным семейным анамнезом, степени тяжести тромбоза непропорциональной известному причинному фактору и наличием рецидивов тромбоза.

В рамках врожденной тромбофилии можно выделить следующие состояния, которые считаются безусловно подтвержденными:

1. Дефицит антитромбина III.
2. Дефицит протеина C.
3. Дефицит протеина S.
4. АПС-резистентность.
5. Мутация фактора V Лейден.
6. Мутация протромбина (20210A).
7. Гомоцистинурия, гипергомоцистеинемия в связи с дефектом ферментов, участвующих в метаболизме метионина.

В международной классификации врожденных тромбофилий выделяют также, подтвержденные состояния:

1. Стойкое увеличение концентрации и/или активности факторов свертывания крови: фибриногена, факторов II, VIII, IX или XI.
2. Дисфибриногенемия.
3. Гипоплазминогенемия и дисплазминогенемия.
4. Серповидно-клеточная анемия.

Слабые подтвержденные данные:

1. Снижение уровня витамин K-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора.
2. Снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI).
3. Дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA).
4. Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1).

Многие клиницисты отрицают значимость генетической предрасположенности в развитии тромбозов. Эта позиция доказывается отсутствием видимой связью между наличием генетических особенностей и клинической симптоматикой. Действительно, согласно ряду публикаций, прямая связь прослеживается достаточно редко. Например, было показано, что суммарная пожизненная вероятность возникновения тромбоза среди носителей наиболее часто встречающейся семейной тромбофилии (мутации фактора V Лейден) составляет около 10%. На практике, действительно, мутация фактора V Лейден необязательно проявляется тромбинемией и/или повышением уровня D-димеров.

В целом, при обнаружении генетической аномалии, характерной для тромбофилии, можно ожидать высокую вероятности этих событий. Но когда и в какой мере эти события проявятся клинически, не поддается прогнозу.

Таким образом, становится понятным неоднозначность трактовки терминов «тромбофилия», «фактор тромбогенного риска» и «гиперкоагуляционный синдром или состояние».

Наиболее частое заблуждение среди клиницистов – это подмена термина «фактор тромбогенного риска» на термин «тромбофилия». Иными словами, носительство той или иной протромбогенной мутации рассматривается и трактуется, как тромбофилия, что является не верным. Это приводит к гипердиагностике. Опасность такого подхода в том, что выставляется наследственная тромбофилия и не принимается во внимание реальные причины развития тромбоза.

В целом носительство различных факторов тромбогенного риска без их реализации в виде тромбозов и синдрома потери плода не может быть отнесено к тромбофилии. Поэтому обследование на факторы тромбофилии вне связи с эпизодом заболевания не рекомендуется, как рутинное и обязательное.

Тромбозы, связанные с катетеризацией сосудов.

Как было сказано ранее, катетеризация центральных, а немногим менее, и периферических сосудов является главным фактором риска развития тромбоза

у новорожденных. При этом тромбы, ассоциированные с центральными венозными катетерами, обычно локализуются в правых отделах сердце, нижней полой вене и печеночных венах.

Отдельными факторами риска развития тромбозов у новорожденных, являются недоношенность, ЗВУР, сахарный диабет у матери, длительная искусственная вентиляция легких, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, некротизирующий энтероколит, синдром аспирации мекония, респираторный дистресс-синдром, сепсис, асфиксия при рождении и врожденные нарушения сердца.

Однако, возникает закономерный вопрос, являются ли эти состояния причиной самих тромбозов либо они просто определяют высокую потребность медицинских вмешательств, в том числе и центрального сосудистого доступа. Точного и однозначного вопроса на это вопрос пока нет.

Тромбоз, ассоциированный с катетеризацией пупочной артерии. Клинические проявления такой патологии зависят от степени тромбоза и вовлеченности в процесс других сосудов (артерий). В большинстве случаев у детей отсутствуют клинические симптомы или имеется незначительная симптоматика. Ярко выраженную клиническую картину наблюдают очень редко. Но тромбоз ассоциированный с катетеризацией пупочной артерии очень серьезная проблема. Может развиваться некротизирующий энтероколит из-за окклюзии брыжеечной артерии, эмболию сосудов нижних конечностей или ЦНС.

«Золотым» диагностическим исследованием является контрастная ангиография, но этот метод редко бывает доступен. Чаще всего используются неинвазивные методы визуализации, например, доплеровское УЗИ. В первую очередь за счет простоты, доступности и мобильности. Однако есть сообщения о недостаточной эффективности ультразвукового исследования при выявлении клинически значимого тромбоза сосудов. Скорее всего это обусловлено недостаточным опытом исследователя, либо особенностями применяемых аппаратов.

В некоторых исследованиях показана эффективность НФГ в профилактике развития тромбозов. Однако, что касается профилактики развития тромбозов удаленных от места катетеризации или риска развития внутримозгового кровоизлияния развития данных об эффективности НФГ очень мало.

Среди тромбозов, связанных с катетеризацией сосудов, можно выделить несколько отдельных состояний.

Тромбоз, ассоциированный с катетеризацией пупочной вены.

Частота развития бессимптомного тромбоза, ассоциированного с катетеризацией пупочной вены, составляет почти 30%. Эти данные получены на основании ультразвуковых исследований, эхокардиографии, а также аутопсии. При этом клиническая симптоматика отмечалась лишь у 1-3% пациентов. Наиболее часто развивается тромбоз портальной вены, при этом может присутствовать спленомегалия, вздутие живота, варикозное расширение вен пищевода (позднее проявление).

Тромбоз, ассоциированный с центральным венозным доступом.

Основными симптомами, наряду с нарушением функционирования сосудистого доступа, являются отек и тромбоцитопения. Однако чаще всего тромбы обнаруживаются при проведении УЗИ или эхокардиографии.

Тромбоз, ассоциированный с катетеризацией периферических сосудов. Тромбозы достаточно часто развиваются при катетеризации периферических артерий. Обычно, основным клиническим проявлением является похолодание и ишемия конечности в дистальных, по отношению к катетеру, отделах. Очень быстро и часто развивается некроз пальцев. Удаление катетера должно происходить незамедлительно. Это способствует снятию спазма и улучшению перфузии.

Безусловно, сам факт постановки катетера является только триггерным фактором.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА НЕОНАТАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ

Предрасполагающие к тромбозу факторы риска удается выявить половины пациентов. Диагностика складывается на основании клинических проявлений, результатах лабораторных и инструментальных методов обследования. При этом методы, позволяющие визуализировать тромб, являются приоритетными. Наличие клинической симптоматики позволяет врачу назначить необходимое исследование. А лабораторные показатели, по сути, являются подтверждающими и позволяют оценивать течение заболевания и терапию в динамике.

Условно клиническую симптоматику условно делят на острую и позднюю.

Острые признаки венозного тромбоза конечности: отек, боль, цианотичность или гиперемия кожи конечности.

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

Тромбоз нижней полой вены: 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: нарушения функции печени, гепатомегалия, спленомегалия.

Проявления тромбоемболии легочной артерии: нарушения вентиляционно-перфузионного отношения, дефицит оксигенации, признаки недостаточности правых отделов сердца.

Артериальные тромбозы – признаки ишемии конечности или туловища (изменение температуры, снижение или отсутствие пульса, снижение артериального давления).

Тромбоз мезентериальных артерий: проявления некротического энтероколита (непереносимость пищи, выделение желчи по желудочному катетеру, кровь в стуле, пневматизация стенок толстой кишки).

Тромбоз почечных артерий не имеет специфических проявлений. Возможно повышение артериального давления.

Церебральные тромбозы проявляются общемозговыми симптомами (судороги и заторможенность). Очаговые неврологические проявления не характерны. Симптомы нарушения венозного оттока от кожи волосистой части головы и области глаз (синюшность и отечность).

Затруднения, возникающие при использовании катетера (невозможность введения жидкости или получения крови), могут говорить о начинающемся тромбозе и требуют ультразвукового контроля.

Поздние проявления тромбоза.

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 гипертензия, 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 невропсихического развития, когнитивные нарушения, парезы.

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

Учитывая, особенности периода новорожденности, события связанные с тромбозом развиваются очень быстро и поздние последствия не успевают развиться.

В целом тромбозы, как сожалению, не имеют специфических клинических проявлений. Необходимо уточнить локализацию тромба, размер и его характер.

Самый доступный и чаще всего используемый методом визуализации во всем мире у новорожденных детей является ультразвуковая диагностика (доплерография). Но более точным методом исследования является ангиографическое исследование. В силу того, что это инвазивный метод, требующий наркоза и применения рентгенконтрастных веществ, то использование его в период новорожденности, затруднено и опасно. То же самое можно сказать о магнитно-резонансной и компьютерной томографии.

Лабораторная диагностика.

Лабораторная диагностика очень сложная, трудоемкая и дорогостоящая. Необходимо помнить, что объем лабораторных исследований зависит от возможностей лаборатории. Принимая во внимание, что в основе развития тромбозов лежит нарушение количества и активности систем прокоагулянтов с одной стороны, а с другой – антикоагулянтов и системы фибринолиза, при первичной диагностике, необходимо провести исследования всех подсистем гемостаза. В совокупности с предрасполагающими факторами объем исследований зависит от конкретной клинической ситуации.

1. Общий анализ крови. При оценке анализа необходимо обратить внимание на количество клеток. В первую очередь эритроцитов и тромбоцитов, т.к. именно они определяют уровень гематокрита, уровень гемоглобина, величину гематокрита, скорость оседания эритроцитов. Необходимо провести определение группы крови. Подтверждают тромбоз полицитемия, повышение уровня гемоглобина и гематокрита, зачастую сниженное СОЭ

2. Скрининговое исследования гемостаза. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновые тесты ПТИ (ПТВ, МНО),

тромбиновое время, концентрация фибриногена. Укорочение АЧТВ, ПТВ, МНО и тромбинового времени, увеличение ПТИ, повышение фибриногена – характерны для тромбозов.

3. Оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Определение особенностей адгезии и агрегация тромбоцитов с различными агонистами (повышение активности тромбоцитов свидетельствует об их причастности к патологии). Исследование на наличие гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2-го типа: определение антител к комплексу гепарин – 4-й фактор тромбоцитов (антигепариновый), оценка гепаринзависимой агрегации тромбоцитов. Антиген фактора Виллебранда. Активность и содержание фактора Виллебранда (могут быть повышенными), а также металлопротеиназы ADAMTS-13.

4. Оценка плазменного гемостаза (коагуляционное звено гемостаза). Активность факторов свертывания крови II, VIII, IX, XI и XIII (может быть избыточной). Выявление волчаночного антикоагулянта (антител, обладающих способностью удлинять время свертывания в фосфолипид-чувствительных коагуляционных тестах с подтверждающими исследованиями). Оценка полимеризации (самосборки) фибрин-мономера (ускорение процесса) при диагностике дисфибриногенемии.

5. Физиологические антикоагулянты. Активность и антиген антитромбина III и протеина С (может быть снижена). Активность общего и свободного протеина S (может быть снижена). АПС-резистентность. Уровень TFPI.

6. Фибринолитическая активность крови. Уровень плазминогена, t-PA, PAI-1 и TAFI (снижение активности).

7. Генетические исследования. Носительство мутации фактора V Лейден (1691 G/A), мутации протромбина (20210 G/A) и ряда других. Мутация тирозинкиназы JAK2 (Янус-киназы). Имеет значение только при наличии эпизода заболевания. Без клинической манифестации не значимо, о чем говорилось выше.

8. Дополнительные исследования. Антифосфолипидные аутоантитела к кардиолипину и $\beta 2$ -GPI. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови.

Учитывая высокую стоимость комплексного обследования и терапии детей с тромбозами, необходимо помнить, что существуют «Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при гемофилии А, гемофилии В, болезни Виллебранда, редких геморрагических коагулопатиях и тромбоцитопатиях, протромботических состояниях, плановая первичная диагностика» и «Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков». Наличие указанных документов позволяет выбрать и обосновать выбор необходимых исследований и тактики ведения пациентов.

Необходимо помнить, что в настоящее время нет убедительных данных, позволяющих применять лабораторные методы диагностики для оценки риска тромбоза у детей.

Одним из лабораторных методов оценки активации процессов свертывания крови особое место принадлежит определению концентрации D-димеров. Значение его не однозначное, особенно в период новорожденности.

D-димер является косвенным маркером фибринолиза. Часто его принято использовать для качественной оценки распада тромба, особенно при тромболитической терапии у взрослых пациентов. Но в то же время, 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 (период новорожденности, наличие гематомы или инфекционного процесса). Это ограничивает его информативность в качестве метода объективного подтверждения венозного тромбоза у новорожденных детей.

Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков»: ...определение концентрации D-димеров как маркера наличия или отсутствия тромбоза у

ребенка не рекомендовано. Оценка концентрации D-димеров 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 (уровень убедительности доказательства С).

Безусловно, диагностика тромбозов у новорожденных очень сложный и ответственный процесс, поэтому необходимо привлекать всех необходимых специалистов, особенно имеющих опыт в ведении пациентов с тромбозами.

ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ.

Лечение и исходы тромбозов, ассоциированных с катетеризацией сосудов.

К сожалению, до сих пор нет оптимального метода лечения и ведения пациентов с тромбозами. Чаще всего предлагается применение у новорожденных НФГ или НМГ. В том числе это отражено и в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. Однако необходимо помнить и понимать об особенностях ведения новорожденных.

Недоношенным новорожденным рекомендуется применять более высокие дозы, по сравнению с доношенными новорожденными. При этом больших исследований об эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у новорожденных нет. По сути все рекомендации построены на основе серии случаев, опыта и заключения отдельных экспертов или экспертных групп. Отсутствуют проспективные исследования. Но наряду с этим, независимо от применяемого метода лечения, большинство неонатальных тромбозов разрешаются благоприятно или наступает клиническое улучшение. У части детей развиваются осложнения в виде легочной гипертензии или посттромботического синдрома. Некоторые дети погибают. В настоящее время очень мало данных, по которым можно было бы спрогнозировать исход для конкретного пациента (кроме наличия тяжелого состояния и степени недоношенности).

В отдельных случаях рекомендуется проведение тромболитической терапии. Это касается случаев тромбозов с угрозой для жизни пациентов. В этих же случаях рассматривается вопрос об оперативном лечении, т.е. тромбоэкстракции.

Отдельным вопросом, на который до сих пор нет ответа является длительность поддерживающей, противорецидивной терапии и контроля за лечением.

Основные положения по вопросам лечения тромбозов у детей, в том числе и в период новорожденности изложены в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков.

Наряду с международным опытом и рекомендациями можно обобщить существующие подходы к терапии тромбозов у новорожденных.

Лечение тромбозов должно проводиться в специализированном стационаре, желательно специалистами, имеющими соответствующий опыт с возможностью лабораторной оценки системы гемостаза.

Антикоагулянтная терапия принципиально отличается от такой у взрослых. Это связано с множеством причин:

1. Не известно соотношение риск / польза.
 2. Система гемостаза у новорожденных – это динамически изменяющаяся и развивающаяся система.
 3. Фармакодинамика и фармакокинетика антитромботических препаратов сильно зависят от гестационного возраста пациентов, веса, особенностей вскармливания.
 4. Наличие специфической сопутствующей патологии, а также применяемая терапия.
 5. Необходимость проведения общей анестезии для выполнения некоторых диагностических исследований. Используемые препараты влияют на показатели гемостаза, а следовательно на терапию.
 6. Точные дозировки антитромботических препаратов для детей не разработаны.
 7. Особенности вскармливания сильно влияют на эффективность АВК.
- Однако, несмотря на указанные особенности, многое в терапии было экстраполировано из практики лечения взрослых.

Нефракционированные гепарины.

НФГ остаются наиболее широко-используемыми антикоагулянтами у педиатрических пациентов. Существует ряд факторов, которые влияют на эффективность НФГ у детей:

1. Низкий уровень антитромбина III. НФГ реализуют свое действие путем активации антитромбина III. В свою очередь, антитромбин III увеличивает синтез ингибитора Ха и таким образом блокирует активность Ха.

2. Наличие белков в плазме крови приводит к снижению активности НФГ. Этим объясняется связь активности с кормлением ребенка или наличием воспаления, когда в плазме увеличивается содержание белков.

3. Повышенное высвобождение эндотелиальными клетками ингибитора пути тканевого фактора (ингибитора внешнего пути свёртывания / ИПТФ), который предотвращает активацию фVII и тем самым блокирует внешний путь. При этом сам НФГ является стимулятором секреции ИПТФ. Условно, можно сказать, что количество ИПТФ эквивалентно количеству НФГ.

Клинические последствия этих особенностей – неоднозначность и нечеткость в определении дозирования, мониторинга и эффективности НФГ у новорожденных детей. В целом, терапевтический диапазон и дозировки НФГ в детской практике, в том числе и в период новорожденности, экстраполированы из практики у взрослых пациентов.

При этом возникают сложности в дозировании препаратов и, самое главное, оценке эффективности проводимой терапии.

Для контроля за терапией НФГ предлагают следить за показателями АЧТВ (АПТВ) или активностью анти-Ха. При этом у взрослых рекомендуются поддерживать дозу препаратов, соответствующую активности анти-Ха в интервале 0,35–0,7 Ед/мл. Однако, чаще в клинической практике используется АЧТВ, которое отражает концентрацию гепарина титрованием протамина сульфат в интервале 0,2–0,4 Ед/мл. То есть, предлагается использовать показатели АЧТВ, косвенно отображающее активность анти-Ха. Но нижняя граница АЧТВ у новорожденных, часто выше, чем у взрослых. Поэтому у пациентов детского возраста, необходимо, ориентироваться на меньшее

относительное нарастание АЧТВ. При этом значения АЧТВ, соответствующие активности анти-Ха от 0,35 до 0,7 Ед/мл, сильно варьируют в зависимости от возраста.

Установлено, что применение болюсных дозы от 75 до 100 единиц/кг НФГ приводят к терапевтическому эффекту, т.е. изменению АЧТВ в 90% случаев через 4 – 6 часов после введения. Поддерживающие дозы зависят от возраста. У младенцев, т.е. детей первого месяца жизни (до 2 месяцев) необходимо применять более высокие дозировки, что связано с особенностями, указанными выше. В среднем доза составляет 28 единиц/кг/час. Затем, с возрастом доза снижается. Так к году она составляет 20 единиц/кг/час. Для детей старшего возраста, требуются дозы, сопоставимые со взрослыми - 18 единиц/кг/час.

В некоторых исследованиях приводится информация, что болюсное введение в дозе 75 - 100 единиц/кг вызывает чрезмерное увеличение АЧТВ за короткий промежуток времени (100 минут). Таким образом, даже опираясь на федеральные клинические необходимо помнить об индивидуальных особенностях пациентов. Поэтому в случаях, когда имеется риск развития кровотечения выше, терапию рекомендуют начинать с инфузий без введения болюсов.

В целом, федеральные клинические рекомендации, как и рекомендации Британского гематологического комитета, приводят следующий Протокол подбора дозы для системного введения нефракционированного гепарина у детей (табл. 1).

1. Нагрузочная доза (болюс): гепарин натрия 75 Ед/кг внутривенно за 10 мин. Британский комитет предлагает 50 Ед/мл, если АЧТВ менее 50 секунд.

2. Начальная поддерживающая доза: 28 Ед/(кг×ч) для младенцев и детей младше 1 года и 20 Ед/(кг×ч) для детей старше 1 года.

3. Подбор дозы гепарина натрия для достижения интервала АЧТВ 60-85 с. Указанное время соответствует активности анти-Ха 0,35–0,7 Ед/мл.

4. Мониторинг АЧТВ осуществляется через 4 часа после введения нагрузочной дозы и каждые 4 часа после изменения дозы гепарина натрия.

5. При достижении необходимого терапевтического интервала АЧТВ ежедневно контролируется общий анализ крови и АЧТВ.

Таблица 1. Номограмма для управления инфузии нефракционированных гепаринов на основании мониторинга показателя АЧТВ или анти-Ха

АЧТВ, с	Уровень анти-Ха, Ед/мл	Пауза для введения, минут	Изменение дозы в РФ (Британия), %
Менее 50	<0,1	0	+10 (20)
50-59	0,1-0,34	0	+10
60-85	0,35-0,7	0	Не менять
86-95	0,71-0,89	0	- 10
95-120	0,9-1,2	30	- 10
Более 120	>1,2	60	-15

Еще одной серьезной проблемой лечения тромбозов у новорожденных является вопрос мониторинга за показателями системы гемостаза. Несмотря на то, что в Федеральных рекомендациях обозначено время 4 часа, мы должны помнить о возможности развития ятрогенных ситуаций, связанных с частым забором крови у пациентов. До настоящего времени в мировой литературе нет исследований, указывающих на идеально время мониторинга. Часто встречается мнение, что в случаях, когда не происходит резкой смены дозировки, а также не используются болюсы, то можно ограничиться исследованием крови один раз в сутки.

Основные осложнения при использовании НФГ связаны с передозировкой препаратов. При этом в основе передозировки лежит невнимательность персонала и особенности упаковки препаратов. Необходимо проконтролировать дозировку в упаковке. Убедиться, что расчеты, используемые при назначении, соответствуют тому препарату, который будет использоваться.

При развитии гепарин-индуцированных кровотечений у детей необходимо прекратить введение препаратов гепарина. Этого, обычно, бывает

достаточно, т.к. клиренс нефракционированного гепарина в организме очень высокий.

В ситуации, когда необходимо незамедлительно прекратить действие нефракционированного гепарина, применяют протамина сульфат, который быстро нейтрализует нефракционированный гепарин (табл. 2).

Рекомендуемая доза протамина сульфат зависит от количества гепарина натрия, полученного пациентом за последние 2 ч. Протамин сульфат может применяться в концентрации 10 мг/мл со скоростью введения, не превышающей 5 мг/мин.

Таблица 2. Подбор дозы протамина сульфат у детей для лечения гепарин-индуцированных кровотечений.

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

Однако, кровоточивость развивается у 1-1,5% пациентов, получающих гепаринотерапию. Среди всех детей, отдельное место занимает группа пациентов, получающих интенсивную терапию. В этой группе осложнения гепаринотерапии достигают 24%.

Достаточно редкими, по сравнению со взрослыми, осложнениями терапии НФГ считаются остеопороз, тромбоцитопения и анафилактические реакции.

Низкомолекулярные гепарины.

В настоящее время безусловная эффективность НМГ не доказана с точки зрения доказательной медицины. Несмотря на это, низкомолекулярные гепарины стали препаратами выбора у клиницистов. При этом их используют для первичной профилактики и терапии.

В первую очередь преимущества НМГ заключаются в минимальных требованиях по мониторингу терапии, а также низким взаимодействием их с

другими препаратами, продуктами питания и низким риском развития осложнений по сравнению с нефракционированными гепаринами.

Терапевтические дозы НМГ для детей экстраполированы из взрослой практики и базируются на определении анти-Ха активности.

Рекомендованным уровнем анти-Ха активности для терапии низкомолекулярными гепаринами считается 0,5–1,0 Ед/мл при определении в образце, забранном через 4–6 ч после подкожной инъекции препарата.

Педиатрические дозы, необходимые для достижения терапевтических интервалов анти-Ха активности, принятых у взрослых, разработаны для эноксапарин натрия, ревиварин натрия, тинзапарин натрия и далтепарин натрия (табл. 3).

Таблица 3. Дозы низкомолекулярных гепаринов, применяемые у новорожденных (менее 5 кг), согласно ФКР.

Схема	Доза
Ревипарин натрия Ед/кг каждые 12 ч	
Начальное лечение	150
Начальная профилактика	50
Эноксапарин натрия, мг/кг каждые 12 ч*	
Начальное лечение	1,5
Начальная профилактика	0,75
Далтепарин натрия, Ед/кг каждые 24 ч**	
Начальное лечение	129±43
Начальная профилактика	92±52
Тинзапарин натрия, Ед/кг каждые 24 часа	
Начальное лечение	275

* В 1 мг эноксапарина натрия — 110 анти-Ха Ед/мг.

** В 1 мг далтепарина натрия — 100 анти-Ха Ед/мг±SD.

Торговые названия: **Ревипарин натрия – Кливарин.**

Эноксапарин натрия – Клексан, Эниксум, Анфибра.

Далтепарин натрия – Фрагмин

В большинстве случаев пик анти-Ха активности наблюдается через 4–6 ч после подкожного введения препарата. Однако было отмечено, что поддерживающие дозы могут варьировать, что определяет необходимость

рутинного контроля анти-Ха активности при терапии низкомолекулярными гепаринами.

Терапия антагонистами витамина К.

Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) применяются в неонатальной практике ограничено. У новорожденных из-за небольшой массы тела дозировка непрямых антикоагулянтов затруднена. Детских форм и дозировок нет. Возникает необходимость в дроблении дозы препарата и даже его аптечной навеске.

Подавление активности протеинов С и S вследствие применения непрямых антикоагулянтов на фоне их физиологически низкой активности может привести к рецидивам тромбозов. Основным показанием является необходимость длительной терапии или профилактики рецидивов тромбозов.

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

Для оценки антикоагулянтного эффекта антагонистов витамина К принято определять международное нормализованное отношение (МНО). Известно, что синтез тромбина у детей, получающих терапию антагонистами витамина К, на 25% медленнее и ниже, чем у взрослых со сходным МНО.

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).

Начальная доза Варфарина у детей составляет 0,2 мг/кг массы тела с последующим переходом на поддерживающие дозы в соответствии с номограммами МНО, которые имеются в инструкции к препарату.

Было доказано, что для поддержания целевого интервала МНО от 2,0 до 3,0 новорожденным требуется около 0,33 мг препарата, по сравнению с подростками (0,09 мг) варфарина на килограмм массы тела.

Контроль терапии антагонистами витамина К у детей достаточно сложен и требует частых лабораторных исследований, что является проблемой у новорожденных.

Тромболитическая терапия у детей.

Принимая во внимания тот факт, что концентрация плазменного плазминогена у детей в два раза меньше, по сравнению со взрослыми, становится ясным замедление образования плазмина и низкий эффект стрептокиназы, урокиназы и тканевого активатора плазминогена у детей. В ситуации дефицита плазминогена, наблюдается схожая картина.

То есть применение тромболитических препаратов у новорожденных является потенциально неэффективным. Кроме этого, достаточно часто развиваются аллергические реакции.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям препаратом выбора для проведения тромболитической терапии у детей является тканевой активатор плазминогена.

На сегодняшний день наиболее часто применяются дозы порядка 0,5 мг/(кг×ч) в течение 6 ч. Тем не менее, имеются данные об эффективном и относительно безопасном применении более длительных (12 ч и более) и низкодозовых [0,03–0,3 мг/(кг×ч)] режимов.

Отдельно отмечается необходимость параллельной инфузии нефрационированного гепарина и заместительной терапии свежезамороженной плазмой.

Единственным, наиболее ценным в диагностическом плане, показателем эффективности терапии (мониторинга терапии) считают концентрацию фибриногена. Нижняя граница нормы фибриногена, как правило, составляет 1 г/л.

Для оценки наличия фибринолитического эффекта может быть полезным измерение таких показателей, как продукты деградации фибрина/фибриногена и D-димеры. Кроме того, необходимо поддерживать количество тромбоцитов более 100×10^9 /л (100 тыс в мкл).

В настоящее время для пациентов детского возраста оптимальные дозы урокиназы, стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена неизвестны. Максимальной безопасной дозой рекомбинантного тканевого активатора плазминогена у детей считают 100 мг.

Итак, согласно существующим ФКР рекомендуется осуществлять тщательный коагулологический мониторинг (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, плазминоген, антитромбин, D-димеры) и определение количества тромбоцитов крови у детей, получающих тромболитическую терапию. При этом при проведении системного тромболитического лечения рекомендуются более короткие режимы инфузии (менее 12 ч) с оценкой эффективности терапии каждые 3–6 ч.

Заместительная терапия.

Важным этиопатогенетическим фактором развития тромбоза является уменьшение активности физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C и S). Недостаточность может быть абсолютной (не хватает самих факторов) или относительной - связана с высокой активностью прокоагулянтов (фактор VIII, фактор Виллебранда) на фоне невысокой активности протеинов C или S.

В настоящее время для проведения заместительной терапии доступны очищенные препараты антитромбина III и протеина C. 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 анти-Xa активности либо АЧТВ.

Показание к проведению заместительной терапии препаратом антитромбин III в комплексной терапии тромбоза является активность АТIII менее 30% у новорожденных (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.

Расчет дозы АТШ, в ситуации, когда собственный уровень известен представлен формулой:

$$ME = \frac{\text{Требуемая активность (\%)} - \text{реальная активность (\%)}}{1,4} \times \text{масса тела (кг)}$$

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 собственном уровне АТШ вводят 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.

Заместительная терапия препаратами неактивированного протеина С проводится при активности протеина С менее 25% у новорожденных. Болюсное введение из расчета 30-60 МЕ/кг каждые 6-12 ч. Длительность - до купирования клинических проявлений.

Плазма при проведении тромболизиса применяется 1-2 раза за весь период тромболизиса с целью дотации плазминогена.

Разовая доза 10-20 мл/кг. При возможности определения активности антикоагулянтов вводится в сочетании с препаратом протеина С; возможно использование при сниженной активности протеина S или отсутствии препаратов АТШ, протеина S.

Дозы при дефиците протеинов S, C и отсутствии данных об активности антикоагулянтов составляют 10-20 мл/кг 2 раза в сут. При дефиците антитромбина III от 15 до 30 мл/кг 1 раз в сут.

Безусловно, необходимо привлекать к консультированию, ведению и лечению пациентов с тромбозами гематологов, хирургов или ангиохирургов.

Хирургическая тромбэктомия, достаточно редко применяется у детей, но может быть необходимой. При угрожающем жизни венозной тромбоэмболии возможно проведение тромбэктомии или, если тромбэктомия невозможна - применение тромболизиса. После тромбэктомии показана обязательная антикоагулянтная терапия.

ГЛАВА 5. ПРОФИЛАКТИКА КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННОГО ТРОМБОЗА И НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ТРОМБОЗ

Катетер-ассоциированные тромбозы у новорожденных детей встречаются наиболее часто. Поэтому вопрос о профилактике патологии стоит достаточно остро. Кроме этого исследований и рекомендаций, посвященных этой проблеме до сих пор очень мало. Но при этом не доказаны реальные преимущества системной антикоагулянтной профилактики (НФГ, АВК) у новорожденных с центральным венозным катетером по сравнению с плацебо.

В настоящее время проведение системной антитромботической профилактики у детей с центральным венозным катетером, установленными на короткие и средние сроки, не показано (согласно ФКР).

Собственно профилактикой можно считать выборе локализации для введения катетера. Не рекомендуется постановка центрального венозного катетера в подключичную и бедренную вены. Это связано с тем, что именно в этих венах чаще, чем в других возникает тромбоз при катетеризации.

Для поддержания состоятельности катетера рекомендуется промывание катетера физиологическим раствором или гепарином, а также периодическое введение рекомбинантной урокиназы (согласно ФКР).

В ситуации блока катетера для восстановления его просвета мы используем препараты тканевого активатора плазминогена или рекомбинантной урокиназы. В том случае, отсутствия восстановления функции катетера в течении 30 мин, рекомендуют повторное введение. И при отсутствии эффекта после введения второй дозы тромболитика необходимо провести исследования для исключения ассоциированного с центральным венозным катетером тромбоза.

Новорожденным, получающим длительное парентеральное питание, мы проводят тромбопрофилактику антагонистами витамина К с целевым значением МНО 2,5 (2,0–3,0).

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.

Согласно ФКР, ниже представлен минимальный объем обследования пациента, перенесшего венозный тромбоз, вне зависимости от данных обследования на тромбофилию в стабильном состоянии с низким риском повторных эпизодов:

1. Клинический осмотр не менее 2 раз в год;
2. Клинический анализ крови не менее 2 раз в год;
3. Биохимия крови с определением липидного профиля не менее 2 раз в год;
4. Расширенная коагулограмма крови (скрининговые тесты, определение активности факторов VIII и IX свертывания, фактора Виллебранда, протеинов С, S, антитела, волчаночного антикоагулянта) не менее 1 раза в год;
5. Определение уровня гомоцистеина и липопротеина (а) не менее 1 раза в год;
6. Определение маркеров антифосфолипидного синдрома не менее 1 раза в год;
7. Определение концентрации D-димеров и фибриногена крови не менее 2 раз в год.

Повторение генетического обследования 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.

8. При решении вопроса о профилактической вакцинации у пациентов, перенесших тромбоз, необходимо иметь ввиду, что до сих пор нет данных о

влиянии профилактической вакцинации на риск развития тромбозов у детей. Поэтому решение о вакцинации зависит от конкретной ситуации.

Исходы тромбоза и длительность патологических изменений при этом могут наблюдаться очень долгое время. Например, полный лизис тромба с отсутствием посттромботического синдрома встречается в 65% и наступает в интервале 1-6 месяцев. При этом наблюдается полная нормализация показателей кровотока, а клинические и лабораторные признаки тромбоза отсутствуют. У 20% пациентов наблюдается хроническая сосудистая недостаточность, как проявление субкомпенсации посттромботического синдрома. Такое состояние может длиться до 3 лет. Прогрессирующая венозная недостаточность с выраженным посттромботическим синдромом встречается в 10% случаев. Не исключается развитие рецидивов тромбозов (до 5% случаев).

Таким образом, становится очевидным, необходимость в отдельных случаях к диспансерному наблюдению, помимо педиатра и гематолога, привлекать ангиохирургов (хирургов) и других специалистов.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ.

1. **АЧТВ** - активированное частичное тромбопластиновое время.
2. **Ингибиторы** – антитела, вырабатываемые на экзогенно введенный белок.
3. **Каскад** - простая однонаправленная цепочка событий.
4. **Коагулограмма** – исследование свертывающей системы крови.
5. **Мониторинг** - непрерывный процесс наблюдения и регистрации параметров, в сравнении с заданными критериями.
6. **ПТВ** - протромбиновое время
7. **ПТИ** – протромбиновый индекс.
8. **Скрининг** - система первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц с целью выявления случаев заболевания.
9. **ТВ** - тромбиновое время.
10. **Фактор свертывания крови** - белок, содержащийся в плазме крови и тромбоцитах и обеспечивающий свёртывание крови.
11. **фIX** - фактор свертывания крови IX.
12. **фVIII** - фактор свертывания крови VIII.
13. **фXI** - фактор свертывания крови XI.
14. **фXII** - фактор свертывания крови XII.
15. **Гемостаз** - остановка кровотечения, основанная на естественных физиологических процессах свертывания крови и сужения поврежденных кровеносных сосудов. Данный термин также применяется по отношению к различным хирургическим процедурам (например, наложению лигатур или диатермии для перекрытия кровеносных сосудов), используемым для остановки кровотечения.
16. **Катетер** - гибкая трубка, вставляемая в узкое отверстие для введения или удаления из организма жидкости. Уретральные катетеры (urinary catheters) вводятся в мочевой пузырь через мочеиспускательный канал для выведения из него мочи при различных заболеваниях, а также для опорожнения мочевого пузыря перед проведением операций на органах брюшной полости.

17. **Катетеризация** - введение катетера в полый орган. Чаще всего выполняется уретральная катетеризация (urethral catheterization), когда катетер вводится в мочевой пузырь для устранения препятствия оттоку из него мочи (см. также Самокатетеризация интермиттирующая). Сердечная катетеризация (cardiac catheterization) - введение специальных катетеров в артерии и вены конечностей, через которые они проводятся в различные камеры сердца. Сердечная катетеризация позволяет получить данные о давлении и кровотоке внутри различных отделов сердца. Обычно она выполняется во время проведения ангиокардиографии. Артериальная катетеризация (arterial catheterization) предусматривает введение в артерии различных красителей для выполнения рентгенографического обследования, лекарственных веществ, вызывающих сокращение или расширение кровеносных сосудов, нерастворимых микрошариков для закупорки сосуда и прекращения кровотечения или уничтожения имеющейся опухоли.

18. **ЗВУР** – задержка внутриутробного развития. Отставание размеров и массы плода от предполагаемых при данном сроке беременности.

19. **Период новорожденности** - это период адаптации ребенка к условиям внеутробной жизни, длительность которого составляет 28 дней с момента рождения.

20. **Постнатальный период** - период жизни человека от момента рождения до смерти.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. КАКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОТВЕЧАЮТ ЗА СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ
 - 1) АЧТВ
 - 2) ПТВ
 - 3) фибриноген
 - 4) уровень СРБ
 - 5) время кровотечения

2. НА СОДЕРЖАНИЕ И/ИЛИ АКТИВНОСТЬ КАКИХ ФАКТОРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА УКАЗЫВАЕТ АЧТВ
 - 1) резистентность сосудистой стенки
 - 2) адгезия тромбоцитов
 - 3) агрегация тромбоцитов
 - 4) фактор I
 - 5) факторы VIII, IX, X, XI, XII

3. ЧТО ПЕРЕВОДИТ ФИБРИНОГЕН В ФИБРИН
 - 1) стрептокиназа
 - 2) плазминоген
 - 3) тромбин
 - 4) лизин
 - 5) фибринстабилизирующий фактор

4. КАКОЙ МИНИМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ФИБРИНОГЕНА, ДОСТАТОЧЕН ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ГЕМОСТАЗА
 - 1) Не менее 2 г/л
 - 2) 3-4 г/л
 - 3) 5-6 г/л
 - 4) фибриноген не участвует в гемостазе
 - 5) 0,5-1,5 г/л

5. ЧТО ОТНОСЯТ К ОСНОВНЫМ АНТИКОАГУЛЯНТАМ
 - 1) прокальцитонин
 - 2) фактор Виллебранда
 - 3) тканевой фактор III, протромбин и фибриноген
 - 4) антигемофильные факторы А, В и С
 - 5) протеин С, протеин S, антитромбин III

6. О ЧЕМ НЕОБХОДИМО ДУМАТЬ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ ГЕПАРИНАМИ
 - 1) о неправильном диагнозе
 - 2) о необходимости проведения УЗИ
 - 3) о недостаточности функции тромбоцитов

- 4) о недостаточности антитромбина III
 - 5) о недостаточности фибриногена
7. ПРИЧИНОЙ ТРОМБОФИЛИИ ЯВЛЯЕТСЯ
- 1) недостаток антигемофильных факторов
 - 2) угнетение или нехватка плазмина
 - 3) увеличение активности антитромбина III
 - 4) тромбоцитопения
 - 5) избыток плазмина в плазме
8. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ ПОКАЗАНИЕМ К ИССЛЕДОВАНИЮ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И КОНСУЛЬТАЦИИ ГЕМАТОЛОГА
- 1) всем детям с повышенной кровоточивостью
 - 2) только мальчикам с повышенной кровоточивостью
 - 3) только девочкам с повышенной кровоточивостью
 - 4) не является обязательной и выполняется по желанию врача
 - 5) стандартами не регламентируется
9. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ ПОКАЗАНИЕМ К ИССЛЕДОВАНИЮ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И КОНСУЛЬТАЦИИ ГЕМАТОЛОГА
- 1) желание пациентов
 - 2) не регламентируется документами
 - 3) лимфаденопатия у пациента
 - 4) тромбоз
 - 5) желание врача
10. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ФАКТОРОМ РИСКА ТРОМБОЗОВ
- 1) избыточное поступление жидкости в организм
 - 2) тромбоцитопатия
 - 3) прием антикоагулянтов
 - 4) дегидратация
 - 5) закаливания ребенка
11. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ФАКТОРОМ РИСКА ТРОМБОЗОВ
- 1) занятия спиритизмом
 - 2) анемия
 - 3) прием антикоагулянтов
 - 4) подвижные игры у детей
 - 5) длительная иммобилизация и неподвижность пациента
12. КАКАЯ САМАЯ ЧАСТАЯ ПРИЧИНА ТРОМБОЗОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ
- 1) катетер
 - 2) тромбофилия

- 3) дегидратация
- 4) особенности питания
- 5) применение гепаринов

13. КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ РЕКОМЕНДУЮТ ДЛЯ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ ТРОМБОЗОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

- 1) нефракционированные гепарины
- 2) низкомолекулярные гепарины
- 3) варфарин
- 4) аценокумарол
- 5) викасол

14. КАКАЯ РЕКОМЕНДУЕТСЯ БОЛЮСНАЯ ДОЗА ГЕПАРИНА ПРИ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ ТРОМБОЗОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

- 1) 75-100 Ед/кг
- 2) 5000 Ед
- 3) 50 мг
- 4) 5-10 Ед/кг
- 5) 10-15 мг

15. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ САМОЙ ЧАСТОЙ ПРИЧИНОЙ ТРОМБОЗОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

- 1) катетеры
- 2) применение кислородотерапии
- 3) недоношенность
- 4) переносимость
- 5) ОРВИ

16. ЧЕМ ПРОЯВЛЯЕТСЯ МУТАЦИЯ V ФАКТОРА (ЛЕЙДЕНОВСКАЯ)

- 1) тромбоз
- 2) повышение кровоточивости
- 3) дивертикулит пищевода
- 4) хроническая бронхолегочная недостаточность
- 5) грыжа пищевода

17. КАК, КЛИНИЧЕСКИ, ПРОЯВЛЯЕТСЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПЛАЗМИНОГЕНА И ПЛАЗМИНА

- 1) тромбозами
- 2) повышенной кровоточивостью
- 3) тромбоцитопенией
- 4) тромбоцитопатией
- 5) гипофибриногенемией

18. В КАКОМ ОРГАНЕ ЧАЩЕ РАЗВИВАЮТСЯ СПОНТАННЫЕ ТРОМБОЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

- 1) почки
- 2) кишечник
- 3) печень
- 4) головной мозг
- 5) легкие

19. В КАКИХ СОСУДАХ У НОВОРОЖДЕННЫХ ЧАЩЕ ВОЗНИКАЮТ ТРОМБОЗЫ

- 1) в венах
- 2) в артериях кишечника
- 3) в артериях печени
- 4) в капиллярах головного мозга
- 5) венулах кожи

20. КАК ДОЛГО ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ ПЕРЕНЕСШИМИ ТРОМБОЗ

- 1) всю жизнь
- 2) пять лет
- 3) по желанию пациентов
- 4) 1 год
- 5) не проводится

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	5	3	5	5	4	2	1	4	4
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

Задание №1.

У пациента на 14 сутки жизни выставлен диагноз «Кардиопатия. Тромб правого предсердия. Закрывающаяся артериальная связка. Недостаточность кровообращения 0 степени». Выявлен гиперкоагуляционный статус при обследовании системы гемостаза.

Задание.

1. Проведите терапию указанного состояния.
2. Дайте рекомендации по наблюдению за пациентом после выписки.

Задание №2.

Ребенок 10 суток. Правая верхняя конечность отекает, отмечается цианотичность и похолодание конечности, гиперестезия и щажение конечности.

Задание.

1. Какое состояние развилось у ребенка?
2. Какие обследования необходимо провести?
3. Консультации каких специалистов необходимо организовать?

Задание №3.

У новорожденного с массой 3500 г на третий день терапии гепарином, по поводу тромбоза началось кровотечение.

Задание.

1. Какое состояние развилось у ребенка?
2. Какие мероприятия необходимо предпринять для лечения пациента?

ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

Эталон ответа на задание №1:

1. Болюсно – нефракционированный гепарин подкожно из расчета 75-100 ед./кг/сут. Низкомолекулярные гепарины в возрастной дозировке, с подбором дозы по контролю АЧТВ (Ингибитора Ха фактроа). Терапия в течение 10-14 дней. Профилактическое лечение в половинной дозе или антогонистами витамина К. Контроль за размерами тромба по УЗИ.
2. Консультация и диспансерное наблюдение у гематолога, кардиолога, педиатра до передачи во взрослую сеть. Вакцинация по возрасту.

Эталон ответа на задание №2:

1. У ребенка развился тромбоз вен верхней конечности.
2. УЗИ (с доплерографией), исследование системы гемостаза.
3. Гематолог (гемастазиолог), хирург (ангиохирург).

Эталон ответа на задание №3:

1. Можно предположить развитие гепарин-индуцированного кровотечения.
2. Незамедлительно прекратить действие нефракционированного гепарина. Ввести протамина сульфат. Доза зависит от срока и дозы введения гепарина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гематология : нац. рук. / гл. ред. О. А. Рукавицын. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 776 с. - (Национальные руководства).
2. Запруднов, А. М. Детские болезни : учебник : в 2 т. / А. М. Запруднов, К. И. Григорьев, Л. А. Харитоновна. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - Т.1. - 765 с.
3. Запруднов, А. М. Детские болезни : учебник : в 2 т. / А. М. Запруднов, К. И. Григорьев, Л. А. Харитоновна. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - Т.2. - 750 с.
4. Здоровый ребенок: амбулаторное наблюдение, схемы обследования, нормативные таблицы основных физиологических показателей : учеб.-метод. пособие / Т. Е. Таранушенко, Е. Ю. Емельянчик, С. И. Устинова [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2015. - 144 с.
5. Избранные клинические рекомендации по неонатологии / ред. Е. Н. Байбарина, Д. Н. Дегтярев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 240 с.
6. Методы обследования в педиатрии : учеб. пособие для врачей : в 2 ч. / Т. Е. Таранушенко, Е. Ю. Емельянчик, С. В. Бычковская [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : Новые компьютерные технологии, 2013. - Ч.1. - 230 с.
7. Методы обследования в педиатрии : учеб. пособие для врачей : в 2 ч. / Т. Е. Таранушенко, В. Н. Панфилова, Н. Г. Киселева [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : Новые компьютерные технологии, 2013. - Ч.2. - 203 с.
8. Никифоров, А. С. Частная неврология : учеб. пособие / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 768 с.
9. Педиатрия : нац. рук. : крат. изд. / гл. ред. А. А. Баранов. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 768 с.

10. Педиатрия. Основы ухода за больными : учебник / ред. А. С. Калмыкова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 320 с.
11. Петриков, А. С. Многофакторный анализ риска тромбозов вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии на основе маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции : монография / А. С. Петриков, Я. Н. Шойхет, В. И. Белых. - Барнаул : АлтГУ, 2014. - 261 с.
12. Поликлиническая и неотложная педиатрия : учебник / ред. А. С. Калмыкова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 895 с.
13. Практика педиатра: первичная медицинская помощь : учеб. пособие для врачей : в 2 ч. / Т. Е. Таранушенко, Е. Ю. Емельянчик, В. Н. Панфилова [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : Новые компьютерные технологии, 2013. - Ч.1. - 255 с.
14. Практика педиатра: первичная медицинская помощь : учеб. пособие для врачей : в 2 ч. / Т. Е. Таранушенко, Е. Ю. Емельянчик, В. Н. Панфилова [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : Новые компьютерные технологии, 2013. - Ч.2. - 224 с.
15. Шабалов, Н. П. Детские болезни : учебник : в 2 т. / Н. П. Шабалов. - 8-е изд., перераб. и доп. - СПб. : Питер, 2017. - Т. 1. - 880 с.
16. Шабалов, Н. П. Детские болезни : учебник : в 2 т. / Н. П. Шабалов. - 8-е изд., перераб. и доп. - СПб. : Питер, 2017. - Т. 2. - 896 с.

Типография КрасГМУ
Заказ № 12021

660022, г.Красноярск, ул.П.Железняка, 1