

ТРОМБОЗЫ У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

**Н.Ю. Отто¹, Г.Р. Сагитова¹, М.Я. Ледяев², Р.В. Гарянин¹,
Е.М. Ищенко¹, М.В. Штепо¹, В.А. Шутьдайс³**

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;

³ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 4», Астрахань

Приходится констатировать, что «взрослые» заболевания все чаще встречаются у детей. В статье коллектив авторов описывает клинические случаи тромбозов у детей: сложности верификации диагноза, обоснования терапии, тактику действия врача.

Ключевые слова: дети, тромбозы, проявления, лечение.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-182-184

THROMBOSIS IN CHILDREN (CLINICAL CASES)

**N.Yu. Otto¹, G.R. Sagitova¹, M.Ya. Ledyayev², R.V. Garyanin¹,
E.M. Ishchenko¹, M.V. Shtepo¹, V.A. Shuldits³**

¹FSBEI HE «Astrakhan State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation;

²FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation;

³SBIH AR «Children's city polyclinic № 4», Astrakhan

We have to state that «adult» diseases are increasingly common in children. In the article, the team of authors describes the clinical cases of thrombosis in children: the difficulties of verifying the diagnosis, justifying the therapy, and the tactics of the doctor's action.

Key words: children, thrombosis, manifestations, treatment.

Большинство педиатров могут признаться, что слово «тромбоз», как и слова «инфаркт» и «инсульт» трудно ассоциируются с детским возрастом. Частота тромбозов среди детей не превышает 1–5 случаев на 100000 детской популяции в год. Существует два пика: период новорожденности и подростковый возраст. Частота тромбозов у детей первых 6 месяцев жизни 5:100000 новорожденных [1, 2]. Частота венозных тромбозов у детей после года 0,7–1,9:100000 в год; из них до 30 % бессимптомных [1]. В 95 % случаев причины тромбозов: вторичные окклюзии на фоне злокачественных новообразований, травм, операций, врожденных заболеваний сердца и системной красной волчанки.

В возрасте старше 3 месяцев чаще встречаются венозные тромбозы. Соотношение венозных и артериальных тромбозов составляет 2:1. Среди венозных тромбозов преобладает тромбоз, ассоциированный центральным венозным катетером (ЦВК), что связано с угрозой катетер-ассоциированного сепсиса [2, 3]. С артериальными тромбозами чаще ассоциируется присутствие в крови антител к фосфолипидам. Наследственная предрасположенность к тромбозам у детей стала активно изучаться последние 20 лет, благодаря молекулярной генетике. В настоящее время известно более 40 точечных мутаций в генах-кандидатах тромбофилии.

Доказано, что риск тромбозов у детей увеличивается при дефиците естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С, протеина S), при резистентности к активированному протеину С – «мутации Лейдена» (FV-Leiden), при мутациях FIIIG20210A (гиперпротромбинемии), MTHFR C677T (гипергомоцистеинемии), при повышении концентрации липопротеина, наличии положительной пробы на волчаночный антикоагулянт, повышении титра антифосфолипидных антител – анти-бета2-гликопротеин1 IgG и антикардиолипидных антител IgG (группа доказательств А) [2–4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить роль различных маркеров при верификации тромбозов у детей, а также сформулировать обоснования врачебной тактики и терапии.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приведены клинические случаи из архива авторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пример № 1. Юноша, 16 лет, впервые обратился в августе 2017 г. с жалобами на резкие боли и отеки в поясничной области и нижних конечностях, которые развились в течение трех дней,

Таблица 1

Результаты генетического исследования маркеров тромбофилии

Исследование	Результат
F13A1: Val134Leu (Val35Leu)	Val/Val
F2:G20210A	G/G
F5:Factor V Leiden (G1691A; Arq506Gln)	G/G
A7:10976 G > A (Arq 353Gln)	G/A
FGB: G-455A (G-467A)	G/A
ITGA2: C807T	G/T
ITGB3: P1A1/P1A2 (Leu33Pro;T1565C; HPA-1b)	Leu/Pro
SERPINT1: 4G/5G (PAI-1 4G5G; Ins/del G)	5G/4G

лихорадку, одышку, резкую слабость. Проведена КТ-ангиография нижней полой вены: глубокие вены нижних конечностей до уровня колен тотально обтурированы тромбомассами, нижняя полая вена ниже впадения почечных вен не визуализируется. Компьютерная томография органов грудной клетки (ОГК): признаки ТЭЛА.

Клинический диагноз основной: тромбоз глубоких вен бедра обеих конечностей, нижней полой вены, тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА). Сопутствующий: подозрение на гематогенную тромбофилию (повышение активности VIII фактора свертывания и PAI-1-полиморфизм в гетерозиготном состоянии).

В октябре 2017 г. на фоне приема варфарина вновь состояние ухудшилось: появились боли и отеки в области правой голени, подъем температуры тела до 38,5–39 °С. Международное нормализованное отношение (МНО) 1,49. Диагноз: тромбоз вен правой голени. Доза варфарина была увеличена до 5 мг/сут. с положительной динамикой. МНО 1,92–2,2 (контроль 1 раз в неделю). На фоне варфарина единичные эпизоды носовых кровотечений, купируются самостоятельно в течение нескольких минут. Пациенту исключены системная красная волчанка, ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром.

В январе 2018 г. выявлены протромботические полиморфизмы: F5Leiden, F2G20210A не обнаружены, PAI-1-полиморфизм в гетерозиготном состоянии.

Итак, у пациента был неспровоцированный массивный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и нижней полой вены, осложнившийся ТЭЛА, с рецидивом тромбоза на фоне терапии варфарином. Из исследования факторов риска тромбозов было выявлено повышение активности VIII фактора свертывания, выявлен PAI-1-полиморфизм в гетерозиготном состоянии, то есть потенциальный маркер тромбофилии (уровень доказательности – группа В).

Пример № 2. Мальчик, 10 лет. Клинический диагноз основной: аллергический васкулит, кожно-суставной и абдоминальный синдромы, подострое (непрерывно рецидивирующее) течение. Сопутствующий: подозрение на гематогенную тромбофилию [полиморфизм генов A7:10976 G > A (Arq 353Gln), FGB: G-455A (G-467A), ITGA2: C807T, ITGB3: P1A1/P1A2 (Leu33Pro;T1565C; HPA-1b), SERPINT1: 4G/5G (Pal1 4G5G; Ins/del G) в гетерозиготном состоянии].

Генетическое исследование маркеров тромбофилии представлено в табл. 1.

Выявлены: полиморфизм генов A7:10976 G > A (Arq 353Gln), FGB: G-455A (G-467A), ITGA2: C807T, ITGB3: P1A1/P1A2 (Leu33Pro;T1565C; HPA-1b), SERPINT1: 4G/5G (Pal1 4G5G; Ins/del G) в гетерозиготном состоянии, участвующие в формировании предрасположенности к различным распространенным патологиям свертывающей системы крови и сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, у ребенка наблюдается сочетание сосудистой (приобретенной) тромбофилии, лежащей в основе патогенеза аллергического васкулита, и гематогенной (врожденной) формы. Это, возможно, и повлияло на торпидный, рецидивирующий характер течения заболевания.

Пример № 3. Девочка, 5 лет. Диагноз: хронический миокардит. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Кардиофиброз, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2А ст. I ФК по Ross. Сопутствующий диагноз: наследственная тромбофилия (гомозигота MTRR, гетерозигота ITGB 1, гетерозигота MTHFR).

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (RT-PCR) проведено молекулярно-генетическое обследование на предрасположенность к тромбозам (табл. 2).

Таблица 2

Генетическое исследование маркеров тромбофилии

Ген	Название гена	Полиморфный маркер	Результат	Примечание
FV	Фактор коагуляции V (фактор Лейдена)	G1691A	G/G	Норма
FII	Фактор коагуляции II (протромбин)	G20210A	G/G	Норма
ITGB3	Субъединица IIIa интегрин тромбозитов α IIb β 3	Leu33Pro	Leu/Pro	Гетерозигота
PLAN H1	Ингибитор активатора плазминогена типа 1	5G(-75)4G	5G/5G	Норма
FGB	Фибриноген В	G(-455)A	G/G	Норма
MTHFR	Редуктаза 5,10-метилентетрагидрофолата	C677T	C/T	Гетерозигота
MTRR	Редуктаза синтеза метионина	A66G	G/G	Гомозигота
MTR	Метионин синтеза	A2756G	A/A	Норма

Таким образом, выявлены генетические факторы, которые могут приводить к снижению фибринолитической активности крови: гомозигота MTRR (метионин синтетаза) A/A, гетерозигота ITGB 1 (субъединица IIIa интегрин тромбоцитов) Leo-Pro, гетерозигота MTHFR (редуктаза 5,10-метилентетрагидрофолат) C/T.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все дети с тромбозами, независимо от их происхождения, должны обследоваться на носительство основных маркеров тромбофилии (из группы А). В педиатрии выявление маркеров тромбофилии при отсутствии тромбозов в анамнезе не является показанием к лечению или профилактике, однако, если у ребенка с тромбозом выявлены протромботические полиморфизмы, вопрос о вторичной профилактике должен решаться избирательно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жарков П.А. Влияние носительства протромботических полиморфизмов на риск развития тромбозов у детей: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 148 с.
2. Клинические рекомендации. Детская гематология / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуквской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с.: ил.

3. Пименова Н.Р., Сагитова Г.Р. Значение интерлейкина-8 у новорожденных с острой дыхательной недостаточностью // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 5. – С. 16–18.

4. Nowak-Gottl U., Junker R., Kreuz W., et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors // Blood. – 2001. – Vol. 97. – P. 858–862.

REFERENCES

1. Zharkov P. A. Vliyaniye nositel'stva protromboticheskix polimorfizmov na risk razvitiya trombozov u detej: dis. ... kand. med. Nauk [The effect of carrying prothrombotic polymorphisms on the risk of developing thrombosis in children: dis. ... kand. med. sci.]. Moscow, 2013. 148 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Klinicheskie rekomendacii. Detskaya gematologiya [Clinical recommendations. Pediatric hematology]. In A.G. Romyancev, A.A. Maschan, E.V. Zhukovskaya (ed.). Moscow: GJeOTAR-Med, 2015. 656 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).
3. Pimenova N.R., Sagitova G.R. Znachenie interlejkina-8 u novorozhdenny'x s ostroj dy`xatel`noj nedostatochnost`yu [The value of interleukin-8 in newborns with acute respiratory failure]. *Voprosy` prakticheskoy pediatrii* [Practical Pediatrics], 2012, vol. 7, no. 5, pp. 16–18. (In Russ.; abstr. in Engl.).
4. Nowak-Gottl U., Junker R., Kreuz W., et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*, 2001, vol. 97, pp. 858–862.

Контактная информация

Отто Наталья Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, e-mail: natalia.otto@yandex.ru