

УДК 616-005.6-0.53

Л.Я. Дубей¹, Ю.С. Коржинський¹, Н.В. Дубей², Г.В. Макух³, Я.Є. Бойко^{1,4},
Н.О. Лукавецький¹, І.П. Цимбалюк^{1,4}, О.І. Дорош⁴, Р.Р. Волощук¹, М.В. Сапужак⁴,
А.І. Маркін¹

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

²ДУ «Інститут патології крові і трансфузійної медицини НАМН України», Львів

³ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів

⁴Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, Львів

Тромбофілія і тромбози у дітей

АНОТАЦІЯ

Тромбозам і тромботичним чинникам ризику у дітей приділяється все більше уваги. Дитячі гематологи часто оцінюють стан дітей із симптомним або безсимптомним тромбозом, у родичів яких в анамнезі є відомості про тромбоз чи тромбофілію. Все активніше обговорюється клінічне значення діагностики тромбофілії як у дорослих, так і у дітей. Діти з тромбозом становлять гетерогенну групу, і мало ймовірно, що однозначний підхід до діагностики або лікування є оптимальним і бажаним. Не виявлено причинної ролі спадкових протромботичних дефектів у багатьох випадках тромбоутворення у дітей, особливо при катетер-асоційованих тромбозах. Особливо показано проведення тестування тромбофілії дітям, включаючи підлітків зі спонтанними тромбозами та дівчаток-підлітків з відомим позитивним сімейним анамнезом, які починають використовувати заходи контрацепції. Останні дані свідчать, що деякі успадковані тромбофілійні дефекти пов'язані з підвищеним ризиком повторної венозної тромбоемболії у дітей, хоча оптимальну лікувальну тактику для них ще не визначено. Рішення щодо діагностики тромбофілії у дітей із безсимптомним перебігом, однак з позитивним сімейним анамнезом слід приймати індивідуально після обговорення із сім'єю. Важливо, що напрямок медицини, який займається вивченням тромбозів у дітей, тільки розвивається, і багато подій, які відбуваються, є унікальними для дитячої практики. Цілком зрозуміло, що необхідні тривалі дослідження і аналіз отриманих результатів, особливо щодо відповіді на лікування, а також визначення впливу відомих тромбофілійних станів на ці результати.

Ключові слова:

діти, тромбофілія.

Історичний погляд на діагностику тромбофілії

У 1956 р. Jordan and Nadorff описали «сімейну тенденцію до виникнення тромбоемболії», де повідомляли про понад 40 пацієнтів з венозним тромбозом і сімейним анамнезом, що включав кількох молодих родичів із венозним тромбозом, хоча етіологія цієї сімейної тенденції на той час була незрозумілою [1]. Дефіцит антитромбіну був першим успадкованим дефектом, ідентифікованим у 1965 р., однак його спостерігали тільки у незначній кількості пацієнтів з венозним тромбозом [2, 13]. Майже 20 років потому два додаткових чинника ризику, а саме низький рівень протеїну С/S, були пов'язані із сімейним тромбозом [3, 15]. У 1983 р. вперше було описано стан у немовляти з блискавичною пурпурою, зумовленою гомозиготним дефіцитом протеїну С [5]. Для цього досліджували рівні специфічних білків у плазмі крові, а також детально вивчали родовід з метою виявлення успадкованого дефекту. Пізніше генетичний аналіз ДНК, яка кодує ці

антикоагулянтні білки, з використанням полімеразної ланцюгової реакції показав, що кілька різних мутацій відповідали за дефіцит кожного із цих протеїнів [16].

У 90-х роках минулого століття виявлення резистентності до активованого протеїну С (АПС) зумовило відкриття так званої FV Leiden (FVL)-мутації, при якій одна амінокислота – глютамінова, замінювалась на іншу – аргінін у положенні 506. Це було першим описанням тромбофілійного дефекту, зумовленого посиленням коагуляції, а не зниженням антикоагулянтної активності [7]. Мутації у гені FV призводять або до аутосомно-рецесивної хвороби – геморагічного діатезу або до аутосомно-домінантної форми тромбофілії, яка відома як резистентність до активованого протеїну С [34]. Хоча резистентність до АПС може бути набутою, наприклад, при антифосфоліпідному синдромі, проте в 90% випадків вона зумовлена мутацією FVL [9, 33]. Ризик виникнення венозного тромбозу в носіїв мутації FVL підвищується у

5–10 разів у гетерозигот, а у гомозигот – у 50–80 разів [3, 14]. Мутацію FVL у гетерозиготному стані виявляють у 12–20% пацієнтів з венозним тромбозом, у 50% осіб із сімейною формою тромбофілії та у 70% хворих, в анамнезі яких були рецидиви тромбозів [6, 23, 32]. Існують значні відмінності щодо носійства мутації FVL в різних популяційних групах. У середньому частота гетерозиготного носійства становить 5–7%, гомозиготного – 0,02% [4, 18].

У 1996 р. було ідентифіковано іншу точкову мутацію, а саме мутацію гена фактора II згортання крові – FII G20210A, яка посилювала коагуляцію через зміну стабільності інформаційної РНК [18]. Мутація FII G20210A не змінює послідовності амінокислот у поліпептидному ланцюгу протромбіну [10, 28]. За даними функціональних досліджень виявлено підвищений рівень протромбіну (більше ніж 115%) та збільшення генерації тромбіну [17, 30]. Частота мутації FII G20210A в європейській популяції становить 1–4% [5, 8]. Мутація FII G20210A успадковується за аутосомно-домінантним типом і в гомозиготному стані виникає дуже рідко [19]. У гетерозиготних носіїв мутантного алеля G20210A у 3 рази підвищений ризик рецидивного тромбозу [26]. Величина цього ризику значно зростає за наявності додаткових екзогенних чинників (хірургічні втручання, період вагітності, зловживання новотворення, вік, прийом гормональних контрацептивів, підвищення рівня гомоцистеїну тощо) [6, 24].

Разом ці генетичні мутації виявляли частіше, ніж дефіцит антикоагулянтних протеїнів, що склало велику популяцію осіб кавказького походження, в якій існує ризик виникнення тромбозів [8, 11].

За даними літератури виявлено декілька десятків алельних варіантів генів, носійство яких асоційоване з розвитком передтромботичних порушень у системі гемостазу [16, 22]. До генів, які кодують компоненти плазмової ланки гемостазу і пов'язані з венозними та артеріальними тромбозами, відносять гени фактора I, II, V, XII згортання

крові, тканинного активатора плазміногену (ТРА) та інгібітора активатора плазміногену типу I (PAI-1) [18]. З підвищеним ризиком виникнення тромбозів асоціюються мутації в генах тромбоцитарних рецепторів: глікопротеїну IIIa (ITGB3), глікопротеїну Ib та Ia (ITGA2) [31]. Генний поліморфізм поза каскадом згортання крові також може підвищувати ризик розвитку тромбозу [20].

За даними досліджень, проведених в дорослій популяції, ідентифіковано багато інших потенційних протромботичних чинників, однак їхня клінічна значущість є достатньою порівняно з п'ятьма основними: дефіцит антитромбіну, протеїну C/S, мутація FVL і протромбіну [6]. За останні 15 років підвищилась частота проведення тестів з метою виявлення спадкової тромбофілії [4, 10]. На сьогодні визначення мутації FVL – один з найпоширеніших генетичних тестів [11]. Нещодавно увага вчених була зосереджена на клінічній значущості діагностики тромбофілії як у дорослих, так і у дітей. Однак проведення таких тестів у дітей значною мірою залежить від клінічної ситуації.

Тромбофілія

Тромбофілію розцінюють як схильність до розвитку тромбозу у пацієнтів, у яких розвиваються: а) спонтанна венозна тромбоемболія, б) венозна тромбоемболія (ВТЕ) внаслідок тяжких співвідносних стимулів її розвитку, в) рецидивні тромбози або г) ВТЕ у молодому віці. Цей термін також використовують для описання спадкових чинників ризику тромбозу, які зазвичай виявляють за даними лабораторних тестів. В осіб з клінічними ознаками тромбофілії не завжди отримують лабораторне підтвердження її наявності, і навпаки.

Лабораторні тести для діагностики тромбофілії

Найпоширеніші тести для діагностики тромбофілії у дітей представлені в табл. 1. Спадковий дефект, при якому добре відомий патогенетичний ланцюг тромбоут-

Таблиця 1

Найпоширеніші причини тромбофілії та лабораторні діагностичні тести

	FVL мутація	ПЛР або клотинговий аналіз
Перший рівень діагностичних тестів	Протромбін G20210A мутація	ПЛР
	Дефіцит антитромбіну III	Хромогенний або клотинговий аналіз
	Дефіцит протеїну С	Хромогенний або клотинговий аналіз
	Гіпергомоцистеїнемія	Біохімічний
	Гіперліпопротеїнемія	ELISA
	Антифосфоліпідні антитіла	Клотинговий аналіз (тест змішування, вовчачковий антикоагулянт). Антитіла (IgG та IgM) кардіоліпінові і β_2 глікопротеїнові
	Дефіцит протеїну S	Клотинговий або імунологічний аналіз вільного і загального антигену протеїну S
	Підвищений рівень FVIII	Одностадійний клотинговий аналіз. Хромогенний аналіз
Другий рівень діагностичних тестів*	Дисфібриногенемія	Клотинговий метод (за Clauss). Імунологічний метод. Томбіновий і рептилазний час
	Підвищений рівень FIX	Одностадійний клотинговий аналіз.
	Підвищений рівень FXI	Одностадійний клотинговий аналіз

Примітка. * – якщо чітко підозрюється тромбофілійний дефект або тести першого рівня знаходяться у межах норми.

ворення, включає дефіцит протеїну C/S, антитромбіну, мутацію FVL та протромбіну. Інші тромбофілії, які не потребують генетичної детермінації, включають підвищений рівень гомоцистеїну, ліпопротеїну FVIII, FIX і FXI, дисфібриногенемію. *Перший рівень тестування* полягає у визначенні причин виникнення тромбофілії у дітей. Якщо результати цих тестів нормальні, але підозра щодо наявності тромбофілії все ж існує, слід перейти до *другого рівня діагностики*. Деякі з причин виникнення тромбозу були встановлені тільки у невеликого числа пацієнтів і не отримали широкого визнання як чинників ризику його розвитку. Хоча більшість з протромботичних змін, перелічених вище, можуть бути спадковими, кілька з них можуть бути набутими. У табл. 2 наведено деякі клінічні стани, які є причиною виникнення набуті тромбозів.

Таблиця 2

Стани, асоційовані з набутою тромбофілією, що підтверджуються даними лабораторного дослідження

Гострий тромбоз Низький рівень протеїну S Низький рівень протеїну C Низький рівень антитромбіну
Інфекції Антифосфоліпідні антитіла
Запальний процес Підвищений рівень FVIII Низький рівень вільного протеїну S Підвищений рівень ліпопротеїнів
Нефротичний синдром Низький рівень протеїну S Низький рівень протеїну S Підвищений рівень ліпопротеїнів
Комбінована вроджена вада серця (єдиний шлуночок) Низький рівень протеїну S Низький рівень протеїну C Низький рівень антитромбіну
Аспарагіназа (гостра лімфобластна лейкемія) Низький рівень антитромбіну
Захворювання печінки Низький рівень протеїну S Низький рівень протеїну C Низький рівень антитромбіну
Терапія непрямими антикоагулянтами (варфарин) Низький рівень протеїну S Низький рівень протеїну C
Гепаринотерапія Низький рівень антитромбіну
Білково-енергетична недостатність Підвищений рівень гомоцистеїну
Період вагітності Низький рівень протеїну S

випадки. Кілька питань із тестування є унікальними для педіатрії. Добра обізнаність щодо особливостей гемостазу у дітей має важливе значення для інтерпретації результатів тестів на тромбофілію у дітей, особливо у віці до 6 міс, у яких виявляють найбільшу частку тромботичних випадків. На початку 60-х років William Hathaway та співавтори вперше продемонстрували, а Maureen Andrew у подальшому успішно вивчив це питання, що створило нові уявлення щодо системи згортання крові у новонароджених, яка суттєво відрізняється від такої у дітей старшого віку і дорослих. У той час як коагуляція, протизгортання і фібриноліз в основному балансують, більшість чинників широко варіюють в період ембріонального і постнатального розвитку дитини. Рівень більшості прокоагулянтів (FII, FVII, FIX і FX), а також антикоагулянтів (протеїн S/C та антитромбін) значно знижений у плазмі крові новонароджених і навіть у більшості передчасно народжених малюків [13]. Maureen Andrew майже 20 років тому вперше встановив референтні значення для факторів згортання крові у здорових доношених і недоношених канадських немовлят. Тодішні тести і реагенти суттєво відрізнялися від сучасних. Результати недавнього проведеного дослідження коагуляційних тестів у австралійських новонароджених підтвердили концепцію формування і розвитку окремих ланок системи згортання крові у немовлят. Згідно з цими даними нормальні референтні показники згортання крові у дітей значно відрізняються від раніше опублікованих, демонструючи труднощі інтерпретації граничних значень [17]. Звичайно, кожна коагулологічна лабораторія повинна локально встановити нормальні вікові діапазони, але це непрактично і для кожної лабораторії неможливо отримати зразки плазми крові здорових немовлят і дітей, аби встановити ці діапазони. Отже, при інтерпретації рівня протеїну C/S та антитромбіну, зокрема у немовлят, у яких фізіологічні значення швидко змінюються з плином часу, рідко є результативним поняття «абсолютного виключення» патології. Адаже часто нормальний діапазон значень перебивається з межами показників, виявлених у дорослих пацієнтів з гетерозиготним дефектом. У такому випадку доцільне повторне тестування стану дитини в динаміці.

Значення спадкових чинників тромбофілії у виникненні тромбозів у дітей

У більшості дітей, у яких розвивається тромбоз, існує кілька поєднаних чинників ризику. За даними досліджень встановлено, що спадкові чинники ризику не відіграють ролі у виникненні більшості тромботичних ускладнень у дітей, хоча в окремих роботах цей факт заперечується [18–20]. Дані щодо поширеності тромбофілії у дітей з венозним чи артеріальним тромбозом значно варіюють (від 13 до 79%), що, ймовірно, спричинило плутанину щодо ролі лабораторного тестування [9, 21]. Такі величезні відмінності, вочевидь, зумовлені застосуванням різного дизайну дослідження, встановленням природжених протромботичних розладів, невеликою вибіркою і різною популяцією пацієнтів. Це дозволяє зрозуміти аналіз двох досліджень з розбіжними результа-

тами. Серед 171 канадської дитини з нецеребральним ВТЕ загальна частота протромботичних чинників ризику становила 13% і не була вищою, ніж серед здорових дітей. На противагу цьому поширеність протромботичних чинників ризику за даними німецького реєстру (285 пацієнтів) становила 78% [12]. Хворі діти канадської когорти були набагато молодшими порівняно з німецькою вибіркою (медіана віку – 2,3 міс проти 6 років) і мали дуже високу частоту катетер-асоційованої ВТЕ (77% проти 18%). Серед старших дітей канадської когорти зі спонтанною ВТЕ спадкова тромбофілія була виявлена у 60% осіб. Це свідчить про те, що у дітей цієї групи існує найвища ймовірність наявності патологічних результатів, яку можна пояснити значущістю проведеного тестування.

Катетер-асоційовані тромбози

Добре відомо, що наявність центрального катетера є єдиним найважливішим чинником ризику тромбозів у дітей [23]. Більшість катетер-асоційованих тромбозів є субклінічними і не супроводжуються запаленням, болючістю або почервонінням кінцівки [4, 12, 26]. У проспективному багатокентровому когортному дослідженні дітей з гострою лімфобластною лейкемією в 29 (34%) з 85 випадків розвинулась катетер-асоційована ВТЕ протягом першого місяця після встановлення центрального катетера, однак тільки в одного з 29 пацієнтів зафіксовано клінічні симптоми. У жодного з пацієнтів не був позитивним результат дослідження на мутацію FVL або мутацію протромбіну [27].

У недавньому проведеному проспективному дослідженні також не визначено ролі протромботичних чинників ризику у новонароджених із безсимптомною катетер-асоційованою ВТЕ [2, 8]. Дані цих досліджень свідчать, що наявність безсимптомного катетер-асоційованого тромбозу не потребує лабораторного обстеження. Його можна прогнозувати у пацієнтів, у яких спостерігли більше одного субклінічного випадку.

Деякі дослідження свідчать, що ризик симптомної катетер-асоційованої ВТЕ не підвищується за наявності спадкової тромбофілії [8, 19, 22]. За даними реєстру тромбозу у дітей Канади та Нідерландів, у пацієнтів з катетер-асоційованим тромбозом не існує підвищеної поширеності спадкової тромбофілії [14, 19]. Навпаки, аналіз великого німецького реєстру тромбозів свідчить, що деякі спадкові тромбофілії дійсно підвищують ризик виникнення катетер-асоційованої ВТЕ [2, 9]. Враховуючи розбіжність цих результатів, що зумовлює відсутність відповідних даних для надання остаточних рекомендацій таким пацієнтам, слід провести аналіз у більшій групі дітей для прийняття рішення щодо виконання досліджень з метою виявлення тромбофілії. Необхідно також враховувати поширеність протромботичних чинників ризику виникнення катетер-асоційованої ВТЕ серед дітей локально і конкретно в окремому регіоні.

Інсульт у дітей

Виконання тестів з метою виявлення причин тромбофілії у новонароджених і дітей старшого віку, які перенесли інсульт, є звичайним явищем. Однак, як і при веноз-

ному тромбозі без виникнення інсульту, не продемонстровано значення проведених тестів з метою виявлення тромбофілічних чинників ризику, що поліпшувало б клінічний перебіг. Поширеність у дітей як протромботичних станів при інсульті, так і виникнення ВТЕ коливається від 20 до 50% [3, 10]. Спадкові тромбофілії (дефіцит протеїну С, підвищений рівень ліпопротеїну, мутація FVL і протромбінова мутація) пов'язані з підвищеним ризиком виникнення повторного інсульту у дітей старшого віку. Ймовірно, виконання відповідних тестів у цій ситуації може бути інформативним [1, 13]. Важливо, що Міжнародний реєстр інсульту у дітей все ж акцентує увагу на ролі протромботичних розладів у розвитку інсульту [20].

«За» і «проти» проведення тестів у дітей з гострим тромбозом

Вагомим аргументом проти проведення діагностики тромбофілії у дітей є те, що на даний час немає жодних настанов щодо лікування пацієнтів, з огляду на отримані результати лабораторних досліджень. Лікарі часто опиняються у скрутному становищі через неможливість ефективного допомогти пацієнтові, оскільки питання, як і кому проводити тестування для виявлення причини розвитку тромбофілії і як оцінювати отримані результати, залишається невирішеним. Враховуючи його важливість, рекомендації щодо діагностики тромбофілії слід надавати з урахуванням проведених проспективних тривалих клінічних досліджень, які дадуть змогу визначити поширеність хвороби, а також оцінити результати відповіді на лікування. Лабораторна ідентифікація тромбофілічних чинників ризику має допомагати в клінічному супроводі пацієнта.

Невідкладна допомога

Ідентифікація маркерів тромбофілії практично ніколи не впливає на лікування пацієнта з венозним тромбозом, основою якого є терапія антикоагулянтними препаратами. Винятком є новонароджені або діти старшого віку з тяжким гомозиготним або гетерозиготним дефіцитом білка C/S або антитромбіну, що проявляється блискавичною пурпурою, обширним тромбозом судин або ДВЗ-синдромом і може бути небезпечним для життя. Частота гомозиготного дефіциту протеїну С у новонароджених становить 1/250 000–1/500 000 випадків, а поширеність вираженого дефіциту білка S і антитромбіну ще вища [23]. Раннє виявлення одного з таких рідкісних станів, що зумовлюють розвиток тромбофілії, ймовірно, може вплинути на лікування, тому що замісна терапія на основі плазми (концентрат протеїну С чи антитромбіну або просто свіжозаморожена плазма) є ефективною у лікуванні таких пацієнтів [15].

Тривалість терапії

Існуючі клінічні настанови щодо тривалості проведення антикоагулянтної терапії у дітей з ВТЕ відрізняються від таких у дорослих. За більшістю практичних рекомендацій лікування антикоагулянтними препаратами слід проводити дітям старшого віку впродовж 3–6 міс [24]. Брак даних щодо застосування антикоагулянтної терапії при ВТЕ у новонароджених відображається на клінічних настановах,

де рекомендовано як просто спостереження, так і використання антикоагулянтних препаратів упродовж від 2 тиж до 3 міс [3, 14]. Оскільки оптимальна тривалість терапії у дітей не встановлена, також не відомо, чи впливає на тривалість терапії у дітей наявність або відсутність тромбофілії. Представлено стратегію лікування ВТЕ у дітей з огляду на чинники ризику виникнення тромбофілії, яка полягає у встановленні тривалості терапії з огляду на ризик несприятливого результату (рецидивний тромбоз або посттромботичний синдром) [3, 15]. У рамках цієї стратегії ризик оцінюють на підставі отримання низки характерологічних особливостей пацієнта (провокуючі стани, активність FVIII, D-димер, вроджена та набута тромбофілія), а також характеристик власне тромбу (поширеність, локалізація, резорбція) [10, 25].

Дані досліджень, проведених за участі дорослих, свідчать, що у пацієнтів з ВТЕ, які є гетерозиготами щодо мутації або гена FVL чи гена протромбіну, існує підвищений ризик рецидиву ВТЕ з коефіцієнтом співвідношення 1,41 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,14–1,75) і 1,72 (95% ДІ 1,27–2,41) відповідно [16]. Цей помірно підвищений ризик рецидиву не перевищує ризик геморагічних ускладнень у разі тривалого застосування антикоагулянтних засобів [31]. Проте у лікуванні пацієнтів з високим ризиком, в яких зафіксовано дефіцит антитромбіну чи гомозиготність щодо мутації FVL, або з наявністю більш ніж одного вродженого чинника ризику може бути ефективною тривала антикоагулянтна терапія [3, 7, 29]. Тому єдиним обґрунтуванням для проведення дослідження з метою виявлення тромбофілії може бути ідентифікація пацієнта з генотипом високого ризику щодо рецидиву тромбоутворення, у якого тривала антикоагулянтна терапія буде ефективною.

Існує недостатньо даних щодо визначення ролі тромбофілії у розвитку рецидиву ВТЕ у дітей. Про це свідчить порівняння результатів, які обговорювались вище [9, 18, 28]. За даними недавнього метааналізу, в якому було взято до уваги більшість опублікованих досліджень, виявлено, що у дітей спостерігається сильний зв'язок між дефіцитом білка S, антитромбіну, протромбіновою генною мутацією, а також комбінованими дефектами і розвитком у них рецидиву ВТЕ [3, 9, 14].

Які саме дефекти є запорукою успіху тривалої антикоагулянтної терапії у дітей і яке співвідношення шансів ризику виникнення рецидиву ВТЕ, поки не відомо.

Пацієнти, які відповідають критеріям антифосфоліпідного синдрому, є кандидатами для проведення тривалої антикоагулянтної терапії і тому для них цілком виправданим є тест на виявлення антифосфоліпідних антитіл, особливо за наявності спонтанного тромбозу. В багатьох дітей з тромбозом виявлено транзиторне зростання титру цих антитіл, роль яких у виникненні тромбозу поки не відома.

Патогенез

Для з'ясування причин розвитку тромбозу в дітей, особливо у неспровокованих випадках, часто проводять тестування на тромбофілію. Враховуючи, що дотепер існують розбіжності у визначенні причинної ролі про-

тромботичних чинників ризику виникнення ВТЕ у дітей, ідентифікація лабораторних змін не завжди пояснює патогенетичну роль чинника ризику в розвитку тромбозу [4].

Тромбопрофілактика за підвищеного ризику

Виявлення спадкової тромбофілії у дитини з ВТЕ може зумовити більш широке проведення тромбопрофілактики у ситуаціях, що супроводжуються підвищеним ризиком. Однак багато дослідників стверджують, що достатньо лише одного епізоду виникнення тромбозу в дитини, аби розпочати ранню тромбопрофілактику.

Обстеження інших членів сім'ї щодо наявності спадкової тромбофілії

Наявність спадкової тромбофілії в осіб з ВТЕ може спонукати до обстеження інших членів сім'ї, яких слід попередити про ризик виникнення тромбозу, аби вони мали більше можливостей отримати первинну профілактику за наявності транзиторних чинників ризику. Так, дівчаткам-підліткам можна цілком обґрунтовано пояснити всі «за» і «проти» застосування контрацептивних засобів, які містять естрогени. Важливо також, що саме знання того, що в особі існує спадкова тромбофілія, може спонукати до дотримання здорового способу життя. На даний час немає досліджень, які б демонстрували переваги такого сімейного тестування та консультування.

У яких дітей з тромбозом слід проводити тестування

У 2002 р. підкомітет з перинатального та дитячого тромбозу Комітету науки і стандартизації Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу рекомендував проведення у всіх дітей з венозним або артеріальним тромбозом повної панелі генетичного протромботичного статусу [24]. Підставою для цієї рекомендації стало те, що здебільшого у таких дітей існує кілька чинників ризику розвитку тромбозу, і за наявності навіть декількох набутих чинників ризику необхідно обов'язково визначити і спадкові чинники [7]. Комітет також визнав, що майбутні дослідження за участю різних етнічних груп, новонароджених з катетер-асоційованим тромбозом, дітей з повторними тромбозами можуть потенційно розкрити нові уявлення про біологічну роль цих чинників.

Упродовж останніх 15 років у вивченні тромбозів у дітей відбулися величезні досягнення. Діти, у яких розвинувся тромбоз, утворюють гетерогенну групу, оскільки з'являється все більше доступних даних і стає очевиднішим, що не може бути оптимальною лише рекомендація щодо діагностики тромбофілії, яку проводять усім новонародженим і дітям з тромбозом. Рекомендації щодо діагностики тромбофілії на сьогодні ґрунтуються на розумінні ролі протромботичних чинників ризику розвитку тромбозу в дітей (табл. 3).

Коли необхідно виконувати тестування тромбофілії

Проведення тестування для виявлення тромбофілії у гострій ситуації може призвести до неправильної діагностики спадкових аспектів цього захворювання. При інтерпретації результатів тестування тромбофілії важливо

Таблиця 3

Найпоширеніші причини тромбофілії та лабораторні діагностичні тести

Категорія дітей, яким слід проводити лабораторне дослідження	Рекомендації	Обґрунтування проведення лабораторних досліджень	Коментар
Підлітки зі спонтанним тромбозом	Обов'язково проводити дослідження	а) ідентифікувати поєднаний дефект; б) консультація щодо ризику рецидиву виникнення тромбозу; в) консультація/тестування інших членів сім'ї	У цій групі дітей вроджена тромбофілія зустрічається рідко
Новонароджені/діти з ВТЕ або інсультом	Обов'язково проводити дослідження	а) ідентифікувати поєднаний дефект; б) консультація щодо ризику рецидиву виникнення тромбозу; в) консультація/тестування інших членів сім'ї	–
Новонароджені/діти із симптомами катетер-асоційованого тромбозу	Недостатньо даних, аби дати рекомендації	Зафіксувати надзвичайно важливу роль тромбофілії у виникненні катетер-асоційованого тромбозу	–
Новонароджені/діти із безсимптомним катетер-асоційованим тромбозом	Не рекомендовано проводити тестування	Катетер-асоційований тромбоз є поширеним явищем	Обов'язкове тестування, якщо спостерігається рецидив
Безсимптомні хворі з позитивним сімейним анамнезом щодо виникнення тромбозу	Рішення стосовно проведення тестувань повинно прийматись індивідуально з отриманням фахової консультації	а) консультація дівчаток-підлітків стосовно ризику виникнення тромбозу на фоні прийому пероральних контрацептивів; б) тромбопрофілактика в ситуаціях з підвищеним ризиком щодо тромбофілії	а) необхідно виявляти обережність при отриманні фальсифікованих результатів; б) за можливості спочатку провести тестування у батьків; в) бажано дочекатись, коли пацієнт стане більш свідомим
Рутинний скринінг у безсимптомних дітей (до постановки катетера, перед початком поліхіміотерапії, особливо при гемобластозі, а також перед прийомом пероральних контрацептивів)	Не рекомендовано проводити тестування	а) не ефективно і не вигідно; б) багатьом пацієнтам з чинниками ризику не встановлюватимуть катетер через індукцію виникнення тромбозу; в) частота виникнення катетер-асоційованого тромбозу не завжди зростає при вродженій тромбофілії, а отже тромбопрофілактика не ефективна	–
Новонароджені/діти, які є учасниками клінічних досліджень	Не рекомендовано проводити тестування	Необхідно отримати більше даних, на підставі яких можна було б остаточно визначити роль генетичних чинників ризику виникнення тромбозу та призначити оптимальну терапію	–

пам'ятати, що рівень антитромбіну, білків C/S може тимчасово знижуватися при гострому тромбозі. При запальних станах також може бути підвищений рівень FVIII і ліпопротеїну. Отже, будь-який тест, який містить відхилення під час гострої ситуації, необхідно повторити пізніше, в найоптимальніше – не на фоні прийому антикоагулянтів. Низькі рівні антитромбіну можуть спостерігатись у пацієнтів, яким проводять гепаринотерапію, а антагоністи вітаміна К можуть призводити до зниження рівня протеїну C/S. Отримані результати, у яких демонструються низькі рівні протеїнів, мають бути підтверджені, коли немовля чи дитина здорові. Отже, перш ніж фіксувати факт успадкованого дефіциту, необхідно враховувати результати тестування обох батьків. Однак важливо пам'ятати, що молекулярно-генетичне тестування з метою виявлення мутацій, що зумовлюють схильність до тромбофілії, є точним, його результати не змінюються протягом життя і тому можуть цілком використовуватись навіть під час гострих епізодів тромбозу в дітей.

Тестування асимптомних дітей, у яких члени сім'ї мають позитивний анамнез щодо виникнення тромбозу

Тестування дітей, у сім'ях яких є позитивний анамнез щодо тромбофілії або ВТЕ, стає все більш поширеним, проте доволі нечітким аргументом на його підтримку. Слід уникати всебічного тестування у дітей із безсимптомним перебігом тромбофілії за відсутності визначених спадкових чинників ризику. Якщо члени сім'ї хворого з ВТЕ живі, то їм необхідно провести тестування для виявлення тромбофілії до того, як його розпочати у дитини. Якщо спадкову тромбофілію ідентифікують у найближчих родичів, то відповідно батьків дитини слід спочатку перевірити на предмет виявлення тромбофілії, а лише тоді вирішувати питання про доцільність проведення такого тестування у їхньої дитини. Все частіше у дітей, чії мати або батько померли у молодому віці від тромбоемболії легеневої артерії, проводять тестування тромбофілії. У випадку, коли роль спадкової тромбофілії невідома у разі її наявності у пробанда, ідентифікація дефекту, який спри-

чинає розвиток тромбофілії у дитини, може призвести до підвищеної тривоги, незважаючи на те, що абсолютний ризик тромбозу, як і раніше, є надзвичайно низьким. Нормальні результати тестування з метою виявлення тромбофілії можуть породжувати безпідставну впевненість.

Рішення щодо тестування для виявлення тромбофілії має бути індивідуальним і тільки після консультування сім'ї щодо його проведення. Результати повинен інтерпретувати виключно лікар, який має досвід лікування дітей з тромбозом [3].

Під час консультування необхідно обговорити, як отримані результати можуть вплинути на медичний супровід дитини.

Практика генетичного тестування у дітей доводить, що нечіткі результати дослідження повинні насторожувати [34]. Деякі вчені стверджують, що тестування на тромбофілію слід відкласти до того часу, коли рішення хворого будуть цілком свідомими. На даний момент існує дуже мало можливостей для діагностики тромбофілії у маленьких дітей. У здорових дітей венозні тромбози зустрічаються дуже рідко (0,07/100 000), отже цілком необгрунтованим є тривалий прийом антикоагулянтів у безсимптомних хворих [13]. Щоб визначити ризик тромбозу у безсимптомних дітей зі спадковою тромбофілією, Tothmen та співавтори спостерігали дітей віком до 15 років, у яких було ідентифіковано подібні тромбофілічні чинники в родині, у членів якої виявляли ВТЕ [25]. За даними спостереження 81 дитини протягом 1–8 років (у середньому 5 років) жодного випадку ВТЕ не зафіксовано. У деяких пацієнтів виявляли такі транзиторні чинники ризику, як операційні втручання і травми, що зумовлювало розвиток ВТЕ зі всіма її клінічними ознаками. Автори дійшли висновку, що проведений скринінг дітей до 15 років з метою виявлення тромбофілії був невиправданим, але важливим, а також і те, що у великій групі пацієнтів необхідно здійснювати більш тривале спостереження [13].

Існують ситуації, коли наявність спадкових дефектів може впливати на прийняття медичних рішень, але загалом це стосується дітей старшого віку, насамперед дівчаток-підлітків, які, можливо, приймають пероральні контрацептиви. Обізнаність щодо вродженої тромбофілії дозволить їм і їхньому лікареві обговорити підвищення ризику виникнення тромбозу на фоні естрогенотерапії і прийому прогестерону третього покоління. Саме під час такої бесіди слід обговорювати щорічні випадки виникнення ВТЕ, які становлять близько 1 на 12 500 в усіх жінок репродуктивного віку. Цей показник підвищується до 1 на 3500 у тих, хто приймає пероральні контрацептиви, і цей чинник залежить від наявності спадкової тромбофілії [4, 6, 27]. Для осіб, які є гетерозиготними щодо мутації FVL і які приймають пероральні контрацептиви, вихідний ризик виникнення тромбозу підвищується в 20–30 разів, що становить приблизно 1 випадок на 500 жінок [17, 35]. Отже, дівчинка-підліток буде краще поінформована щодо її вибору і може застосовувати ті препарати, які спричиняють менший ризик виникнення тромбозу (наприклад, прогестерони третього покоління).

У незначній кількості випадків за наявності вродженого чинника тромбофілії можна здійснювати тромбопрофілактику, яка ефективна в ситуаціях, пов'язаних з високим ризиком виникнення тромбозу (наприклад, після перелому стегна в огрядних підлітків) [7, 15, 22].

Підліткам, у яких виявлено спадкову тромбофілію, слід уникати ситуацій надмірного тромбоутворення (тривала іммобілізація, зневоднення), дотримуватись здорового способу життя (регулярні фізичні вправи і контроль маси тіла) і знати ранні ознаки та симптоми ВТЕ. Проте це важливо для всіх пацієнтів із сімейною історією тромбофілії і без проведення тестування.

Скринінг безсимптомних дітей без сімейного анамнезу щодо підвищеного ризику тромбоутворення

Не рекомендовано проводити універсальний скринінг тромбофілії у дівчаток-підлітків перед початком прийому пероральних контрацептивів [27]. Це стосується і обмеження проведення скринінгу тромбофілії у дітей, у яких наявні ситуації щодо підвищеного ризику виникнення тромбозу (наприклад, гостра лімфобластна лейкемія), або до встановлення центрального венозного катетера.

Висновок

Питання щодо проведення тестування на тромбофілію в дітей є спірним. Ідентифікація генетичних чинників тромбофілії зробила свій внесок у розуміння патофізіології венозного тромбозу. Однак в більшості випадків ВТЕ розглядають як багатофакторне захворювання і набуті чинники ризику у хворих дітей часто відіграють важливішу роль, ніж спадкові. Результати тестування тромбофілії рідко впливають на рішення щодо її лікування, тому важливим є розуміння обгрунтованого тестування. Для подальшого формування алгоритму щодо тестування та тактики лікування дітей з високим ризиком розвитку тромбофілії необхідні систематизовані дані про результати медичного супроводу дітей з ВТЕ і спадковою тромбофілією.

Список літератури

1. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study / Mitchell L.G., Andrew M., Hanna K. [et al.] // *Cancer*. – 2003. – Vol. 97. – P. 508–516.
2. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / Monagle P., Chan A., Massicotte P. [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – P. 645–687.
3. Attia F.M. Prothrombin Gene G20210A Mutation in Acute Deep Venous Thrombosis Patients with Poor Response to Warfarin Therapy / F.M. Attia, D.P. Mikhailidis, S.A. Reffat // *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. – 2009. – Vol. 3. – P. 147–151.

4. Bosler D. Phenotypic heterogeneity in patients with homozygous prothrombin 20210 AA genotype. A paper from the 2005 William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology / B. Dosler, J. Mattson // Crisan J. *Mol. Diagn.* – 2006. – Vol. 8. – P. 420–425.
5. Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia / Journeycake J.M., Quinn C.T., Miller K.L. [et al.] // *Blood.* – 2001. – Vol. 98. – P. 1727–1731.
6. Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke / Ganesan V., Prengler M., Wade A. [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 2170–2177.
7. Combined factor V Leiden and prothrombin genotyping in patients presenting with thromboembolic episodes / Friedline J.A., Ahmad E., Garcia D. [et al.] // *Arch Pathol LabMed.* – 2001. – Vol. 125. – P. 105–111.
8. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism – pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled – Analysis in Venous Thromboembolism / J. Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 3. – P. 809–816.
9. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase / Male C., Chait P., Ginsberg J.S. [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2002. – Vol. 87. – P. 593–598.
10. Congenital prothrombotic disorders in children with peripheral venous and arterial thromboses / Albisetti M., Moeller A., Waldvogel K. [et al.] // *Acta Haematol.* – 2007. – Vol. 117. – P. 149–155.
11. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories / Monagle P., Barnes C., Ignjatovic V. [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2006. – Vol. 95. – P. 362–372.
12. Efficacy and safety of the oral direct FXa inhibitor apixaban for symptomatic DVT. The Botticelli DVT dose-ranging study / Büller H.R., Deitchman D., Prins M. [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1313–1318.
13. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis / Turebylu R., Salis R., Erbe R. [et al.] // *J. Perinatol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 490–495.
14. Impact of the FII G20210A variant and the factor V G1691A on recurrent venous thromboembolism in children: an International Multicentre Cohort Study [abstract] / Young G., Friedrichs F., Goldenberg N. [et al.] // *Blood.* 2007. – Vol. 110. – Abstract № 1641.
15. Impact of inherited thrombophilia on symptomatic venous thrombo-embolism (VTE) in children: a systematic review & meta-analysis of 37 studies including 2470 pediatric patients [abstract] / Young G., Friedrichs F., Chan A. [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – Abstract № 3189.
16. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) / Manco-Johnson M.J., Grabowski E.F., Hellgreen M. [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2002. – Vol. 88. – P. 155–156.
17. Mackay M.T. Perinatal and early childhood stroke and thrombophilia / M.T. Mackay, P. Monagle // *Pathology.* – 2008. – Vol. 40. – P. 116–123.
18. Manco-Johnson M.J. How I treat venous thrombosis in children / M.J. Manco-Johnson // *Blood.* – 2006. – Vol. 107. – P. 21–29.
19. Martinelli I. Pros and cons of thrombophilia testing: pros / I. Martinelli // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1. – P. 410–411.
20. Michaels L.A. A response to: laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients / L.A. Michaels // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 89. – P. 204–205.
21. Moll S. Thrombophilias – practical implications and testing caveats / S. Moll // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2006. – Vol. 21. – P. 7–15.
22. Prevalence of prothrombin gene mutation G – A20210 in general population: A pilot study / Muhamed A.N., Masood A., Waqar A. [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Haemostas.* – 2006. – Vol. 12. – P. 223–226.
23. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood – 5-year follow-up study / Strater R., Becker S., von Eckardstein A. [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1540–1545.
24. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease / Revel-Vilk S., Chan A., Bauman M. [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1. – P. 915–921.
25. Reitsma P.H. Past and future of genetic research in thrombosis / P.H. Reitsma, F.R. Rosendaal // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 264–269.
26. Revel-Vilk S.K. Thrombophilia in children with venous thromboembolic disease / S.K. Revel-Vilk // *Thromb. Res.* – 2006. – Vol. 118. – P. 59–65.
27. Risk of recurrent DVT in children with combined prothrombotic risk factors / Nowak-Gottl U., Junker R., Kreuz W. [et al.] // *Blood.* – 2001. – Vol. 97. – P. 858–862.
28. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review / Ho W.K., Hankey G.J., Quinlan D.J. [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 729–736.
29. Rosendaal F.R. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis / F.R. Rosendaal, F.M. Helmerhorst, J.P. Vandenbroucke // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 112–123.
30. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications / Stefano V., Rossi E., Paciaroni K. [et al.] // *Haematologica.* – 2002. – Vol. 10. – P. 1095–1108.
31. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study / Wu O,

- Robertson L., Twaddle S. [et al.] // Health Technol. Assess. – 2006. – Vol. 10. – P. 1–110.
32. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study / Tormene D., Simioni P., Prandoni P. [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 2403–2405.
33. Thrombophilia screening in asymptomatic children / Thornburg C.D., Dixon N., Paulyson-Nunez K. [et al.] // Thromb. Res. – 2008. – Vol. 121. – P. 597–604.
34. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands / van Ommen C.H., Heijboer H., Buller H.R. [et al.] // J. Pediatr. – 2001. – Vol. 139. – P. 676–681.
35. Williams M.D. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis / M.D. Williams, E.A. Chalmers, B.E. Gibson // Br. J. Haematol. – 2002. – Vol. 119. – P. 295–309.

Тромбофилия и тромбозы у детей

Л.Я. Дубей, Ю.С. Коржынский, Н.В. Дубей, Г.В. Макух, Я.Е. Бойко, Н.А. Лукавецкий, И.П. Цымбалюк, О.И. Дорош, Р.Р. Волощук, М.В. Сапужак, А.И. Маркин

РЕЗЮМЕ. Все больше внимания уделяется тромбозам и тромботическим факторам риска у детей. Детские гематологи часто оценивают состояние детей с симптоматическим или бессимптомным тромбозом, у родственников которых в анамнезе есть сведения о тромбозе или тромбофилии. Клиническое значение диагностики тромбофилии как у взрослых, так и детей активно обсуждается. Дети с тромбозом составляют гетерогенную группу, и маловероятно, что однозначный подход к диагностике и лечению является оптимальным или желаемым. Во многих случаях тромбообразования у детей не установлена причинная роль наследственных протромботических дефектов, особенно при катетер-ассоциированных тромбозах. Больше всего показано проведение тестирования тромбофилии детям, включая подростков со спонтанными тромбозами и девочек-подростков с известным положительным семейным анамнезом, которые начинают использовать средства контрацепции. Последние данные свидетельствуют, что некоторые наследованные тромбофилические дефекты связаны с повышенным риском повторной венозной тромбоэмболии у детей, хотя оптимальная лечебная тактика для этих пациентов не определена. Решение о проведении диагностики тромбофилии у детей с бессимптомным течением, но с положительным семейным анамнезом следует принимать на индивидуальной основе после обсуждения с семьей. Важно, что отрасль медицины, которая занимается изучением тромбозов у детей, только развивается, и многие происходящие события являются уникальными для детской практики. Необходимо проводить потенциально длительные исследования и анализ полученных результатов, особенно в отношении ответа на лечение, а также влияния известных тромбофилических состояний на эти результаты.

Ключевые слова: дети, тромбофилия.

Thrombophilia and thrombosis in children

L.Ya. Dubey, U.S. Korzhynsky, N.V. Dubey, G.V. Makuch, Ya.E. Boyko, N.O. Lukavetzky, I.P. Tymbaliuk, O.I. Dorosh, R.R. Voloshchuk, M.V. Sapuzhak, A.I. Markin

SUMMARY. Recently more attention has been paid to the thrombosis and thrombotic risk factors in children. Children's hematologists often evaluate health condition of children suffering from symptomatic or asymptomatic thrombosis based on the data who have relatives with thrombosis or thrombophilia. Clinical value of diagnosis of thrombophilia in adults and children is increasingly discussed. Children with thrombosis constitute a heterogeneous group, and it is unlikely that an unambiguous approach to diagnosis and treatment can be optimal or desirable. In many cases of child thrombosis (particularly catheter-associated thrombosis), no causal role of the inherited prothrombotic defects has been registered. Children are patients who benefit most from testing of thrombophilia, specifically the adolescents with spontaneous thrombosis and adolescent girls with a known positive family history who make their choices about contraception. Recent data suggest that some inherited thrombophilic defects are associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism in children with, although the optimal treatment tactics for these patients is not defined. Decision regarding thrombophilia diagnosis in children showing an asymptomatic course of disease against positive family history is to be made individually and after hearing family members. It should be emphasized that the field of medicine dealing with thrombosis in children is in its early development and many of the concurrent events are unique in child medicine to childhood. To clarify these issues, long-term research and analysis of the obtained results relative diagnosis and cure as well as the impact of the known thrombophilia conditions on such results are required.

Key words: children, thrombophilia.

Адреса для листування:

Леонід Ярославович Дубей
79010, Львів, вул. Пекарська, 69,

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького