

ГОСТРІ ТРОМБОЗИ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК У ДІТЕЙ

ГОСТРІ ТРОМБОЗИ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК У ДІТЕЙ – Проаналізовано 75 випадків гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок (ГТГВНК) у пацієнтів дитячого віку. Встановлено, що основними причинами ГТГВНК є: уроджені тромбофілії (22,6 %), системні захворювання сполучної тканини (18,7 %), уроджені вади серця та судин (12,0 %) і травми нижніх кінцівок (10,7 %). У дітей переважають гострі тромбози глибоких вен дистального сегмента нижніх кінцівок (33,3 %), поверхневої (24,0 %) та загальної стегнової вен (18,7 %). Особливістю перебігу ГТГВНК у більшості випадків є оклюзія вени фіксованими тромбами (65,3 %) та незначна кількість (5,3 %) випадків “флотуючих” тромбів. При проведенні антикоагулянтної терапії перевагу надавали низькомолекулярним гепаринам. В окремих випадках, що загрожували життю дитини, проводили системний тромболізис рекомбінованим тканинним активатором плазміногену та урокіназою. Непрямі антикоагулянти застосовували в поодиноких випадках у дітей старшого віку. У всіх хворих відмічено позитивний ефект від лікування.

ОСТРЫЕ ТРОМБОЗЫ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ – Нами проведено аналіз 75 випадків гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок (ОТГВНК) у дітей. Виявлено, що основними причинами ОТГВНК були: врожденные тромбофилии (22,6 %), системные заболевания соединительной ткани (18,7 %), врожденные пороки сердца и сосудов (12,0 %) и травмы нижних конечностей (10,7 %). У детей преобладают острые тромбозы глибоких вен дистального сегмента нижних конечностей (33,3 %), поверхностной (24,0 %) и общей бедренной вены (18,7 %). Особенностью течения ОТГВНК в большинстве случаев – окклюзия вены фугованными тромбами (65,3 %) и незначительное количество (5,3 %) “флотирующих” тромбов. При проведении антикоагулянтной терапии преимущество давали низькомолекулярным гепаринам. В отдельных случаях, где возникла угроза жизни ребенка, проводили системный тромболитис рекомбинированным тканевым активатором плазминогена либо урокиназой. Непрямые антикоагулянты применяли в единичных случаях у детей старшего возраста. У всех больных отмечен позитивный результат от проводимого лечения.

ACUTE DEEP VEIN THROMBOSIS OF LOWER EXTREMITY IN CHILDREN – Analyzed 75 cases of acute deep venous thrombosis (ADVT) of lower extremities in pediatric patients. It was established that the main causes of (ADVT) of lower extremities are congenital thrombophilia (22.6 %), systemic connective tissue disease (18.7 %), congenital heart and blood vessels diseases (12.0 %) and injuries of the lower extremities (10.7 %). Acute deep vein thrombosis of the distal segment of the lower extremities are prevailing in children (33.3 %), superficial (24.0 %) and the common femoral vein (18.7 %). The peculiarity of the course in (ADVT) of lower extremities is occlusion of the vein clots (65.3 %) and a small number (5.3 %) cases “floating” blood clots. We gave preference for low molecular weight heparin. In some cases, threatening the life of a child, spent of systemic thrombolysis with recombined tissue plasminogen activator and urokinase were given. Indirect anticoagulants used in isolated cases in older children. All patients noted the positive effects of the treatment.

Ключові слова: гострий венозний тромбоз у дітей, причини, діагностика, лікування.

Ключевые слова: острый венозный тромбоз у дітей, причини, діагностика, лечение.

Key words: acute venous thrombosis in children, reasons, diagnosis, treatment.

ВСТУП Згідно з літературними даними, венозні тромбози судин різної локалізації протягом останніх

років діагностують все частіше. Так, поширеність венозного тромбозу в дітей у світі складає 0,7–41,4 випадка. Клінічно, маніфестні ознаки різних тромботичних ускладнень спостерігаються у 5,3 випадка на 10 000 дітей [9, 10, 13]. Найбільший ризик розвитку тромбозів припадає на дітей першого року життя та у підлітків. У більшості дітей тромботичні події відмічаються на тлі уроджених вад серця та різних набутих захворювань – ревматичної, онкологічної патології та після хірургічних і ортопедично-травматологічних маніпуляцій і операцій [3, 10, 12, 13]. За останні 20 років у дітей виявлено велику кількість спадкових причин венозних тромбозів. Зокрема, спадкова схильність до тромбозу зумовлена такими факторами, як дефіцит регуляторних білків: протеїнів C та S, AT – III і плазміногену, фактора V Лейден, підвищений рівень прокоагулянтного білка як результат мутації протромбіну (G20210A), гомоцистурія, циркуляція в крові антифосфоліпідних антитіл [1–8, 11]. Слід відмітити, що невідлячність на актуальність проблеми, діагностика та лікування гострих венозних тромбозів у дітей залишається не стандартизованою. Це викликає розбіжності в оцінці клінічної ситуації, тактичних заходів, що в решті впливає на результати лікування цієї патології.

Метою дослідження стало виявити клінічні особливості перебігу гострого венозного тромбозу в системі нижньої порожнистої вени у дітей та сформулювати принципи лікування цієї патології.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проаналізовано 75 випадків гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок (ГТГВНК) у пацієнтів дитячого віку за період 2004–2013 років, що перебували на лікуванні в Тернопільській обласній дитячій клінічній лікарні. Вік пацієнтів складав: до 4 місяців – 9; від 4 до 1 року – 17; 1–4 роки – 29; 4–10 років – 13; більше 10 років – 7 пацієнтів. Основна кількість хворих (73,3 %) припадає на вік до 4 років. У більшості пацієнтів (58–77,3 %) гострий венозний тромбоз глибоких вен було виявлено хірургами у суміжних відділеннях (педіатричне відділення для новонароджених та недоношених дітей, відділення для дітей з ураженнями нервової системи, ортопедо-травматологічне відділення, пульмонологічне відділення), 10 дітей перебували на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених та в анестезіологічно-реанімаційному. Лише 7 пацієнтів госпіталізовано у хірургічне відділення через приймальне відділення лікарні.

В основу діагностики ГТГВНК лягли загальноклінічні методи дослідження, у тому числі дослідження системи гемостазу на автоматичному коагулометрі. Досліджували: тромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий час із вичисленням міжнародного нормалізованого відношення, вміст фібриногену, період рекальцифікації плазми, активність протеїну C, протеїну S, анти-тромбін III. Для визначення антифосфоліпідного син-

дому проводився АФЛ-скринінг (АТ до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту, фосфатидилової кислоти, бета₂-глікопротеїну, вовчаковий антикоагулянт) в лабораторії "СІНЕВО Україна". У цій же лабораторії проводилось дослідження на поліморфізм фактора V (Лейдена). При підозрі на тромбоз глибоких вен визначали рівень D-димеру в крові на імуноаналізаторі Cobas 6000 (e 601 модуль) із використанням тест системи Roche Diagnostics (Швейцарія) – референтне значення до 500 нгFEU/мг (лабораторія "СІНЕВО Україна"). Ультразвукове дослідження венозної системи нижніх кінцівок проводилось у V-режимі та режимі кольорового картування за допомогою апарата Vivid 3 ("Дженерал Електрик", США) з датчиком частотою 5–10 МГц та відповідним стандартним пакетом програмного забезпечення вказаної фірми для обстеження венозної системи. При УЗД брали до уваги основні критерії гострого тромбозу: візуалізація тромбу, нестискання вени при легкому пробному її стисненні ультразвуковим датчиком, відсутність розширення вени при виконанні проби Вальсальви, доплеронегативність у режимі кольорового картування, "зрілість" тромбу, протяжність та орієнтовна площа фіксації його голівки до венозної стінки, його емболонебезпечність. За характерними ультразвуковими ознаками діагностувалась оклюзійна та неоклюзійна форми ГТГВНК.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з нашим аналізом (табл. 1). основною причиною ГТГВНК були уроджені тромбофілії (22,6 %) та системні захворювання (системний червоний вовчак, системна склеродермія, ювенільний ревматоїдний артрит) сполучної тканини (18,7 %), запальні процеси м'яких тканин нижніх кінцівок (12 %) та їх травми (10,7 %).

Переважна локалізація (табл. 2) тромботичного процесу була у дистальному сегменті нижньої кінцівки (33,3 %), у поверхневій стегновій вені (18,7 %) та у загальній клубовій вені (13,3 %).

Для своєчасного виявлення ГТГВНК має значення комплексний аналіз скарг пацієнта, огляду кінцівки та отриманих даних лабораторного дослідження: коагулограма, D–димер. Так, провідними клінічними ознаками ГТГВНК (табл. 3) є набряк ураженої кінцівки (85,3 %), зміна її кольору на синюшний (78,7 %) та посилення венозного малюнку поверхневих вен (62,7 %).

Велике значення для діагностики ГТГВНК є визначення показників згортальної системи крові. Так, підвищення показників згортальної системи крові встановлено у 94,7 % пацієнтів, а збільшення показника D-димеру в 92,0 % хворих. Однак слід брати до уваги, що збільшення показника D-димеру можливе при захворюваннях печінки, високому ревматоїдному факторі, запальних процесах, онкологічних зах-

Таблиця 1. Причини розвитку гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок

Захворювання	Кількість хворих					%
	до 4 місяців	від 4 місяців до 1 року	1–4 роки	4–10 років	більше 10 років	
Системні захворювання сполучної тканини	–	–	3	4	7	18,7
Хронічна ниркова недостатність (програмований гемодіаліз)	–	1	–	1	1	4
Травми нижніх кінцівок	–	–	5	2	1	10,7
Запальні процеси м'яких тканин нижніх кінцівок	–	1	3	4	1	12,0
Уроджені тромбофілії	5	9	2	1	–	22,6
Злоякісні пухлини	–	–	2	1	2	6,7
Гематологічна патологія (серпоподібно-клітинна анемія, поліцитемія)	–	1	2	1	3	9,3
Уроджені вади серця та судин	2	2	1	1	3	12,0
Підвищення в'язкості крові	–	1	1	1	–	4,0
Усього	7	15	19	16	18	100

Таблиця 2. Локалізація тромботичних мас у системі нижньої порожнистої вени

Локалізація тромботичних мас	Кількість випадків	%
Нижня порожниста вена	1	1,4
Загальна клубова вена	10	13,3
Поверхнева клубова вена	7	9,3
Загальна стегнова вена	14	18,7
Поверхнева стегнова вена	18	24,0
Дистальний сегмент (підколінна вена та вени гомілки)	25	33,3
Усього	75	100

Таблиця 3. Клінічні та лабораторні ознаки ГТГВНК

Дані обстеження хворих дітей	Кількість хворих	%
Набряк кінцівки (асиметричність)	64	85,3
Синюшний колір шкіри	59	78,7
Посилення венозного малюнку поверхневих вен	47	62,7
Біль у кінцівці	15	20,0
Підвищення температури тіла	18	24,0
Підвищені показники згортальної системи крові	71	94,7
Збільшення показника D-димеру	69	92,0

ворюваннях, після операційних втручань. Згідно з даними ультразвукового дослідження, у більшості пацієнтів (65,3 %) була оклюзійна форма ГТГВНК, що викликало стійке порушення у венозній гемодинаміці й мало відповідну клінічну картину (набряк кінцівки).

У 29,4 % випадків було діагностовано пристінковий тромбоз, який на своїх початках не створював суттєвий гемодинамічний бар'єр і проявлявся незначними набряками. У 4 хворих встановлено флотуючий тромб у загальній (3 випадки) та поверхневій (1 випадок) венах. Після встановлення діагнозу ГТГВНК – призначали ліжковий режим (при виключенні флотуючого тромбу) до зникнення набряку. В дітей старшого віку (більше 10 років) у гострому періоді застосовували компресійну терапію бинтами середньої компресії. Усім хворим із ГТГВНК призначали антикоагулянтну терапію. Однак застосування антитромботичних препаратів у дітей та дорослих має деякі особливості: 1. Виходячи із наших досліджень, епідеміологія тромбозів у дітей принципово відрізняється. 2. Система гемостазу у дітей – гемодинамічна і чутлива до впливу антитромботичних препаратів. 3. Розподіл, зв'язування та кліренс антитромботичних препаратів залежать від віку. 4. Обмежений судинний доступ знижує ефективність антитромботичної терапії (часто в антитромботичних препаратів є лише внутрішньосудинний шлях використання, що має значення у його виборі). 5. До цього часу не визначені терапевтичні дозування антикоагулянтних препаратів, що створює певні труднощі в адекватному їх дозуванні. Якщо у дорослих при тромбозі глибоких вен системний або регіонарний тромболізіс лежить в основі лікування цієї патології, то ми не рекомендуємо проведення рутинного тромболізісу в дітей. Системний тромболізіс ми застосували у 6 пацієнтів, яким тромбоз глибоких вен безпосередньо загрожував життю. Це поширення тромбозу на нижню порожнисту вену (2 випадки), загроза виникнення венозної гангрені (1 випадок) та тромбоемболія легеневої артерії (3 випадки). Системний тромболізіс проводився в умовах реанімаційного відділення. Перевагу надавали рекомбінованому тканинному активатору плазміногену (4 пацієнти), який вводили внутрішньовенно у дозі 0,5 мг/(кг·год) протягом 6 год. Після завершення інфузії проводили гепаринотерапію у дозі 18–20 ОД/(кг·год) протягом 24 год. У 2 хворих дітей був проведений тромболізіс урокіназою із розрахунку 4400 МО/(кг·год) протягом 6–12 год з наступною інфузією гепарину у дозі 18–20 ОД/(кг·год) протягом 24 год. Підготовка до системного тромболізісу включала: загальний аналіз крові, підрахунок тромбоцитів, АЧТГ, ТЧ, фібриноген, плазмоген, групу крові, резус фактор. Слід також переконатись у наявності на час тромболізісу свіжозамороженої плазми, кріопреципиту, еритроцитарної маси, концентрату активованого фактора VII.

В інших 69 пацієнтів в основі антикоагулянтної терапії лежало застосування гепаринів: нефракційного гепарину (НФГ) – 28 випадків та у 41 хворого низькомолекулярних гепаринів (НМГ). НФГ переважно вводились шляхом довготривалої інфузії – 10 ОД/(кг год) протягом 24 год. У дітей віком більше 10 років доза НФГ складала 18–20 ОД/(кг·год) протягом 24 год.

Терапевтичні дози НМГ для лікування пацієнтів дитячого віку ми екстраполювали з дорослої практики, що базуються на визначенні анти-Ха-активності. Рекомендованим рівнем анти-Ха-активності для терапії НМГ є 0,5–1,0 ОД/мл, при визначенні у зразку, що був забраний через 4–6 год після підшкірної ін'єкції препарату НМГ. Ми застосовували клексан у дозі 1,5 мг/кг в дітей до 2 місяців та 1,0 мг/кг більше 2 місяців. При подальшому продовженні антикоагулянтної терапії непрямыми антикоагулянтами (варфарин) у дітей слід брати до уваги, що у цьому питанні більше мінусів, ніж плюсів. Тому варфарин у стартовій дозі 0,2 мг/кг маси тіла з наступним переходом на підтримувальні дози, відповідно до МНІ (МНІ не більше 2,2), було застосовано у 2 дітей віком більше 10 років. У всіх інших випадках антикоагулянтна терапія проводилась НМГ у профілактичних дозах упродовж одного місяця з наступним застосуванням препаратів ацетилсаліцилової кислоти у дозі 5 мг/кг на добу в один прийом протягом 4–6 місяців. У всіх випадках додатково застосовували нестероїдні протизапальні препарати на основі диклофенаку протягом 7–14 днів (переважно у свічках). Місцеве лікування ГТГВНК полягало у призначенні мазей із гепарином та нестероїдними протизапальними препаратами. Їх наносили тонким шаром на шкіру гомілки та стегна. Для місцевого лікування також застосовували мазеві (мазь Вишневського) або напівспиртові компреси. У 4 пацієнтів із флотуючим тромбом у стегновій вені виконано відкриту тромбектомію із наступним застосуванням НМГ за вищезгадану схему. Позитивного результату в лікуванні було досягнуто у всіх хворих. Відмічено зменшення набряку кінцівки, відновлення її кольору. Реканалізацію відмічено у всіх хворих із пристінковим тромбозом, часткова реканалізація настала у хворих із оклюзуючою формою глибокого тромбозу із розвитком компенсованого колатерального венозного кровообігу.

ВИСНОВКИ 1. Виникнення ГТГВНК у дітей має свої етіологічні особливості. Так, основними причинами його розвитку є уроджені тромбофілії, захворювання сполучної тканини, уроджені вади серця та судин, запальні процеси та травми нижніх кінцівок.

2. Серед ГТГВНК переважають тромбози дистального сегмента та оклюзійні форми.

3. Лікування ГТГВНК в дітей, у зв'язку з особливістю їх клінічного перебігу, повинно проводитися колегіально з участю дитячого хірурга, судинного хірурга, педіатра, дитячого гематолога, анестезіолога-реаніматолога, спеціаліста променевої/ультразвукової діагностики.

Перспективи подальших досліджень Робота над стандартизацією діагностики та лікування гострих венозних тромбозів у дітей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жданова Л. В. Исследование антител к фосфолипидам у детей с тромбозами, неврологическими и гематологическими заболеваниями : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 "Педиатрия", 14.00.39 "Ревматология" / Л. В. Жданова. – Москва. – 2009. – 28 с.
2. Клигуненко Е. Н. Система гемостаза и венозный тромбоз (последствия, профилактика, лечение) / Е. Н. Клигуненко, В. В. Доценко // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 4, часть II. – С. 17–22.

3. Нурмеев И. Н. Особенности диагностики и лечения илеофemorальных тромбозов в детском возрасте / И. Н. Нурмеев, Л. М. Миролубов, П. Н. Гребнев // Хирургия. – 2007. – Т. 8. – С. 57–59.
4. Шевела А. И. Флеботромбоз и врожденная тромбофилия / А. И. Шевела, В. А. Егоров, К. С. Севостьянова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – № 5. – С. 95–99.
5. Яременко О. Б. Антифосфолипидный синдром / О. Б. Яременко // Здоров'я України. – 2007. – № 12/1. – С. 78–80.
6. Galli M. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature/ M. Galli, D. Luciani, G. Bertolini // Blood. – 2003. – Vol. 101. – № 5. – P. 1827–1832.
7. Geerts W. H. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / W. H. Geerts, D. Bergqvist, G. F. Pineo // Chest. – 2008. – Vol. 34. – P. 381–453.
8. Goldenberg N. A. Elevated Plasma Factor VIII and D-Dimer Levels as Predictors of Poor Outcomes of Thrombosis in Children / N. A. Goldenberg, R. Knapp-Clevenger // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1081–1088.
9. Lee A. C. Symptomatic venous thromboembolism in Hong Kong Chinese Children / A. C. Lee, C. H. Li, S. C. Szeto // Hong Kong Med. J. – 2003. – Vol. 9. – P. 259–262.

Отримано 26.11.14