

# Нужна ли тромбопрофилактика детям?

Заболотский Д.В.

2024 г.

ZDV4330303@gmail.com

# Венозные тромбозы у детей

- **Тромботические осложнения** являются одним из наиболее частых осложнений критических состояний у детей, нуждающихся в длительном лечении **в отделениях реанимации и интенсивной терапии.**

# Что включают тромботические осложнения?

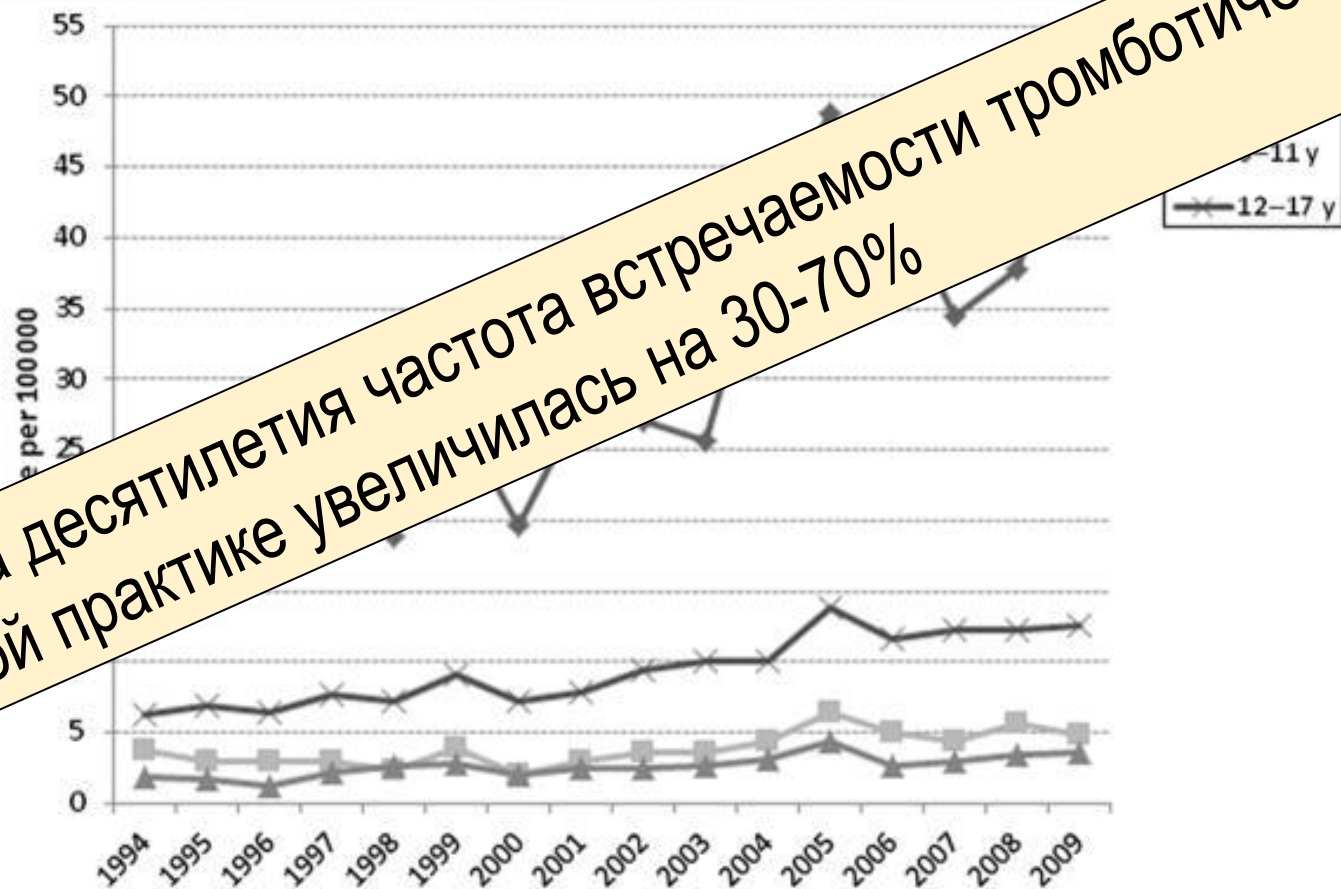
- Посттромботический синдром с повреждением клапанного аппарата вен (>40%)
- Легочную гипертензию (последствие ТЭЛА)
- Атрофию почек (тромбоз почечных вен)
- Необратимое повреждение ЦНС
- Рецидивирующие тромбозы

# Частота госпитализаций по поводу ВТЭ у детей



Published  
*Pediatric*

**Trends**  
**1994–2009**



За последние два десятилетия частота встречаемости тромботических осложнений в педиатрической практике увеличилась на 30-70%

ons,

MS<sup>b</sup>,

CASE REPORT

---

## **Pulmonary embolism in children, a real challenge for the pediatrician: a case report and review of the literature**

*Alessandra Maggio<sup>1</sup>, Lilia Altieri<sup>2</sup>, Dario Pantaleo<sup>2</sup>, Michela Grignani<sup>2</sup>, Lidia Decembrino<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Neonatal Intensive Care Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; <sup>2</sup>Department of Pediatrics and Neonatology, Civil Hospital of Vigevano, ASST Pavia, Vigevano, Italy

- Венозная тромбоземболия включает тромбоз глубоких вен и легочную эмболию и связана со значительной заболеваемостью и смертностью у детей
- ТЭЛА встречается примерно у 8,6–57/100 000 госпитализированных детей и 0,14–0,9/100 000 у не госпитализированных чаще у младенцев в возрасте до одного года и у подросткового возраста

# Особенности гемостаза у детей

- Формирование соединительно-тканного и мышечного слоёв сосудов у новорожденных запаздывает, что обуславливает повышенную ломкость и проницаемость капилляров, минимально сократительную способность прекапилляров.
- Состояние сосудистой стенки младенцев предрасполагает к возникновению кровотечений.
- Количество тромбоцитов при рождении соответствует N взрослого человека, но агрегационная активность снижена (функциональная активность проявляется к 5-9 дню)
- Тромбоциты новорожденного активно справляются с агрегацией и адгезией.

Можно ли у детей использовать рекомендации по профилактике венозных тромботических осложнений у взрослых?

**Физиологические особенности гемостаза у детей:**

- До 6 мес снижен уровень вит К зависимых факторов свертывания (на 50%)



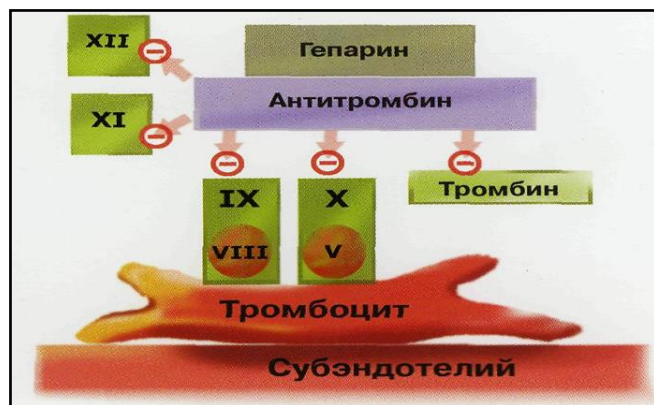
# The Fibrinolytic System in Children

**Manuela Albisetti, M.D.<sup>1</sup>**

- До 6-месячного возраста концентрации **плазминогена и альфа-II-антиплазмина** в плазме крови снижаются до 50% и 80% в сравнении со значениями у взрослых соответственно, в то время как концентрации тканевого активатора плазминогена в плазме крови снижаются, а ингибитор активатора плазминогена-1 увеличивается на протяжении всего детства.

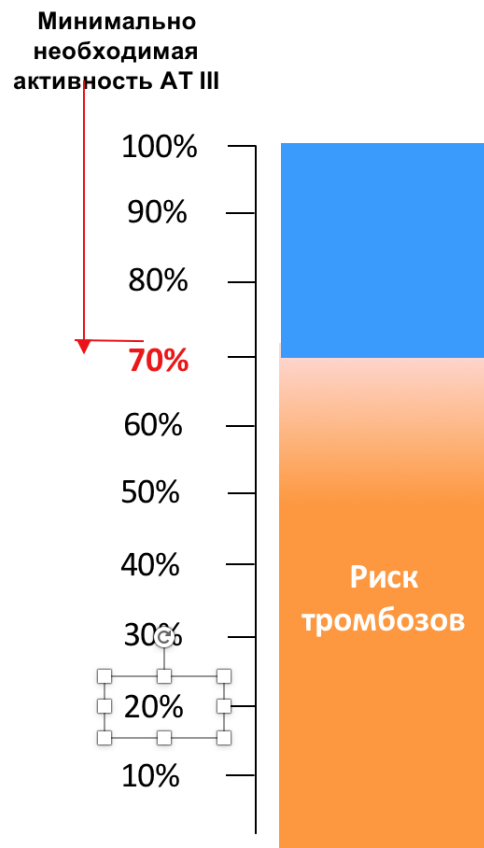


На долю **антитромбина III (ингибитор сериновых протеаз)** приходится **более 75%** всей антикоагулянтной активности плазмы. Он является основным плазменным кофактором гепарина. Синтезируется в печени. В крови в норме **составляет 210-300 мг/л**



Вырабатывается в печени  
и эндотелии  
T  $\frac{1}{2}$  42 – 78 ч.

# Причины дефицита антитромбина III



- **Врожденный дефицит<sup>1,2,3</sup>:**

- частота встречаемости 1: 2000 – 1 : 5000

- **Приобретенный дефицит<sup>4-6</sup>**

- снижение синтеза: синдром недостаточности питания, заболевания печени
- повышенное потребление: ДВС-синдром, преэклампсия, сепсис, экстракорпоральное кровообращение, гепаринорезистентность
- повышенная потеря: нефротический синдром, массивная кровопотеря
- связанный с применением лекарственных препаратов: пероральные эстрогены, L-аспарагиназа

1. Wells PS et al. Am J Hematol. 1994;45(4):321-4.

2. Tait RC et al. Br J Haematol. 1994;87(1):106-12

3 <https://rarediseases.org/rare-diseases/antithrombin-deficiency/>

4. Kottke-Marchant K. Arch Pathol Lab Med 2002; 126:1326-1336

5. Buller H R et al. Am J Med 1989; 87(Suppl 3B):44S-48S

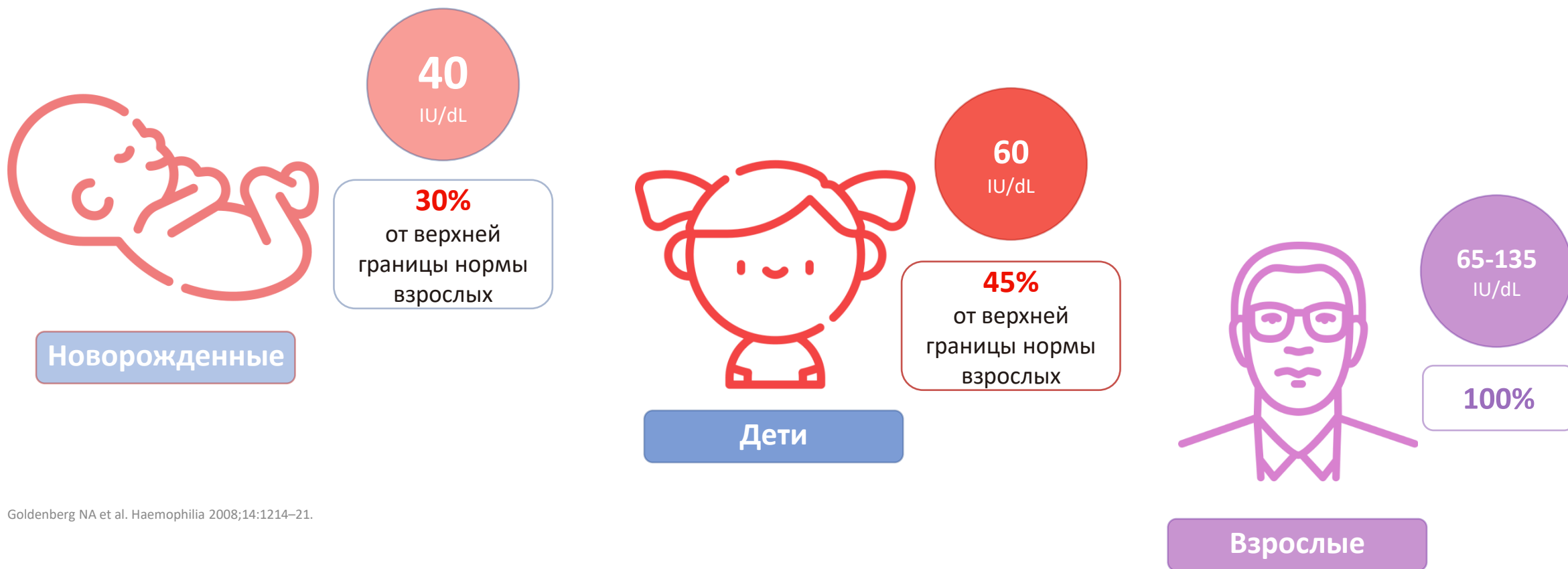
6. Галстян ГМ, Суханова ГА. Введение в гемостаз. Медицинский совет 2013, с.11-16

# Система протеина С

- Угнетает тромбин и также необходимые ко-факторы Va и VIIIa.
- Тромбин инициирует этот ингибирующий путь через контакт с тромбомодулином, что активирует протеин С.
- Протеин С, связанный с белком ко-фактором S, расщепляет ко-факторы Va и VIIIa.
- Потеря последних важных ко-факторов ограничивает формирование активирующих комплексов «теназы» и «протромбиназы», которые необходимы для синтеза фактора X и тромбина.
- Тромбин, однажды связанный с тромбомодулином, инактивируется и удаляется из кровотока, что является еще одним механизмом, посредством которого протеин С подавляет гемостаз.

# Возрастная динамика уровня протеина С

Уровень протеина С достигает уровня взрослого человека только после полового созревания<sup>1</sup>

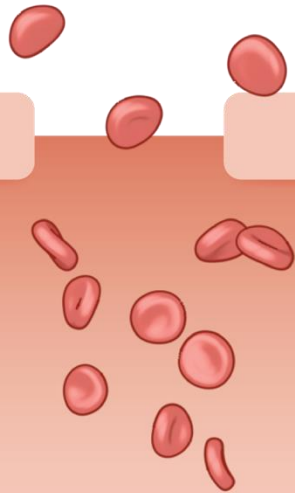


1. Goldenberg NA et al. Haemophilia 2008;14:1214–21.

# Дефицит протеина С может привести к тромбозу

## Кровотечение

Чрезмерное истечение крови из поврежденного сосуда вследствие ее недостаточного свертывания



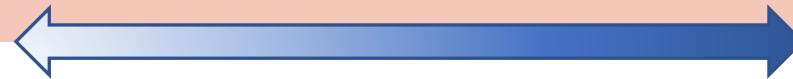
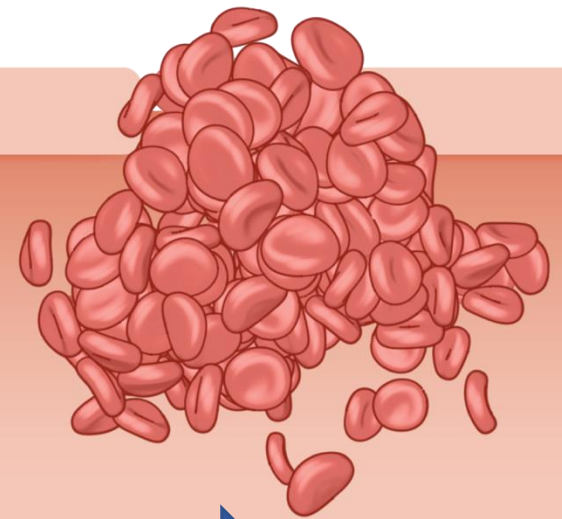
## Норма

Своевременное образование тромба обеспечивает закрытие дефекта и восстановление кровотока



## Тромбоз

Чрезмерное свертывание крови, приводящее к закупорке кровеносных сосудов.



**Недостаточность протеина С**  
смещает баланс в сторону тромбоза

Изображение взято из Shire. Ceprotin monograph. 2018.

1. Palta S et al. Indian J Anaesth 2014;58:515–23.

# Тяжелый дефицит Протеина С – клиническая картина

**Фульминантная пурпура** – клиническое проявление тяжелого дефицита протеина С



© 2018 BMJ Publishing Group Ltd & Royal College of Paediatrics and Child Health. All rights reserved.  
Reference: Sharma S, Archives of Disease in Childhood - F&N, 2015;100:F453.

# Тромбофилия

- дефицит белков C и S
- мутация гена фактора V (Лейдена)

## Factor V Leiden

Elizabeth M. Van Cott,<sup>1\*</sup> Bernard Khor,<sup>1</sup> and James L. Zehnder<sup>2</sup>



# Лейденская мутация гена фактора V

Активированный протеин C с его кофактором протеином S инактивирует факторы Va и VIIIa, образуя главную естественную антикоагулянтную систему

**Резистентность к протеину C вызванная Fv<sub>leiden</sub> вызывает склонность к тромбозам**

При гетерозиготной мутации риск тромбоза увеличивается в 8 раз

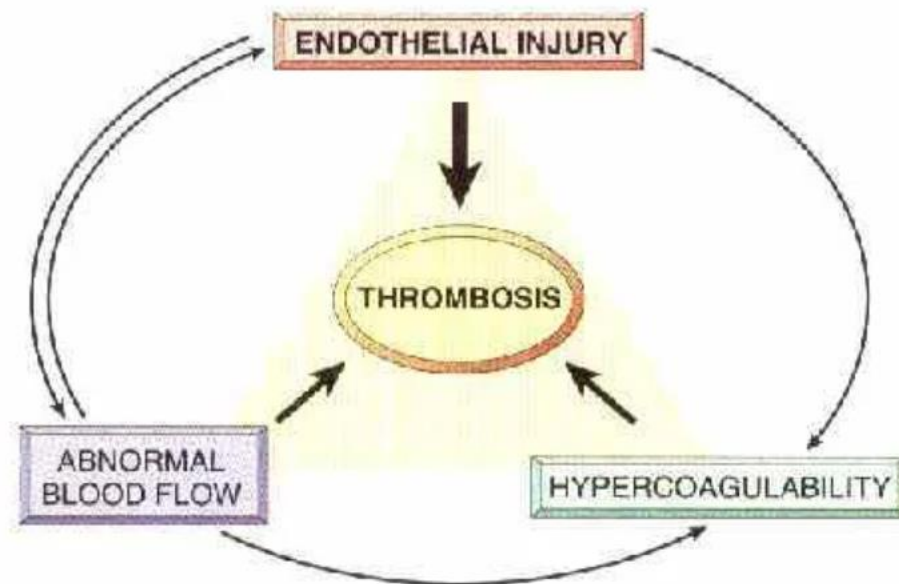
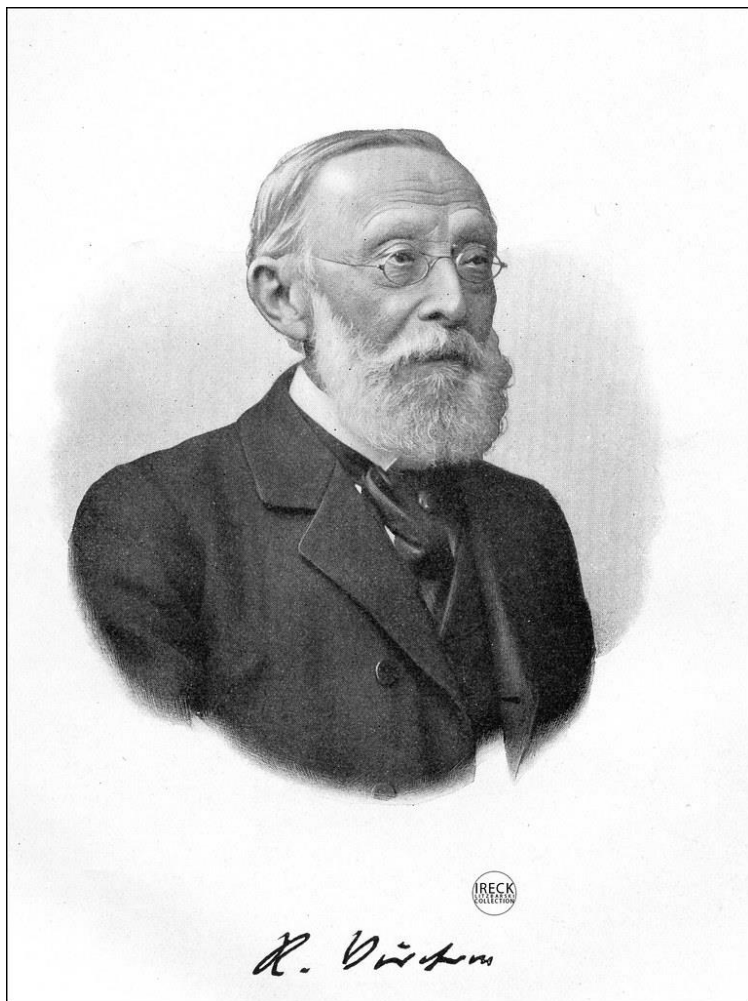
При гомозиготной мутации риск тромбоза увеличивается в 80 раз



# Здоровые младенцы

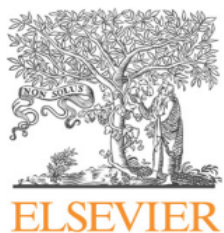
- Через неделю после рождения отмечают **склонность к гиперкоагуляции**
- Укорочены ПВ и ТВ
- Повышено количество фрагментов протромбина, фибриногена; фибрина и энзимов, ингибирующих комплекс «АТ III – тромбин»

# Триада Рудольфа Вирхова



*При установке и эксплуатации внутрисосудистых катетеров присутствуют все эти факторы !!!*

Риск развития тромботических осложнений наиболее высок у детей **1-го года жизни и старше 12 лет**



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Thrombosis Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/thromres](http://www.elsevier.com/locate/thromres)



Review Article

### Central venous catheter-related thrombosis in children and adults

Divyaswathi Citla Sridhar<sup>a,b,1</sup>, Mouhamed Yazan Abou-Ismaïl<sup>a,c,1</sup>, Sanjay P. Ahuja<sup>a,b,\*</sup>



**У детей раннего возраста** тромбозы чаще всего возникают при наличии **центрального венозного катетера (22-32%)**

Катетер-ассоциированные осложнения составляют 10% от всех тромбозов глубоких вен у взрослых и 50-80% – у детей, при этом почти все летальные исходы в педиатрической практике ассоциированы с наличием центральных венозных катетеров

**RUSSIAN ELECTRONIC JOURNAL OF RADIOLOGY**

**ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ**

**ТРОМБОЗЫ МАГИСТРАЛЬНЫХ ВЕН В ПРАКТИКЕ ВРАЧА  
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

Быков М.В.<sup>1,4,5</sup>, Мадорский К.С.<sup>2</sup>, Семенов Н.Ю.<sup>3</sup>, Зубарева Е.А.<sup>1</sup>,  
Марущак Е.А.<sup>1,7</sup>, Багаев В.Г.<sup>2</sup>, Лазарев В.В.<sup>1</sup>,  
Крылова А.А.<sup>5</sup>, Майоров А.Д.<sup>6</sup>

## Факторы риска развития катетер-ассоциированного тромбозов

- Первичная тромбофилия, особенно фактор V G1691A (Leiden),
- тромбогенность материала катетера,
- большой диаметр катетера,
- большое количество просветов ЦВК,
- неправильное положение наконечника катетера,
- многократные попытки чрезкожной катетеризации, предыдущие катетеризации ЦВ или существовавшая ранее венозная обструкция,
- введение протромботических терапевтических агентов,
- катетер-ассоциированные инфекции. [Linenberger ML. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management](#)
- Длительность нахождения ЦВК в вене
- Выраженный клапанный аппарат катетеризируемой вены
- Гиповолемия
- Специфика патогенеза основного заболевания

# Возникновение тромбоза ПВ отмечается реже в сравнении с ВЯВ и БВ

©2001 American Medical Association. All rights reserved.

---

 CARING FOR THE  
CRITICALLY ILL PATIENT

---

## Complications of Femoral and Subclavian Venous Catheterization in Critically Ill Patients A Randomized Controlled Trial

---

Jacques Merrer, MD

---

Bernard De Jonghe, MD

---

Franck Golliot, MS

---

Jean-Yves Lefrant, MD

---

Brigitte Raffy, MD

---

Eric Barre, MD

---

Jean-Philippe Rigaud, MD

---

Dominique Casciani, MD

---

Benoît Misset, MD

---

Christophe Bosquet, MD

---

Hervé Outin, MD

---

Christian Brun-Buisson, MD

---

Gérard Nitenberg, MD

---

for the French Catheter Study Group  
in Intensive Care

Анамнез и предварительный анализ катетеризаций центральных вен показывает; что **3 и более попытки катетеризации ЦВ** приводят к развитию ТМВ **в 2 раза чаще** по сравнению с однократной успешной катетеризацией, особенно без прокола задней стенки вены.

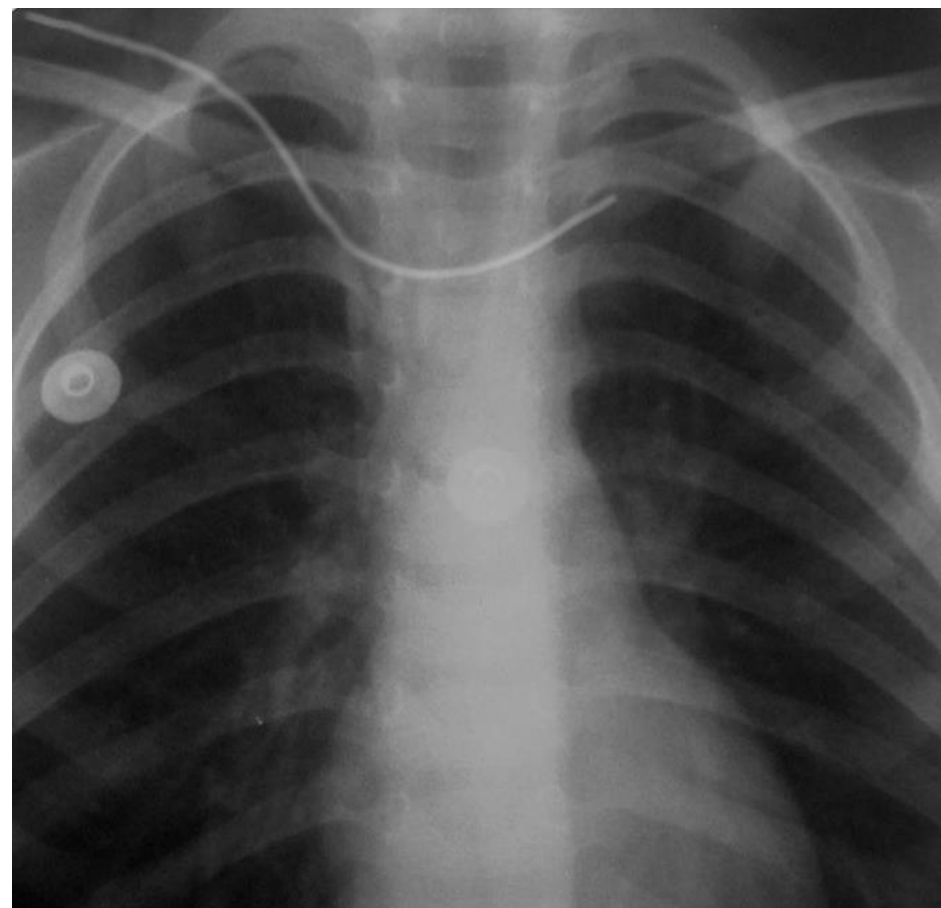
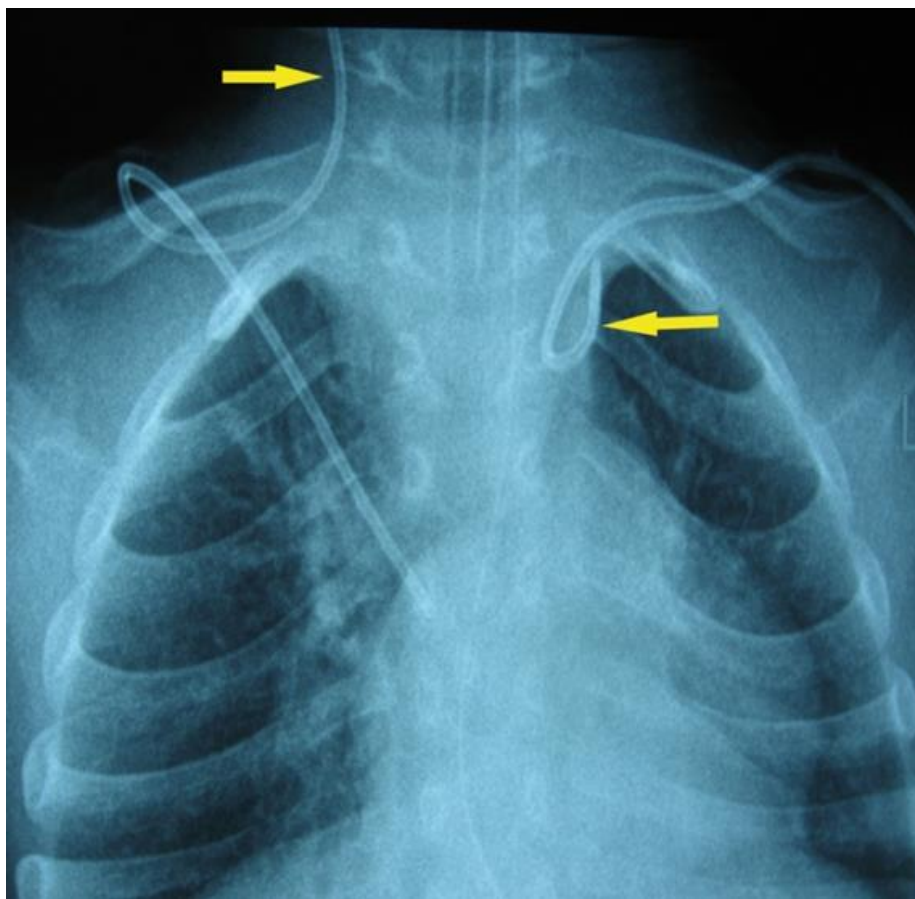


Пребывание ЦВК в вене более 14 суток увеличивает риск КАТ в 3,5 раза.  
(несмотря на проводимую гепаринопрофилактику КАТ)

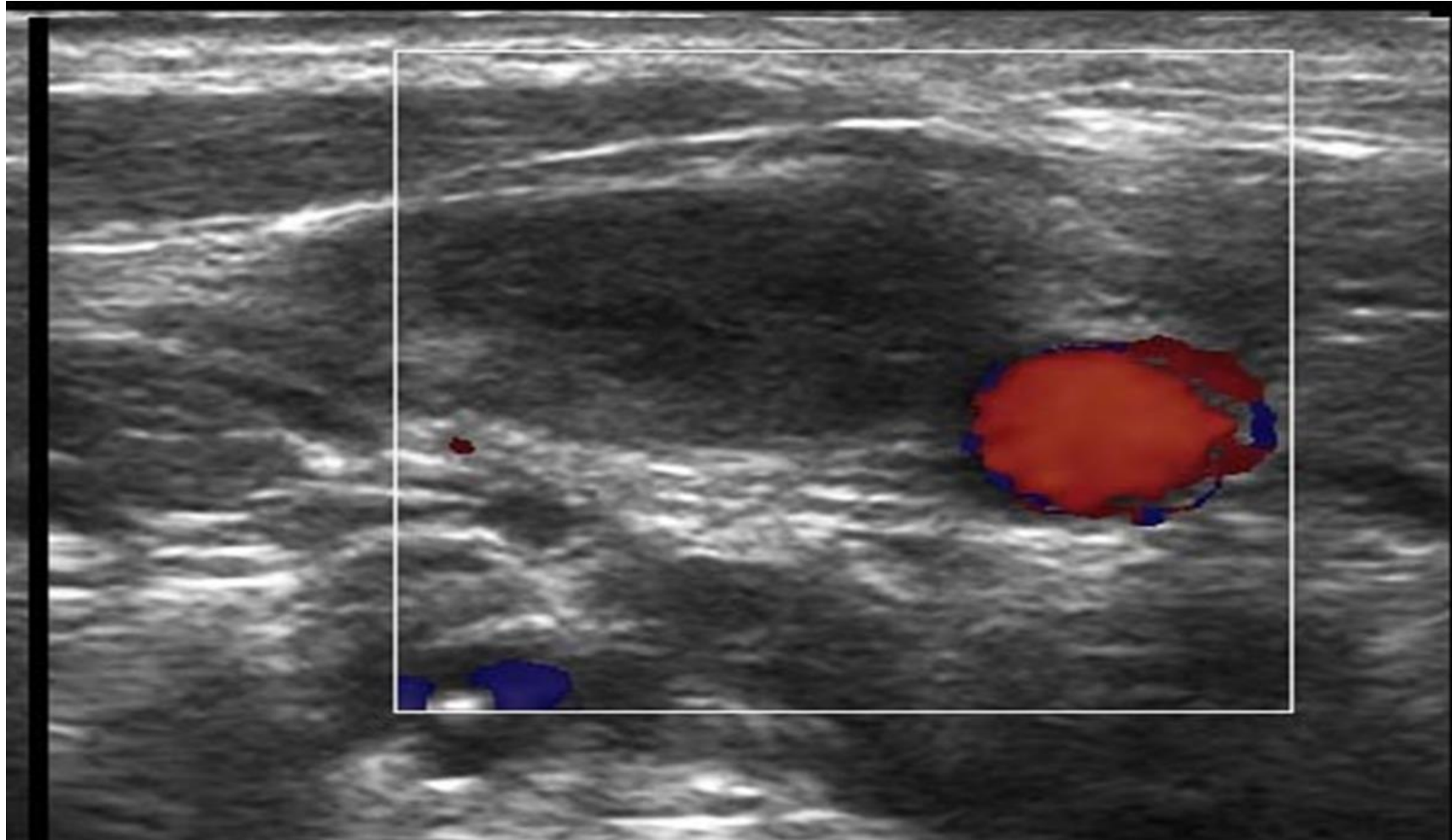
# Факторы раннего развития КАТ

Некорректная позиция ЦВК

(в 3 раза чаще даёт развитие КАТ)



# Тотальный тромбоз ВЯВ

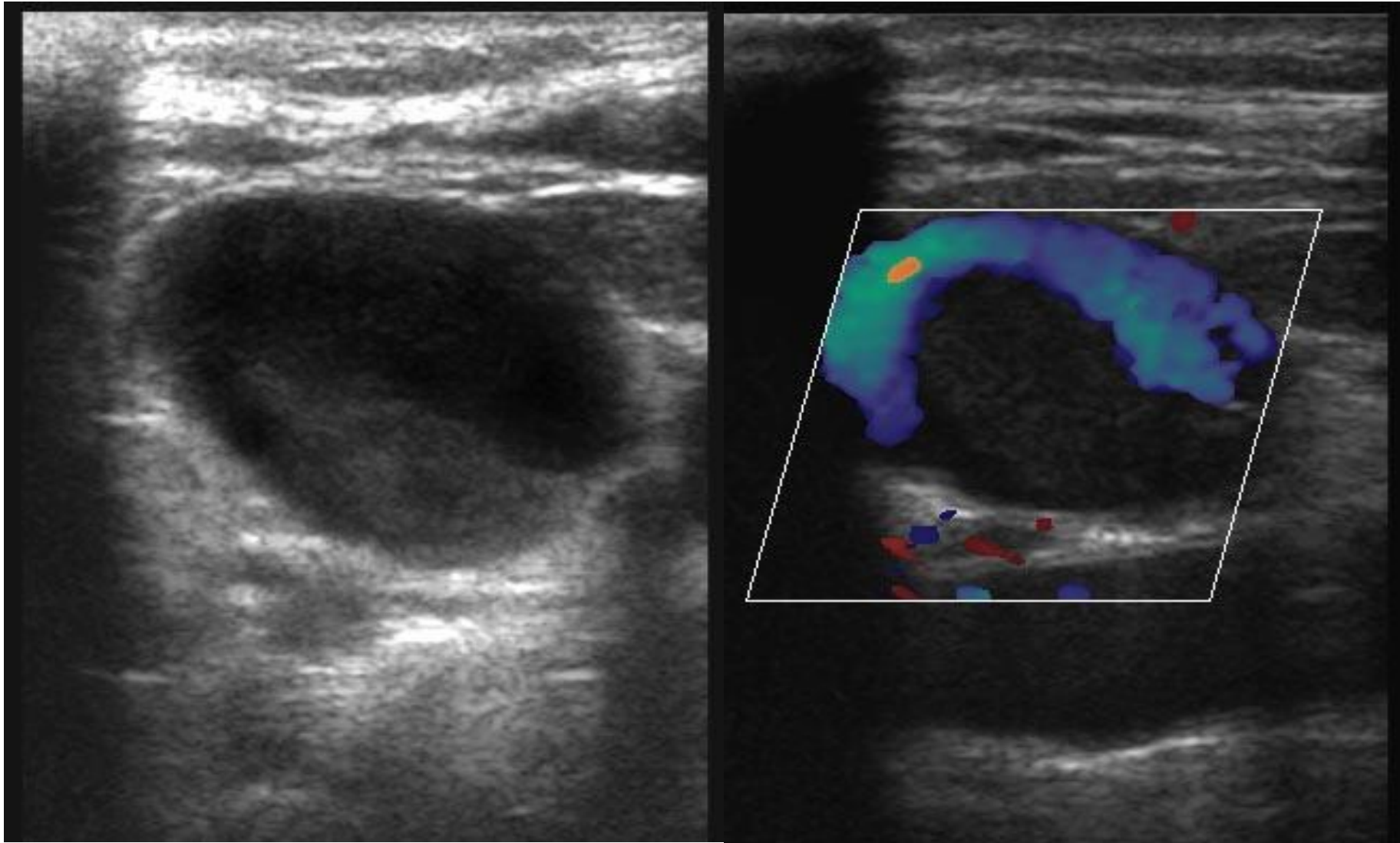


Для УЗИ тромб это всегда более плотная среда – гиперэхогенное образование

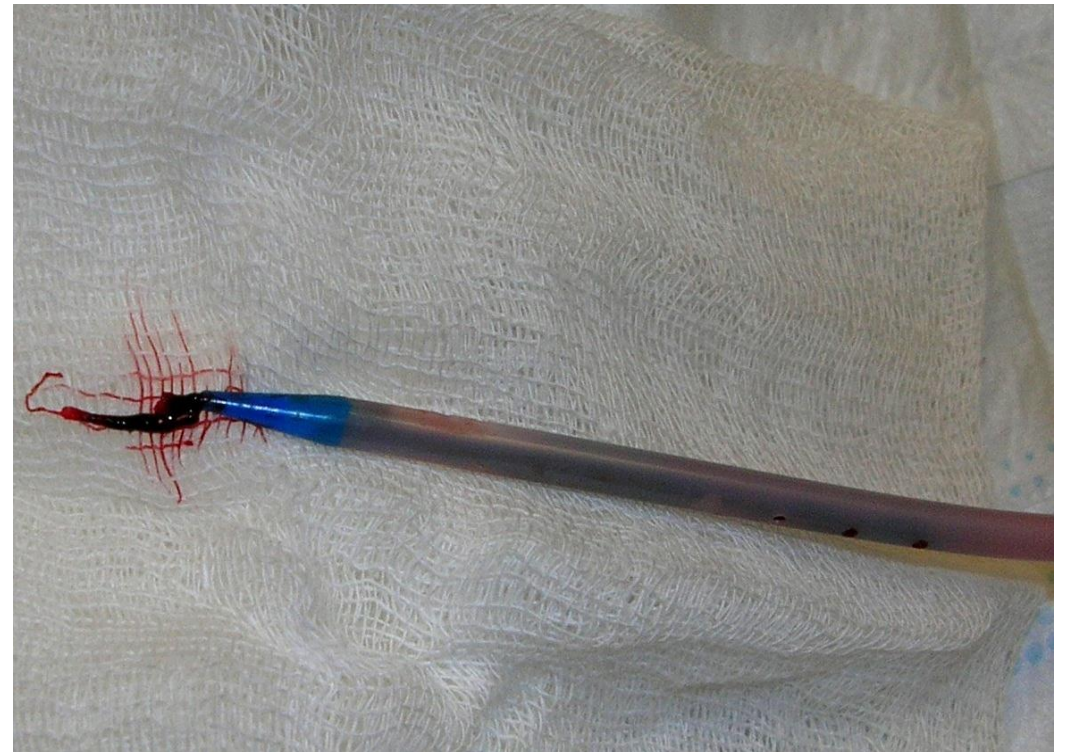
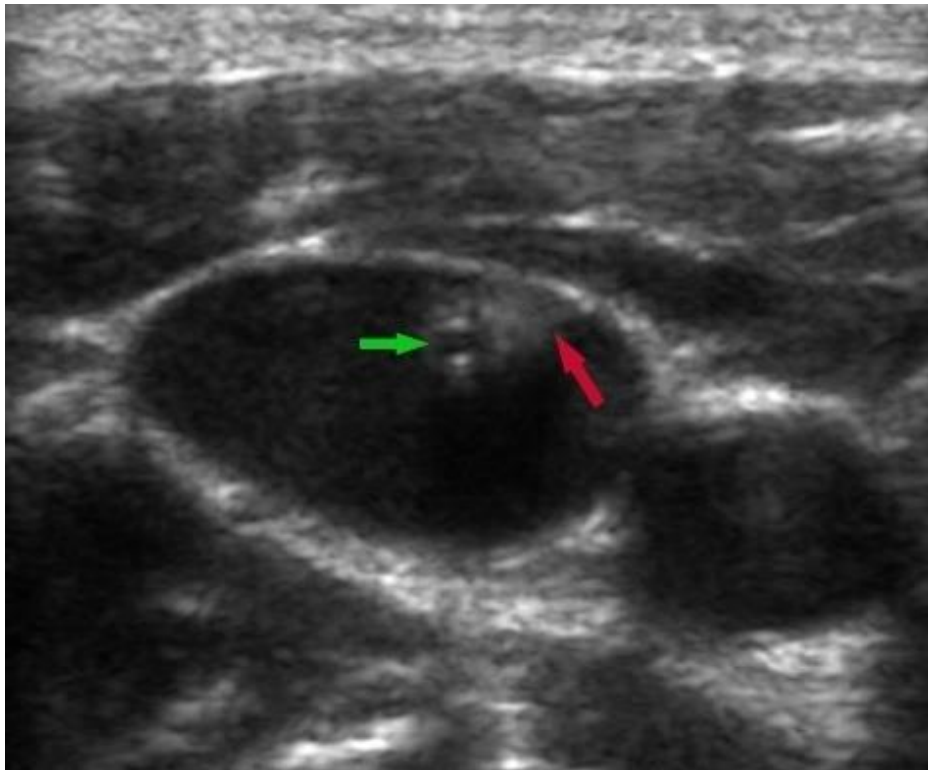
# Эффект спонтанного контрастирования (стадия сладжирования)



# Прогрессирование тромбообразования стадия пристеночного тромбоза

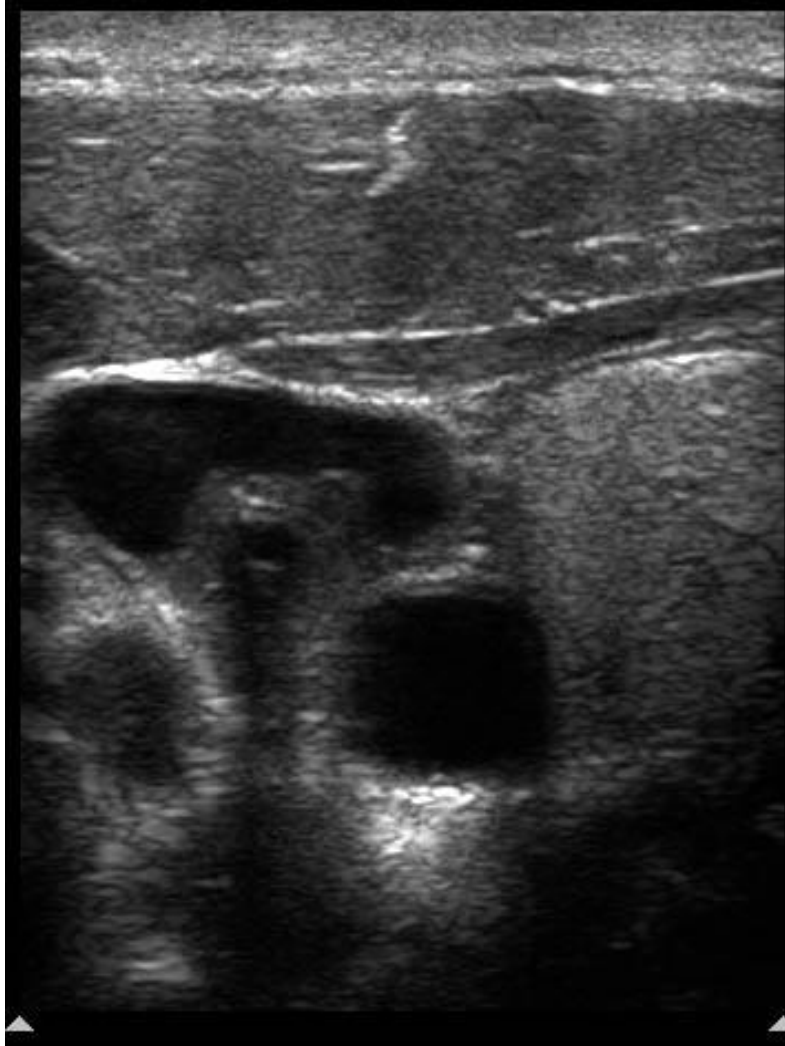


# Катетер-ассоциированный тромбоз



# Катетер-ассоциированный тромбоз

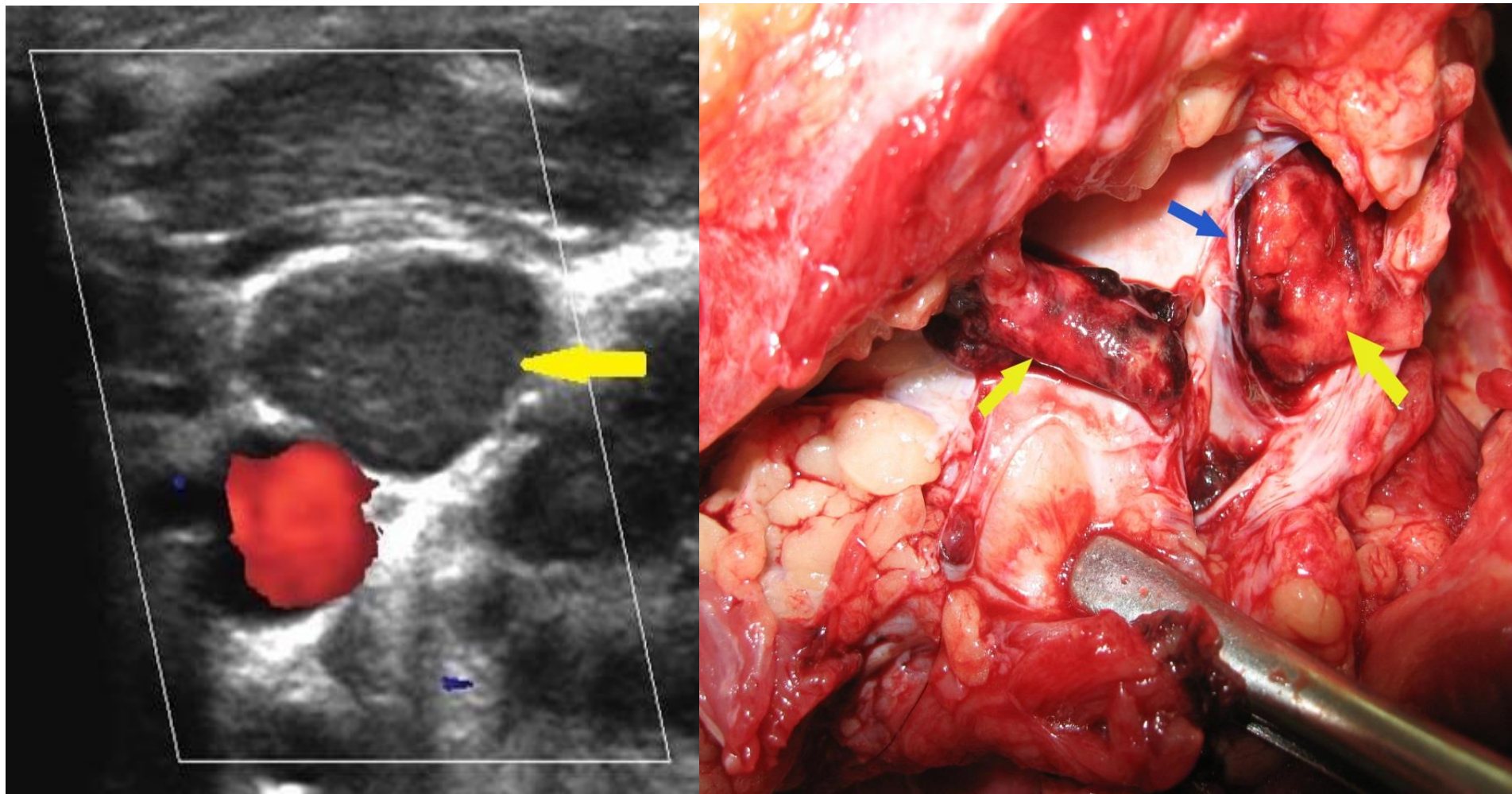
ЦВК MI 0,9  
Philips Healthcare TIS 0,4



ЦВК MI 0,9  
Philips Healthcare TIS 0,4



# Окклюдированный тромбоз ВЯВ в области клапана







**Cochrane  
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

**Low molecular weight heparin for prevention of central venous catheter-related thrombosis in children (Review)**

Pelland-Marcotte MC, Amiri N, Avila ML, Brandão LR

Pelland-Marcotte MC, Amiri N, Avila ML, Brandão LR. Low molecular weight heparin for prevention of central venous catheter-related thrombosis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jun 18;6(6):CD005982. doi: 10.1002/14651858.CD005982.pub3. PMID: 32557627; PMCID: PMC7390480.

**- Объединение данных двух РКИ не предоставило доказательств в поддержку профилактического использования НМГ для предотвращения тромбоза, связанного с ЦВК, у детей (доказательства с низким уровнем достоверности).**

**Дети, нуждающиеся в катетеризации магистральных сосудов, у которых ранее был диагностирован катетер-ассоциированный тромбоз глубоких вен, являются группой риска в связи с высокой вероятностью рецидива, поэтому вторичная профилактика тромбообразования у них абсолютно оправдана.**



## Regular Article

### THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

# Prevention of recurrent thrombotic events in children with central venous catheter-associated venous thrombosis

Helen Havens Clark, Lance Ballester, Hilary Whitworth, Leslie Raffini, and Char Witmer

У детей, которым проводилась медикаментозная профилактика тромботических осложнений, отмечалась относительно низкая вероятность рецидива тромбоза по сравнению с теми, кто не получал антикоагулянтов

# Как поступать при диагностике КАТ?

**Рекомендация 43.** проводить заполнение урокиназы в объеме 1 вещества. Категория

**Рекомендация 44.** Тромб в просвете вены лизировать системным введением антикоагулянтов, под контролем гемостазиограммы. Категория IA.

Для внутрисосудистого тромболиза используются низкомолекулярный антикоагулянт Фраксипарин в дозе по 0,1 мг/кг × 2 раза в сутки подкожно в течение 3–6 мес под контролем гемостазиограммы и УЗИ-контроля тромба.

Использование фибринолитиков rtPA рекомбинантного тканевого активатора плазминогена не рекомен-

**Рекомендация 45.** Тромб в просвете сосуда можно устранить хирургической или ангиографической тромбэктомией, по усмотрению хирурга.



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Thrombosis Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/thromres](http://www.elsevier.com/locate/thromres)



Full Length Article

The journey for adolescents and young adults with chronic conditions transitioning to adult care with successful warfarin management☆



M.E. Bauman <sup>a,c,\*</sup>, S. Kuhle <sup>b,d</sup>, A.A.K. Bruce <sup>a,c</sup>, L. Bolster <sup>c</sup>, M.P. Massicotte <sup>a</sup>

## Дети старшего возраста (риски)

- ожирение,
- инфекция,
- иммобилизация,
- травма,
- хирургическое вмешательство,
- онкологические заболевания



**HHS Public Access**

Author manuscript

*Pediatr Blood C*

Published in final

*Pediatr*

Сочетание малоподвижного образа жизни и растущей популярности электронных игр среди подростков, особенно «экстремальных геймеров», играющих до 48,5 часов в неделю, может представлять чрезмерный риск ВТЭ, особенно в условиях ожирения.

games: the new

cents

M. Warad, MD<sup>1,2</sup>, Amulya A. Nageswara Rao, MD<sup>1</sup>, and

# Факторы риска венозной тромбоэмболии у детей подросткового возраста

- Тяжелая инфекция, септицемия (**33% случаев**) , серповидно-клеточная анемия, травма и антифосфолипидный синдром, дегидратация,
- Оральные контрацептивы.
- Малоподвижный образ жизни и длительная иммобилизация, ожирение.

# Триггеры тромбоза для всего педиатрического контингента

Accepted: 15 February 2018


DOI: 10.1111/pan.13355



**SPECIAL INTEREST ARTICLE**

WILEY **Pediatric Anesthesia**

## **Prevention of perioperative venous thromboembolism in pediatric patients: Guidelines from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APAGBI)**









Judith Morgan<sup>1</sup>  | Matthew Checketts<sup>2</sup> | Amaia Arana<sup>3</sup> | Elizabeth Chalmers<sup>4</sup> | Jamie Maclean<sup>5</sup> | Mark Powis<sup>6</sup> | Neil Morton<sup>7</sup> | On behalf of the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland Guidelines Working Group on Thromboprophylaxis in Children

- дегидратация тяжёлой степени
- необходимость инвазивной искусственной вентиляции лёгких
- вазопрессорная поддержка



ORIGINAL ARTICLE

# Risk of venous thromboembolism in pediatric hospitalized patients undergoing noncardiac surgery: A report from the Children's Hospital-Acquired Thrombosis consortium

Elizabeth T. Stephens DO<sup>1</sup>  | Anh Thy H. Nguyen MSPH<sup>2</sup> | Julie Jaffray MD<sup>3,4</sup>  |  
Brian Branchford MD<sup>5,6</sup>  | Ernest K. Amankwah PhD<sup>7</sup> | Neil A. Goldenberg MD, PhD<sup>8</sup>  |  
E. Vincent S. Faustino MD<sup>9</sup>  | Neil A. Zakai MD, MSc<sup>10</sup>  | Amy Stillings BS, CCRP<sup>3</sup>  |  
Emily Krava MPH, CPH, CCRP<sup>3</sup> | Guy Young MD<sup>3,11</sup>  | John H. Fargo DO<sup>12,13</sup>

Хирургическое вмешательство является фактором риска венозной тромбоэмболии у госпитализированных детей. У детей, перенесших некардиохирургические вмешательства, наблюдался рост госпитальной венозной тромбоэмболии.

**Риск был самым высоким у пациентов с центральным венозным катетером, пребыванием в отделении интенсивной терапии или госпитализацией за 1 месяц до этого.**

# Venous thromboembolism in children undergoing surgery: incidence, risk factors and related adverse events

Elbert Johann Mets,<sup>1</sup> Ryan Patrick McLynn,<sup>1,2</sup> Jonathan Newman Grauer <sup>1</sup>

- 361 384 пациентов в настоящем исследовании частота ВТЭ составила 0,10%.
- По сравнению с пациентами в возрасте 11–15 лет, настоящее исследование выявило значительно повышенный риск ВТЭ среди пациентов в возрасте 16–18 лет (OR=1,892,  $p<0,001$ ), у детей в возрасте 6–10 лет риск ниже (OR=0,625,  $p=0,024$ ).
- Нейрохирургия, отоларингология и урология имеют более низкие шансы ВТЭ по сравнению с общей хирургией.
- Кардиоторакальную хирургию - более высокий риск ВТЭ по сравнению с пациентами, перенесшими общую хирургию.
- 0- Более длительные госпитализации увеличивают частоту ВТЭ

## GUIDELINES

### Prophylaxis against venous thromboembolism in pediatric trauma: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma and the Pediatric Trauma Society

Arash Mahajerin, MD, MSCr, John K. Petty, MD, Sheila J. Hanson, MD, MS,  
A. Jill Thompson, PharmD, Sarah H. O'Brien, MD, Christian J. Streck, MD,  
Toni M. Petrillo, MD, and E. Vincent S. Faustino, MD, MHS, Orange, California

## ШКАЛА ISS-RTS-TRISS

(Injury Severity Score – Revised Trauma Score –  
Trauma Injury Severity Score)

ШКАЛА ISS (МАКСИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ – 75)

Анатомический сегмент	Распределение по баллам:
Голова и шея	6 – максимальный (несовместимые с жизнью повреждения)
Лицо	5 – критический (благоприятный исход сомнителен)
Грудь	4 – тяжёлый (угрожающие жизни повреждения)
Живот и органы малого таза	4 – тяжёлый (угрожающие жизни повреждения)
Пояс нижних конечностей и тазовое кольцо	3 – серьёзный (нет угрозы для жизни)
Пояс нижних конечностей	2 – умеренный
	1 – незначительный
	0 нет повреждений.

Профилактика тромбозов показана при травматических повреждениях у пациентов **постпубертатного возраста** с оценкой тяжести травмы по шкале **Injury Severity Scale > 25 баллов** **при условии низкой вероятности кровотечения**

Факторы риска:

**длительность операции более 120 минут,**  
**осложнённое или повторное хирургическое вмешательство**

HOSTED BY

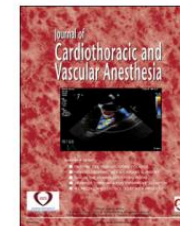


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

**ScienceDirect**

journal homepage: [www.jcvaonline.com](http://www.jcvaonline.com)



Original Article

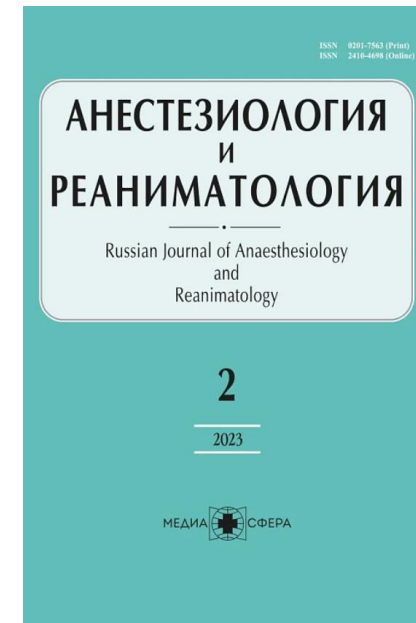
## Relationship Between Transfusion of Blood Products and the Incidence of Thrombotic Complications in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery

David Faraoni, MD, PhD, FCCP<sup>\*,1</sup>, Sirisha Emani, PhD<sup>†</sup>,  
Erin Halpin, MSN, RN<sup>‡</sup>, Rachel Bernier, MPH<sup>‡</sup>,  
Sitaram Emani, MD<sup>†</sup>, James A. DiNardo, MD, FAAP<sup>‡</sup>,  
Juan C. Ibla, MD<sup>‡</sup>

**Существенным фактором риска являются многочисленные трансфузии препаратов крови у детей, нуждающихся в массивных хирургических вмешательствах**

# Длительное парентеральное питание

- Промывание катетера методом пульсирующего введения раствора и закрывание клипсы катетера «на потоке» (в момент «постановки замка» при повышенном давлении в катетере), что снижает частоту тромботической окклюзии катетера.
- Рутинное применение «замков» с тауролидином, особенно у детей с синдромом короткой кишки.
- Периодическое (1 раз в 1-2 недели) использование растворов тромболитиков (урокиназа, альтеплаза) снижает частоту тромботических осложнений и рекомендуется для рутинного использования.
- При отсутствии инфузии при интермиттирующем режиме парентерального питания для промывания катетера следует использовать гепарин 10 ЕД/мл







Цыганков А.Е., Александрович Ю.С.,  
Лекманов А.У., Афуков И.И.,  
Горохов Д.В., Костомарова Е.А.  
Профилактика тромботических  
осложнений у детей в критическом  
состоянии. Анестезиология  
и реаниматология. 2023;(2):84-92.

*Original Communication*



## Secondary Anticoagulation Prophylaxis for Catheter-Related Thrombosis in Pediatric Intestinal Failure: Comparison of Short- Vs Long-Term Treatment Protocols

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition  
Volume 00 Number 0  
XXXX 2020 1–9  
© 2020 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition  
DOI: 10.1002/jpen.2055  
wileyonlinelibrary.com  
**WILEY**

Melanie Lissa Schmidt, MD<sup>1,2,3</sup> ; Danielle Wendel, MD<sup>4</sup> ;  
Simon Peter Horslen, MB, ChB<sup>4</sup> ; Erin Richardson Lane, MD<sup>4</sup>;  
Leonardo Rodrigues Brandão, MD, MSc<sup>5</sup> ; Emily Gottschalk, BScH<sup>1,2</sup>;  
Christina Belza, BScN, ACNP<sup>2</sup>; Glenda Courtney-Martin, MSc, PhD<sup>2</sup> ;  
Paul William Wales, MD, MSc<sup>2,6</sup>; and Yaron Avitzur, MD<sup>1,2</sup> 

Длительная вторичная антикоагулянтная профилактика НМГ снижает частоту вторичных тромбозов и должна рассматриваться у детей, которым требуется ПП в течение длительного периода времени.



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Journal of Pediatric Surgery

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jped surg](http://www.elsevier.com/locate/jped surg)



### The survival benefit of low molecular weight heparin over unfractionated heparin in pediatric trauma patients☆

Muhammad Khurram, Samer Asmar, Marion Henry, Michael Ditillo, Mohamad Chehab, Andrew Tang, Letitia Bible, Lynn Gries, Bellal Joseph \*

Низкомолекулярные гепарины могут быть более эффективными для снижения риска тромботических осложнений по сравнению с нефракционированным гепарином при политравме, как у взрослых, так и у детей.

## **2010 NBR BEST PAPER—PHYSICIAN**

# **Venous Thromboembolism in Thermally Injured Patients: Analysis of the National Burn Repository**

Christopher John Pannucci, MD, MS,\* Nicholas H. Osborne, MD, MS,† Wendy L. Wahl, MD†

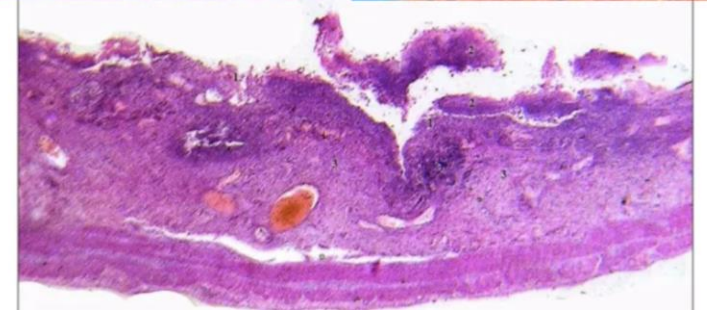
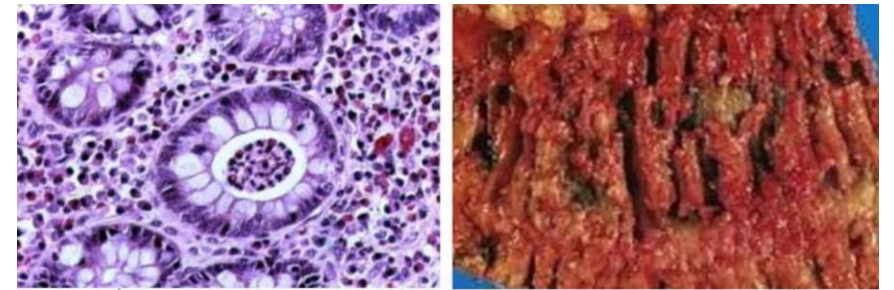
## **ОЖОГИ**

- Чем больше площадь поражения, тем выше риски (более 20%)
- Наличие ЦВК
- Ожирение



## The Incidence and Characteristics of Venous Thromboembolisms in Paediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Prospective International Cohort Study Based on the PIBD-SETQuality Safety Registry

Martine A. Aardoom,<sup>a,\*</sup> Renz C. W. Klomberg,<sup>a,\*</sup> Polychronis Kemos,<sup>b</sup> Frank M. Ruemmele<sup>c</sup>; the PIBD-VTE Group; C. H. (Heleen) van Ommen,<sup>d</sup> Lissy de Ridder,<sup>a,†</sup> Nicholas M. Croft<sup>b,†</sup>; on Behalf of the PIBD-SETQuality Consortium



ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ



# CHEST

## Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

### **Antithrombotic Therapy in Neonates and Children**

**Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,  
9th ed: American College of Chest Physicians  
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

*Paul Monagle, MBBS, MD, FCCP; Anthony K. C. Chan, MBBS;  
Neil A. Goldenberg, MD, PhD; Rebecca N. Ichord, MD;  
Janna M. Journeycake, MD, MSCS; Ulrike Nowak-Göttl, MD; and Sara K. Vesely, PhD*



Болезнь Кавасаки

Received: 25 May 2021 | Revised: 21 July 2021 | Accepted: 22 July 2021

DOI: 10.1002/ppul.25604

ORIGINAL ARTICLE: OTHER



## Comparison of septic and nonseptic pulmonary embolism in children

Dvir Gatt MD<sup>1,2,4</sup>  | Shalom Ben-Shimol MD<sup>3,4</sup> | Guy Hazan MD<sup>2,4</sup> |  
Inbal Golan Tripto MD<sup>1,2,4</sup> | Aviv Goldbart MD<sup>1,2,4</sup>  | Micha Aviram MD<sup>1,2,4</sup>

# Сепсис

- Повреждение эндотелиоцитов
- Воспалительный ответ способствует активации свертывания крови через экспрессию тканевого фактора
- воспалительная реакция подавляет антикоагулянтный путь и ингибирует систему фибринолиза

Received: 23 January 2021

Revised: 4 March 2021

Accepted: 22 March 2021

DOI: 10.1002/pbc.29049

## HOW I APPROACH

Pediatric  
Blood &  
Cancer



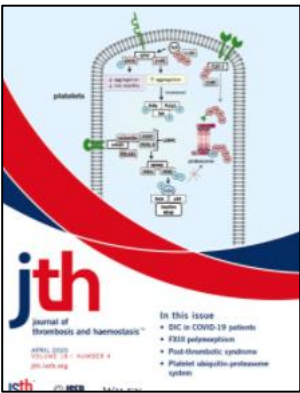
aspho  
The American Society of  
Pediatric Hematology/Oncology

WILEY

# How we approach thrombosis risk in children with COVID-19 infection and MIS-C

Anjali A. Sharathkumar<sup>1</sup>  | E. Vincent S. Faustino<sup>2</sup> | Clifford M. Takemoto<sup>3</sup>

Covid-19



# Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease

2019 patients with coagulopathy

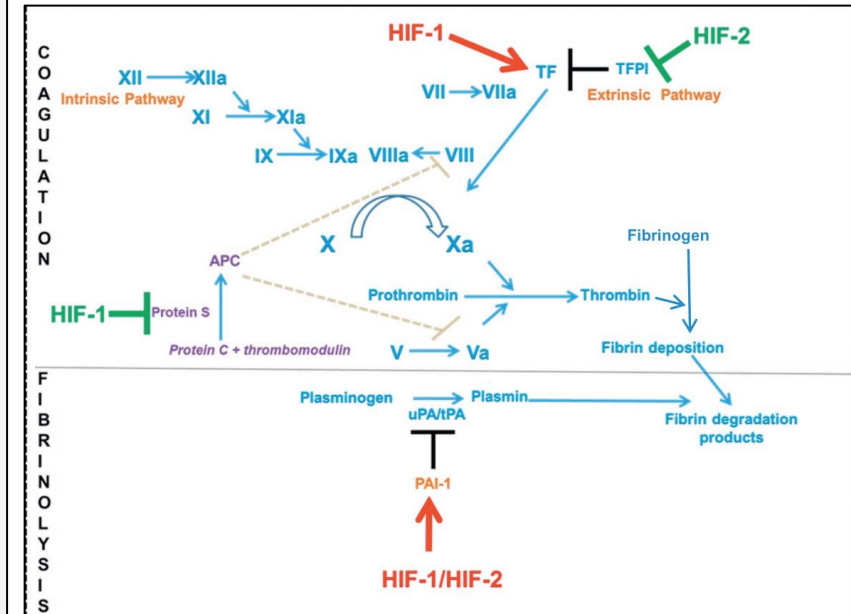
Ning Tang<sup>1</sup>, Huan Bai<sup>1</sup>, Xing Chen<sup>1</sup>, Jiale Gong<sup>1</sup>, Dengiu Li<sup>2</sup>, Zivong Sun<sup>1\*</sup>



2020 Mar 27]. J 2020;10.1111/jth.14817.  
doi:10.1111/jth.14817



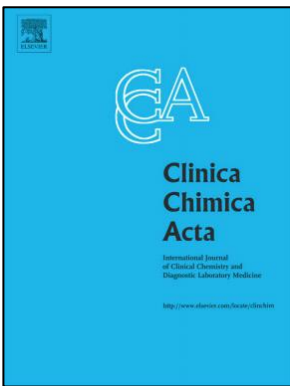
- **Дисфункция эндотелиальных клеток**, вызванная инфекцией, приводит к избыточному **образованию тромбина и прекращению фибринолиза**, что указывает на состояние гиперкоагуляции у пациента с COVID-19.
- **Гипоксия стимулирует тромбоз** не только за счет увеличения вязкости крови, но и путем передачи сигналов индуцируемым гипоксией транскрипционным факторам (HIFs)
- **Подтверждение гиперкоагуляции: окклюзия и формирование микротромбов в легочных сосудах малого диаметра** при диссекции лёгкого у погибшего пациента с COVID-19



Review Article

The stimulation of thrombosis by hypoxia

Neha Gupta<sup>a</sup>, You-Yang Zhao<sup>b,c,d,e,f</sup>, Colin E. Evans<sup>b,c,\*</sup>



**Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)**

**infections: a meta-analysis**

Giuseppe Lippi<sup>1</sup>, Mario Plebani<sup>2†</sup>, Brandon Michael Henry<sup>3†</sup>

*Clin Chim Acta.*  
2020;506:145–148.  
doi:10.1016/j.cca.2020.03.022

- **Тромбоцитопения** коррелирует с **тяжестью заболевания** и частотой развития **полиорганной дисфункции**
- Сочетание **вирусной инфекции и ИВЛ** приводит к повреждению эндотелия, активации и агрегации тромбоцитов и тромбозу в легочной ткани, что приводит к значительному потреблению тромбоцитов
- Легкие – место высвобождения тромбоцитов. С **нарушением в капиллярном легочном кровотоке** связано **снижение продукции тромбоцитов**.
- **Коронавирусы** могут непосредственно инфицировать костный мозг, что приводит к **аномальному гемопоэзу** или запускает **аутоиммунный ответ** против клеток крови

# Маркёры коагуляции характерные для COVID--19

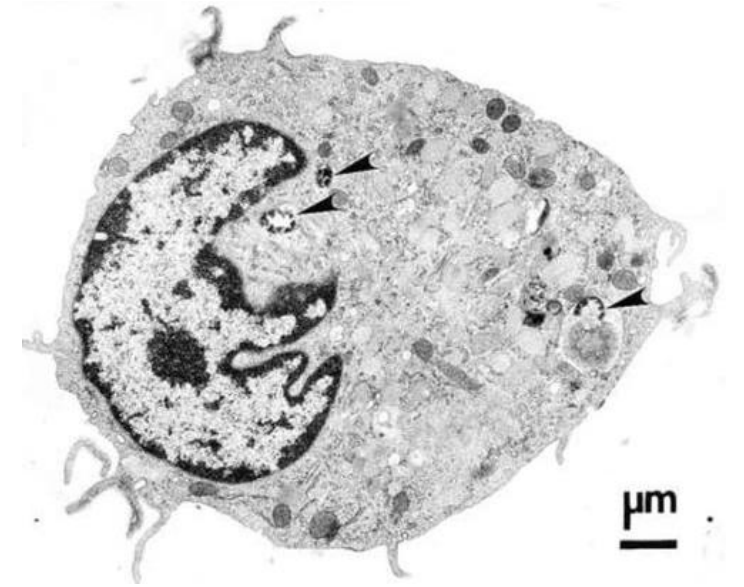
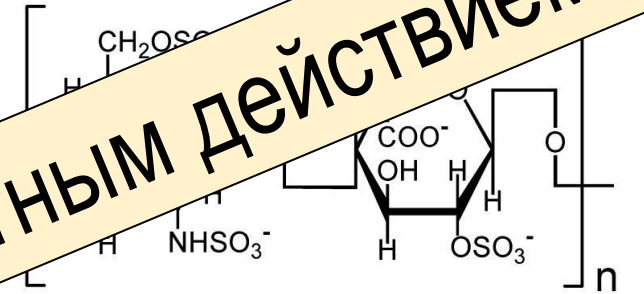
- **Рост D – димера** (учетом этого, следует рассмотреть госпитализацию пациентов с заметным повышением уровня D-димера (которое можно условно определить как трех-четырёхкратное увеличение) даже при отсутствии других симптомов тяжести заболевания в связи с ясным указанием на повышенное образование тромбина).
- **Повышение фибриногена и его последующее снижение (10 – 14 день)**
- **Умеренная тромбоцитопения**
- **Корреляция с маркерами воспаления (СРБ)**

# Медикаментозная профилактика тромбозов



# Гепарин

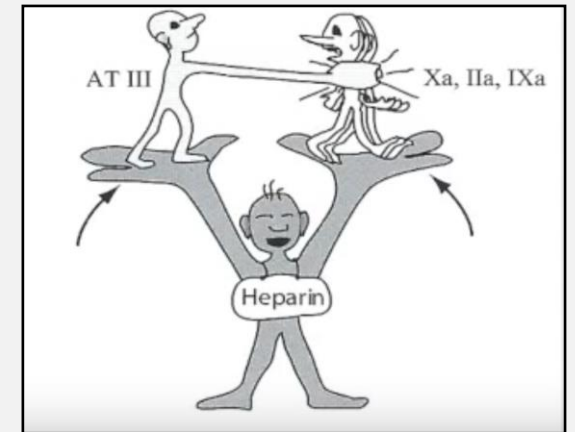
- Гепарин – гликозаминогликан, представляет собой смесь полисахаридных цепей с молекулярной массой от 4500 до 40000 Да.
- Входит в состав соединительной ткани, содержится в печени, кишечнике, легких, мышцах, стенке артерий.
- Синтезируется, накапливается и секретируется в клетках
- Увеличивает проницаемость сосудов
- Подавляет образование тромбов
- Способен ингибировать агрегацию тромбоцитов



**Не обладает собственной антикоагулянтным действием**

# Гепарин

- Сульфатированный углеводород. Производится из бычьих легких
- Различный молекулярный вес Активен *in vitro* и *in vivo*
- Назначение – парентерально. Не вводить в/м! Только в/в или п/к
- Время полужизни 1-5 час
- Мониторинг **АЧТВ**
- Неблагоприятные эффекты – **геморрагии**
- **Антидот – протамин сульфат (1 мг нейтрализует 100 мг гепарина)**



# Гепарин-резистентность

- **Дефицит АТ III** (врожденный дефицит; заболевание печени; повышение потребления ДВС-синдром; экстракорпоральные методы лечения)
- **Повышенный** уровень **фибриногена**
- Повышение количества **гепарин-связывающих белков**
- **Повышение клиренс гепарина**

Диагноз гепарин-резистентность - если пациенту, для достижения значений терапевтического диапазона (1,5 - 2 раза выше N) требуются высокие дозы гепарина (более 350000 ЕД/сутки).

# Гепарин-резистентность, связанная с АТ III

- При длительном применении гепарина увеличивается потребление антитромбина III
- Снижается концентрация антитромбина III в крови и эффективность проводимой терапии
- АТ III **80 - 120%** - N
- АТ III **50 - 60%** - заместительная терапия
- АТ III **меньше 40%** - витальные нарушения

# Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (частота ГИТ-2 составляет 1-5%)

- Ранняя - (2-4 сутки) - не связана с образованием АТ; не вызывает клинически значимых осложнений. Число тромбоцитов снижается в течение первых 2 суток гепаринотерапии, после чего нормализуется, несмотря на продолжение введения гепарина
- Поздняя - (5-12 сутки) характеризуется снижением числа тромбоцитов **на 50%** и более. Связана с образованием АТ к комплексу гепарин –ТФ-4. Эти АТ связываются с тромбоцитарными R<sub>c</sub> рецепторами, после чего макрофаги начинают удалять эти тромбоциты из кровеносного русла
- образование антител против комплекса гепарин-тромбоцитарный фактор 4
- возникновение тромбоза
- Немедленная отмена гепарина и назначение лепирудина, аргатробана или фондапаринукса. **Варфарин** у больных с ГИТ-2 может способствовать прогрессированию тромбоза, а у некоторых пациентов – вызвать варфарин-индуцированные некрозы кожи.

# Применение нефракционированного гепарина при тромботических осложнениях

<b>АПТВ, с / APTV, s</b>	<b>Болюс, МЕ/кг / Bolus, IU/kg</b>	<b>Прекращение введения, мин / <u>Discontinuation,</u> <u>min</u></b>	<b>Изменение дозы, % / <u>Dose</u> <u>change, %</u></b>	<b>Повторное измерение АПТВ, ч / <u>Repeated</u> <u>measurement of</u> <u>APTV, h</u></b>
< 50	50	0	+ 10	4
50 – 59	0	0	+ 10	4
60 – 85	0	0	0	<u>In 24 hours</u>
86 – 95	0	0	10	4
95 – 120	0	30	10	4
> 120	0	60	15	4

# Антитромбин III: биологические и физиологические свойства



- **Антитромбин III** — плазменный белок, способствующий поддержанию крови в жидком состоянии, то есть антитромбин III – это естественный/природный антикоагулянт<sup>1</sup>
- Обеспечивает 80% всей антикоагулянтной активности крови<sup>2</sup>
- Синтезируется преимущественно в эндотелии кровеносных сосудов и клетках печени<sup>1</sup>
- Активность антитромбина у взрослых в норме варьирует в диапазоне 80-120 %<sup>3</sup>
- Помимо антикоагулянтного, оказывает также противовоспалительное действие путем снижения высвобождения воспалительных и прокоагулянтных медиаторов, повышения высвобождения антикоагулянтных простагландинов (простагландин - PGI)<sup>4</sup>

1. Abildgaard U. Amer. J. Hematol. 1984;16(1): 77-79.

2. Ю. А. Морозов. Тромбоз, гемостаз и реология, № 4 (52), декабрь 2012 г., с. 28-32

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Антитромбин III человеческий. Регистрационный номер: П N016179/01

4. Г.М. Галстян, Н.А. Шутова, Анестезиология и реаниматология №6, 2007

# Показания к назначению антитромбина III

- Активность антитромбина III менее 30% у новорождённых
- Активность антитромбина III менее 50% у детей с 1 месяца
- Активность антитромбина III не известна или менее 50% при терапии артериальных тромбозов, тромбоза основного ствола воротной вены, синдрома верхней полой вены, тромбоза венозных синусов, окклюзии нижней полой вены, почечных вен, при других угрожающих тромбозах
- Недостаточная клиническая и лабораторная эффективность терапии гепаринами
- Клиническая картина фульминантной пурпуры (если причина не выявлена или не связана с изолированным дефицитом протеинов S или C)

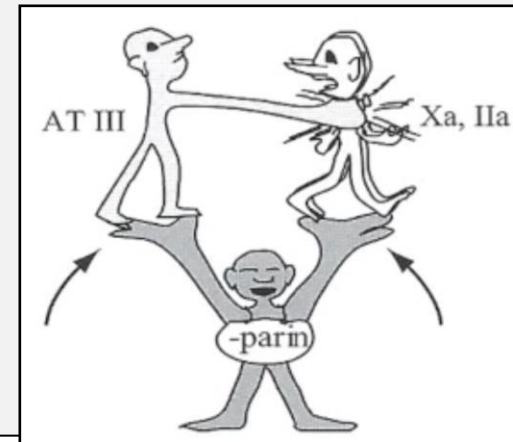


# Необходима доза антитромбина III рассчитывается по формуле:

- **Желаемая активность АТ-III – Активность АТ-III у пациента x Вес / 1,4**
- При отсутствии данных об активности антитромбина-III его следует вводить в дозе 50-100 МЕ/кг под контролем АПТВ или анти-Ха-активности

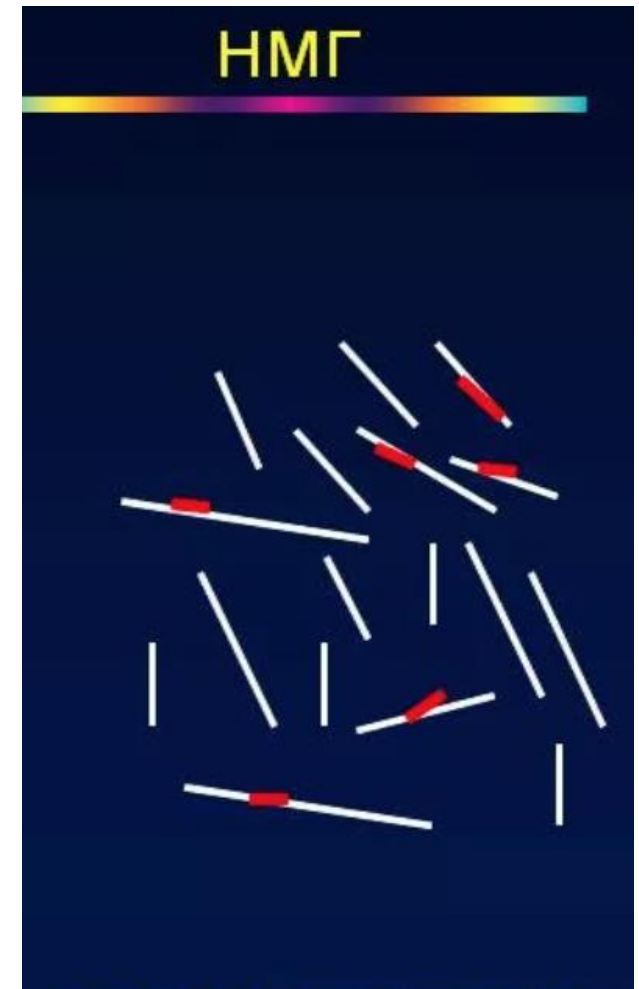
# Низкомолекулярные гепарины

- Альтернатива гепарина
- Метаболизм - печень
- Элиминация - почки
- Так же действуют через АТ III, в несколько раз сильнее угнетают фактор X, чем тромбин



# Низкомолекулярные гепарины:

- Получают путем химической или ферментативной переработки гепарина.
- Молекулярная масса НМГ – 4000-5000 Да.



препарат	торговое название	Ха	Тромбин	возрастные ограничения
эноксапарин натрия	клексан	3,6	1	до 18 лет
надропарин кальция	фраксипарин	3,8	1	С осторожностью
дельтепарин	фрагмин	1,9-3,2	1	С осторожностью

Терапия под контролем анти-Ха активности крови  
антидод - протамин сульфат

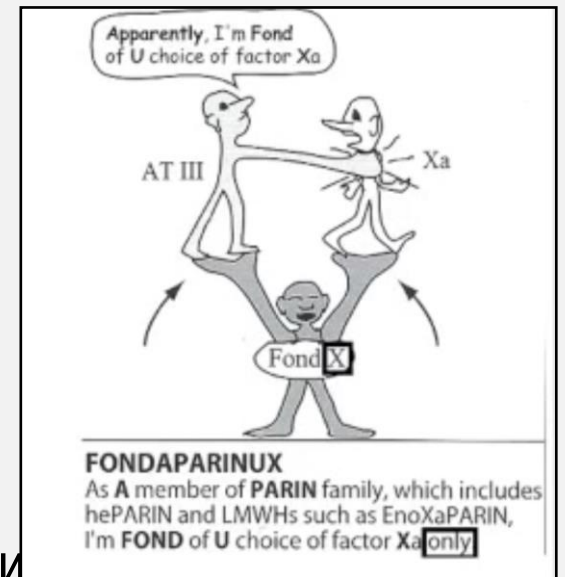
Из инструкции препаратов

# Преимущества НМГ по сравнению с НФГ:

- Более **высокая биодоступность** при подкожном введении (90% против 30% для НФГ).
- Более **предсказуемый терапевтический эффект**.
- Более **длительный период полураспада при подкожном введении** (6 против 1,5 часов).
- Менее выраженное связывание с рецепторами мембраны тромбоцитов и тромбоцитарным фактором 4.

# Фондапаринукс

- Связывается с АТ III
- Еще в большей степени инактивирует X-фактор
- и игибирует тромбин.
- Не влияет на агрегацию тромбоцитов
- Опасность кровотечений меньше
- Используется у больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией
- Элиминация - почки
- Специфического антидота - нет

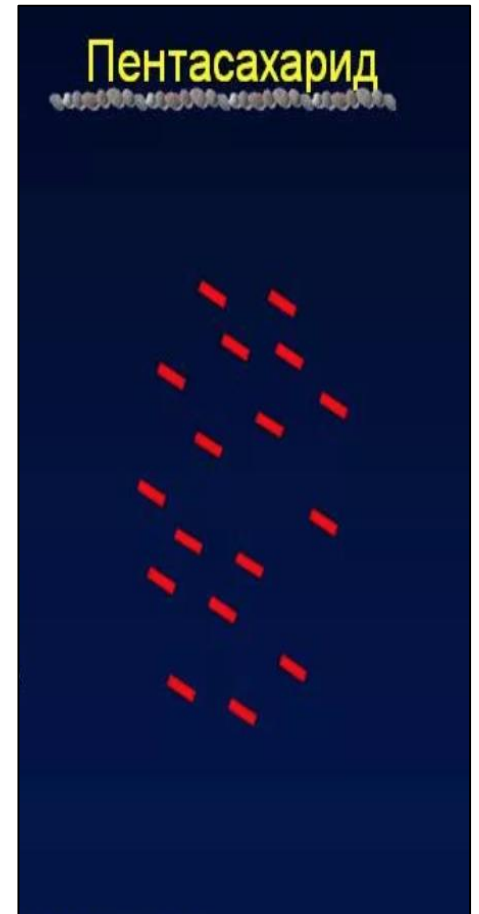
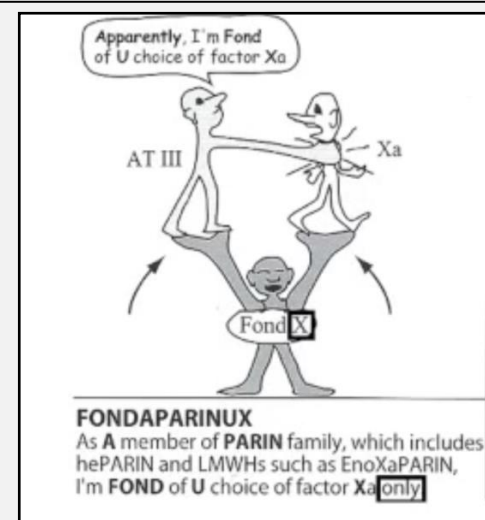


# Фондапаринукс

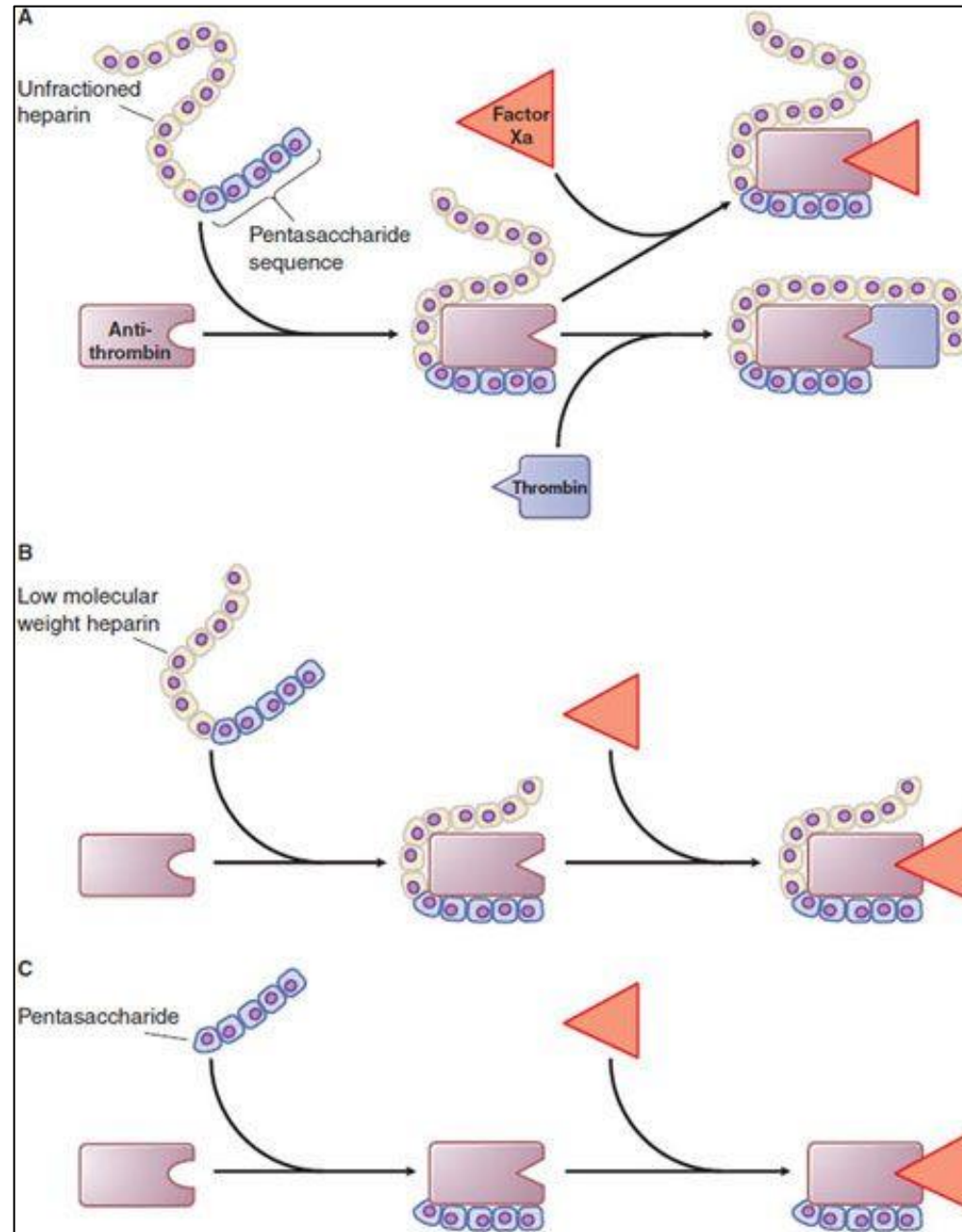
- Прямой синтетический пентасахарид, не содержащий никаких животных компонентов.
- Хорошо предсказуемый и воспроизводимый эффект.
- Линейная дозозависимая кинетика.
- Время полураспада – 15-20 часов.
- 100% биодоступность при подкожном введении.
- **Не вызывает изменений АЧТВ** (контроль эффективности- определение динамики тромбин-антитромбинового комплекса и комплекса фрагментов протромбина 1+2).

# Фондапаринукс

- Связывается с АТ III
- Еще в большей степени инактивирует X-фактор и ингибирует тромбин.
- Не влияет на агрегацию тромбоцитов
- Опасность кровотечений меньше
- Используется у больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией
- Элиминация - почки
- Специфического антидота - нет







# Дозы низкомолекулярных гепаринов у детей

Показания для назначения / Indications for assignment		Доза / Dose
<b>Ревипарин натрия («Кливарин») / Reviparin sodium («Clivarin»)</b>		
Стартовое лечение / Start-up treatment	Вес $< 5$ кг / Weight $< 5$ kg	150 МЕ/кг x 2 раза в сутки / 150 IU/kg x 2 times a day
	Вес тела $> 5$ кг / Weight $> 5$ kg	100 МЕ/кг x 2 раза в сутки / 100 IU/kg x 2 times a day
Стартовая профилактика / Starter prophylaxis	Вес $< 5$ кг / Weight $< 5$ kg	50 МЕ/кг x 2 раза в сутки / 50 IU/kg x 2 times a day
	Вес тела $> 5$ кг / Weight $> 5$ kg	30 МЕ/кг x 2 раза в сутки / 30 IU/kg x 2 times a day

# Дозы низкомолекулярных гепаринов у детей

<b><u>Дальтепарин натрия («Фрагмин») / Dalteparin sodium («Fragmin»)</u></b>	
Стартовое лечение / Start-up treatment	129 ± 43 МЕ/кг x 1 раз в сутки / 129 ± 43 IU/kg x 1 times a day
Стартовая профилактика / Starter prophylaxis	92 ± 52 МЕ/кг x 1 раз в сутки / 92 ± 52 IU/kg x 1 times a day

# Дозы низкомолекулярных гепаринов у детей

<b>Эноксапарин натрия («Клексан», «Гемапаксан») / Enoxaparin sodium («Слехан», «Нетарахан»)</b>		
Стартовое лечение / Start-up treatment	Возраст < 2 мес / Age < 2 mo	1,5 мг/кг x 2 раза в сутки / 1,5 mg/kg x 2 times a day
	Возраст > 2 мес / / Age > 2 mo	1,0 мг/кг x 2 раза в сутки / 1,0 mg/kg x 2 times a day
Стартовая профилактика / Starter prophylaxis	Возраст < 2 мес / Age < 2 mo	0,75 мг/кг x 2 раза в сутки / 0,75 mg/kg x 2 times a day
	Возраст > 2 мес / / Age > 2 mo	0,5 мг/кг x 2 раза в сутки / 0,5 mg/kg x 2 times a day

# Дозы низкомолекулярных гепаринов у детей

- лечебная доза надропарина составляет 85 МЕ/кг каждые двенадцать часов, в дальнейшем ее можно увеличить до 150-180 МЕ/кг два раза в сутки.

- После введения первых двух-трех доз низкомолекулярного гепарина оценивается уровень анти-Ха-активности, на основании чего принимается решение о необходимости коррекции терапии

# Коррекция дозы низкомолекулярных гепаринов у детей в зависимости от уровня анти-Ха-активности

Уровень анти-Ха-активности / Level of anti-Ха activity	Изменение дозы, % / Dose change, %	Повторное измерение анти-Ха-активности / Repeated measurement of anti-Ха activity
< 0,35	+ 25	24 ч
0,35 – 0,49	+ 10	24 ч
0,5 – 1,0	0	Еженедельно
1,1 – 1,5	20	24 ч
1,6 – 2,0	30	24 ч
> 2,0	Повторное введение только при Ха < 0,5: – 40% / Repeat administration only at Ха < 0,5. 40%	24 ч

Благодарю за внимание!