

Особенности этиопатогенеза острых венозных тромбозов глубоких вен у детей различных возрастных групп. Результаты проспективного когортного исследования в параллельных группах

Ильдар Наилевич Нурмеев^{1,2*}, Леонид Михайлович Миролубов^{1,2},
Лилия Ильсуровна Батыршина^{1,2}, Наиль Нуреевич Нурмеев³,
Марат Рашатович Гильмутдинов¹, Алсу Рашитовна Нурмеева¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Детская республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия;

³Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Изучение особенностей этиологии и клинической картины острых тромбозов глубоких вен у детей в различных возрастных группах.

Методы. Проведён анализ диагностики и лечения 77 детей и подростков с острым тромбозом глубоких вен. Изучены особенности анамнеза пациентов, предшествующий факт катетеризации глубоких вен. Зафиксирован факт наличия и отсутствия клинических симптомов тромбоза. Используются результаты ультразвуковой диагностики. Всем пациентам проведён курс антикоагулянтной терапии. Результаты диагностики и лечения оценены с учётом возраста пациентов, наличия/отсутствия в анамнезе факта катетеризации глубоких вен.

Результаты. При сравнении различных возрастных групп выявлены их отличительные характеристики: преимущественное наличие бессимптомных катетер-ассоциированных тромбозов в младшей возрастной группе (новорождённые и дети до 1 года) при симптоматичных тромбозах глубоких вен различной этиологии у детей старшего возраста. Среди обследованных большинство (75,3%) имели бессимптомный тромбоз. Среди пациентов с симптомами острого тромбоза глубоких вен чаще отмечали боль (2,6%), отёк (3,9%) и сочетание боли и отёка (18,2%). В ряде случаев отмечали сочетание двух или более симптомов. При этом бессимптомные тромбозы в группе катетер-ассоциированных тромбозов составили 96,6%. Все пациенты младше года имели предрасполагающий фактор в анамнезе: 95% — предшествующая катетеризация вены, 5% — послеоперационный период. При наличии катетеризации вены в анамнезе симптомы тромбоза выявляли в 9,2 раза реже, чем у детей без катетеризации вен. В группе детей старше года доля тромбозов без предрасполагающего фактора составила 10,5%, а доля детей с симптомами тромбоза была в 1,38 раза больше, чем среди детей младше года. Единственный летальный исход: пациент 17 лет с тромбофилией в анамнезе, тромбозом левой подвздошной вены, тромбозом лёгочной артерии.

Вывод. Тромбозы глубоких вен у детей первого года жизни во всех случаях были обусловлены предрасполагающим фактором; у детей первого года жизни в 95% случаев тромбозы глубоких вен носили бессимптомный характер и были выявлены при ультразвуковом исследовании.

Ключевые слова: дети, тромбоз, антикоагулянтная терапия, диагностика, лечение.

Для цитирования: Нурмеев И.Н., Миролубов Л.М., Батыршина Л.И. и др. Особенности этиопатогенеза острых венозных тромбозов глубоких вен у детей различных возрастных групп. Результаты проспективного когортного исследования в параллельных группах. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (3): 410–415. DOI: 10.17816/KMJ2019-410.

Features of etiology and pathogenesis of acute deep vein thrombosis in children of different age groups. Results of a prospective cohort study in parallel groups

I.N. Nurmeev^{1,2}, L.M. Mirolubov^{1,2}, L.I. Baturshina^{1,2}, N.N. Nurmeev³, M.R. Gilmutdinov¹, A.R. Nurmeeva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To study the characteristics of the etiology and clinical picture of acute deep vein thrombosis in children of different age groups.

Methods. The article analyzes the diagnosis and treatment of 77 children and adolescents with acute deep vein thrombosis. The features of the history of patients, previous fact of deep venous catheterization were studied. The fact of the presence and absence of clinical symptoms of thrombosis is registered. The results of ultrasound diagnostics are used. All patients underwent a course of anticoagulant therapy. The results of diagnosis and treatment were evaluated taking into account the age of the patients, the presence/absence of the history of catheterization of deep veins.

Results. When comparing different age groups, their distinctive characteristics were revealed: predominant presence of asymptomatic catheter-associated thrombosis in the younger age group (newborns and infants) with symptomatic deep vein thrombosis of various origin in older children. Among the surveyed, the majority (75.3%) had asymptomatic thrombosis. Pain (2.6%), edema (3.9%) and a combination of pain and edema (18.2%) were more common among symptomatic patients with the symptoms of acute vein thrombosis. In some cases, a combination of two or more complaints was noted. Asymptomatic thrombosis in the catheter-associated thrombosis group amounted to 96.6%. All patients below 1 year had a predisposing factor in the history: 95% — preceding vein catheterization, 5% — postoperative period. With a history of venous catheterization, symptoms of thrombosis were detected 9.2 times less frequently than in children without vein catheterization. In the group of children older than a year, the ratio of thrombosis without a predisposing factor was 10.5%, and the ratio of children with symptoms of thrombosis was 1.38 times higher than among children younger than a year. The only fatal outcome: a 17-year-old patient with a history of thrombophilia, thrombosis of the left iliac vein, pulmonary embolism.

Conclusion. Deep vein thrombosis in children of the first year of life in all cases was caused by a predisposing factor: in children during the first year of life in 95% of cases deep vein thrombosis was asymptomatic and was revealed by ultrasound examination.

Keywords: children, thrombosis, anticoagulant therapy, diagnosis, treatment.

For citation: Nurmeev I.N., Mirolubov L.M., Batyrshina L.I. et al. Features of etiology and pathogenesis of acute deep vein thrombosis in children of different age groups. Results of a prospective cohort study in parallel groups. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (3): 410–415. DOI: 10.17816/KMJ2019-410.

Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) среди взрослого населения достаточно хорошо изучена и составляет 0,1% в год [1]. Для европейского населения справедливы цифры 103–183 заболевших на 100 тыс. населения в год [2]. В то же время частота ТГВ среди взрослого и детского населения значительно различается. Так, по данным профильного канадского регистра ежегодно регистрируют от 0,07 до 0,14 случая на 10 тыс. детей и 5,3 на 10 тыс. госпитализаций [3]. Есть сведения о 0,07 случая с симптомами на 10 тыс. детей в год [4]. В целом для развитых стран приводят данные о 0,07–0,49 на 10 тыс. детей при 4,9–21,9 на 10 тыс. госпитализаций [5].

Такая низкая заболеваемость среди детского населения может быть связана с уменьшением способности генерировать тромбин, увеличением способности α_2 -макроглобулина ингибировать тромбин и усиленным антитромбиновым потенциалом стенок сосудов [6].

Следует отметить, что для проблемы детского ТГВ типична редкая частота со скудностью в публикациях, а подавляющее большинство исследований стали появляться лишь после формирования Канадского регистра венозных тромбозов (Canadian Registry of VTE) в 1994 г.

Подавляющее большинство педиатрических пациентов с ТГВ — дети периода новорожденности (0–28-й дни жизни) и до года (0–12 мес жизни). Неонатальный ТГВ чаще всего связан с наличием центрального венозного катетера, обычно устанавливаемого в системе верхней полой вены, и редко сопровождается клиническими симптомами [3, 7].

У детей старшего возраста ТГВ связан с катетером лишь в части случаев. Заболеваемость подростков женского пола сравнительно выше из-за фертильности и начала применения пероральных контрацептивных средств. По данным M. Andrew и соавт. (1994), у 85% всех пациентов тромбоз развивается во время пребывания в стационаре, при этом у 98% присутствует минимум один фактор риска (центральный венозный катетер, травма, парентеральное питание, нефротический синдром, инфекции, хирургическое вмешательство, протромботические нарушения и др.). Врожденные протромботические расстройства, однако, в группе новорожденных встречаются в 3 раза реже, чем у детей старшего возраста. Описано два летальных случая [3].

Есть мнение, что на детские тромбозы потенциально могут влиять факторы генетического

характера, такие как дефицит протеинов С и S, антитромбина, присутствие фактора V Лейдена, протромбина 20210A и фибриногена 10034T, принадлежность к группам крови, кроме первой, дефицит фибриногена, факторов 8I и 9 [6].

Важные факторы развития детского тромбоза — заболевания и состояния, обусловленные ускоренной свёртываемостью крови. Одна из лидирующих причин — повреждения ятрогенного характера [6].

Цель исследования — изучение особенностей этиологии и клинической картины острых ТГВ у детей в различных возрастных группах.

Исследование представляло собой одноцентровое сплошное проспективное изучение всех случаев острых ТГВ без рандомизации в сроки с 2015 по 2018 гг. Объектом исследования стали 77 пациентов, находившиеся на обследовании и лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань. В их числе были как стационарные, так и амбулаторные пациенты.

Критериями включения считали наличие острого тромбоза в системе глубоких вен любой локализации. Критериев исключения не было.

Диагностический алгоритм включал сбор анамнеза, врачебный осмотр специалистом, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. Все пациенты были консультированы детским гематологом на предмет выявления тромбофилии. Для обследования пациентов применяли сонографические аппараты Acuson Sequoia 512 (США), Acuson Cypress (США), Sonosite M-turbo, GE LogiqBook XR. Исследования проводили в реальном режиме времени и в режимах серой шкалы и цветового доплеровского картирования, энергии отражённого сигнала и спектра доплеровского сдвига частот с использованием секторного и линейного датчиков 3,5 и 7,0 МГц.

Все применённые диагностические методики были стандартными.

Основное распределение в группы было осуществлено на основании возрастного критерия. Дополнительные сравнительные исследования осуществлены в подгруппах по критериям наличия/отсутствия симптоматики, наличия/отсутствия центрального венозного катетера в анамнезе.

Все виды диагностических процедур и лечебных мероприятий, описанных в статье, проходили в рамках рутинной практики.

В исследование были включены все пациенты, соответствующие критерию включения в указанные сроки.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от возраста (n=77)

Период (возраст)	Количество	Доля, %
Новорождённый (до 4 нед)	5	6,5
Грудной (от 4 нед до 1 года)	15	19,5
Раннее детство (1–3 года)	16	20,8
Дошкольный (3–7 лет)	6	7,8
Младший школьный (7–12 лет)	5	6,5
Подростковый (12–18 лет)	30	38,9
Всего	77	100

Компьютерная обработка результатов исследования — некоммерческий пакет программ Apache Open Office.org 3.4.1. (Writer, Calc). Оценка статистической значимости различий между показателями выполнена с применением t-критерия Стьюдента.

В изучаемой группе наибольшее количество (38,9%) пациентов были в возрастной группе 12–18 лет (табл. 1).

Среди обследованных большинство (75,3%) имели бессимптомный тромбоз (табл. 2). Среди пациентов с симптомами острого ТГВ наиболее часто отмечали жалобы на боль в нижней конечности и её отёк (18,2%). Реже встречали отдельно боль (2,6%) или отёк (3,9%). В ряде случаев отмечали сочетание двух или более жалоб. Следовательно, острый ТГВ у детей чаще возникает без каких-либо проявлений (бессимптомно). Дети с симптомами ТГВ встречались реже пациентов, не имеющих клинических симптомов ($p=0,298$).

Согласно табл. 2, наиболее часто (72,7%) отмечали тромбозы с локализацией в яремных венах. Эта информация отражает искажённый спектр распределения тромбозов, так как все случаи тромбозов в бассейне внутренних яремных вен были катетер-ассоциированными. Локализация в данном случае обусловлена внутренними стандартами венозного доступа стационара.

При исключении этой многочисленной группы наиболее часто среди первичных и не связанных с катетеризациями тромбозов отмечали тромбозы вен голени (8 из 21, 38%) и тромбозы подвздошной вены (6 из 21, 28,57%). Тромбозы других локализаций встречали существенно реже ($p=0,09$; см. табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от локализации и наличия симптомов тромбоза (n=77)

Локализация	Количество	Доля, %	Наличие симптомов тромбоза, абс.	Доля, %
Яремные вены	56	72,7	2	10,5
Вены голени	8	10,4	7	36,8
Подвздошные вены	6	7,8	4	21
Подключичные вены	1	1,3	1	5,3
Вены кисти	1	1,3	1	5,3
Верхняя полая вена	1	1,3	—	—
Лёгочная артерия	1	1,3	1	5,3
Подвздошная и бедренная вены	2	2,6	2	10,5
Бедренные вены	1	1,3	1	5,3
Итого	77	100	19	100

Результат изучения анамнеза и предшествующих заболеваний отражён в табл. 3.

Как следует из табл. 3, оперированные/катетеризированные дети составили большинство (76,6%). При исключении из подсчётов этой группы пациентов лидирующая позиция (6 из 18, 33,3%) остаётся за идиопатическими тромбозами без известной причины и особенностей анамнеза. Среди оставшихся причин чаще (2 из 18, 11,1%) отмечены травма, мальформации и тромбофилия; другие причины были сравнительно редкими. Случаи диагноза «тромбофилия» были подтверждены результатами теста тромбодинамики и заключением детского гематолога.

Таким образом, в структуре ТГВ у детей старше года было выявлено 10,5% тромбозов без предрасполагающего фактора (идиопатических), что отличает эту возрастную группу.

Всем пациентам проводили антикоагулянтную терапию в течение 3 мес, курс начинался со дня установки диагноза. Применяли надропарин кальция, подкожное введение (новорождённые, дети грудного возраста, раннего детского возраста и дошкольного возраста) и варфарин, пероральное введение (дети младшего школьного и подросткового возраста) в стандартных дозировках.

По завершении курса терапии проводили контрольное ультразвуковое исследование. У 84,4% пациентов отмечена полная реканализация вены.

Учитывая большую разнородность внутри совокупности пациентов, было выполнено отдельное изучение анамнеза и жалоб со стороны родителей пациентов грудного возраста (до года) и жалоб детей старшего возраста. Распределение было специфичным относительно особенностей

Таблица 3. Особенности анамнеза пациентов (n=77)

Заболевание	Количество	Доля, %
Хирургическое вмешательство	59	76,6
Мальформация	2	2,6
Остеомиелит	1	1,3
Лейкоз	1	1,3
Тромбофилия	2	2,6
Травма	2	2,6
Лимфома	1	1,3
Инсульт	1	1,3
Множественный тромбоз	1	1,3
Кишечная непроходимость	1	1,3
Идиопатический тромбоз (причина не выявлена)	6	7,8

Таблица 4. Распределение долей бессимптомных пациентов в зависимости от возраста (n=77)

Группа	Количество	Доля бессимптомных пациентов, абс. (%)	Степень достоверности различий
Дети от рождения до 1 года	20	19 (95)	p=0,087
Дети старше 1 года	57	39 (68,4)	

гемодинамики пациентов, так как дети старше года характеризуются возможностью нахождения в вертикальном положении тела.

Раздельный анализ анамнеза и жалоб показал следующее. Доля бессимптомных тромбозов

Таблица 5. Распределение больных по наличию симптомов в зависимости от факта катетеризации в анамнезе

Группа	Бессимптомно, абс. (%)	Наличие симптомов, абс. (%)	Всего, абс. (%)	Степень достоверности различий
Катетеризация вены в анамнезе	56 (96,6)	2 (3,4)	58 (100)	p=0,002
Тромбоз без катетеризации в анамнезе	2 (10,5)	17 (89,5)	19 (100)	
Итого	58 (75,3)	19 (24,7)	77 (100)	

в группе детей грудного возраста составила 95%. Все указанные случаи представляли собой ультразвуковое выявление тромба. В частности, доля бессимптомных пациентов в группе от рождения до года составила 19 (95%) из 20. В то же время доля бессимптомных пациентов в группе детей старше года составила 68,4%, что достоверно ($p=0,087$) ниже в 1,38 раза, нежели в группе детей младше года (табл. 4).

Все дети в группе детей до года имели predisposing фактор в анамнезе. Один ребенок был с ТГВ без катетеризации в анамнезе. В этом случае predisposing фактором было течение раннего послеоперационного периода. В этой возрастной группе 95% детей имели катетер-ассоциированные тромбозы. Следует здесь же подчеркнуть, что именно у ребенка с ТГВ без венозного катетера были отмечены симптомы заболевания.

В общей группе из 77 пациентов 58 (75,32%) были катетеризированы в анамнезе. Для того чтобы исключить влияние на анализ группы катетер-ассоциированных тромбозов, обычно бессимптомных, проведен отдельный анализ с учетом этиологии тромбоза. В случае катетеризации вены в анамнезе бессимптомное носительство составляло 96,6%, в то время как доля бессимптомного тромбоза без катетеризации вены в анамнезе составила лишь 10,5% и была достоверно ($p=0,002$) ниже в 9,2 раза (табл. 5).

Единственный летальный исход: пациент 17 лет с тромбофилией в анамнезе, тромбозом левой подвздошной вены, тромбоэмболией лёгочной вены.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ТГВ у новорожденных и детей грудного возраста имеют отличия, характеризуясь преимущественно бессимптомным течением.

Выявлено, что доля бессимптомного течения ТГВ в группе детей старше 1 года составила 68,4%, в то время как в группе детей младше года бессимптомное течение ТГВ было отмечено в 95% случаев. Асимптоматичность течения ТГВ у пациентов по всем группам с ка-

тетеризацией вены составила 96,6% случаев, а в группе детей без катетеризации вен в анамнезе — лишь 10,5% (в 9,2 раза реже), что свидетельствует о том, что неспровоцированное возникновение тромбоза протекает чаще с клинической манифестацией.

Доля пациентов с полной реканализацией вены составила 84,4%, что говорит о высокой результативности антикоагулянтной терапии. У оставшихся 15,6% пациентов отмечена неполная реканализация вен. В этой группе у 3 (3,9%) пациентов сохранился отёк нижней конечности, что свидетельствует о возможном формировании посттромботического синдрома. Дети остаются под наблюдением.

Ограничения исследования: проведенное исследование характеризуется неприменимостью выделения группы «без лечения».

ВЫВОДЫ

1. Тромбозы глубоких вен у детей первого года жизни во всех случаях были обусловлены predisposing фактором: в 95% случаев было отмечено наличие центрального венозного катетера, в 1 (5%) случае predisposing фактором было течение послеоперационного периода.

2. В группе детей первого года жизни в 95% случаев тромбозы глубоких вен носили бессимптомный характер и были выявлены при ультразвуковом исследовании. При катетеризации вены в анамнезе симптомы тромбоза были зарегистрированы в 9,2 раза реже, чем у детей без катетеризации вен ($p=0,002$).

3. В группе детей старше года доля тромбозов без predisposing фактора составила 10,5%, а доля детей с симптомами тромбоза была в 1,38 раза больше, нежели среди детей младше года ($p=0,087$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kesieme E., Kesieme C., Jebbin N. et al. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J. Blood Med.* 2011; 2: 59–69. DOI: 10.2147/JBM.S19009.

2. Heit J.A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12 (8): 464–474. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.83.

3. Andrew M., David M., Adams M. et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994; 83 (5): 1251–1257. PMID: 8118029.

4. Spentzouris G., Scriven R.J., Lee T.K. et al. Pediatric venous thromboembolism in relation to adults. *J. Vasc. Surg.* 2012; 55 (6): 1785–1793. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.07.047.

5. Mahajerin A., Croteau S. Epidemiology and risk assessment of pediatric venous thromboembolism. *Front Pediatr.* 2017; 5: 68. DOI: 10.3389/fped.2017.00068.

6. Van Ommen C.H., Heijboer H., Buller H.R. et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. *J. Pediatr.* 2001; 139 (5): 676–681. DOI: 10.1067/mpd.2001.118192.

7. Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Петрушенко Д.Ю. и др. Диагностика и лечение тромбозов глубоких вен у новорождённых и детей грудного возраста. *Ангиол. и сосудист. хир.* 2017; 23 (3): 70–73. [Nurmeev I.N., Mirolyubov L.M., Petrushenko D.Yu. et al. Diagnosis and treatment of deep vein thrombosis in newborns and infants. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2017; 23 (3): 70–73. (In Russ.)]