

Эффективность антитромботической терапии тромбозов глубоких вен у детей с заболеваниями крови

П.А. Жарков, Ю.А. Шифрин, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Жарков Павел Александрович,
канд. мед. наук, врач-гематолог
стационара кратковременного лече-
ния, НМИЦ детской гематологии,
онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: pavel.zharkov@fccho-
moscow.ru

Тромботические осложнения – распространенное явление в детской онкогематологической практике. Краеугольным камнем в лечении тромбозов глубоких вен (ТГВ) у детей является проведение антитромботической терапии, тем не менее влияние такой терапии и ее режимов на исход ТГВ практически не изучено. Цель исследования: оценить эффективность антитромботической терапии у пациентов детского возраста с заболеваниями крови; сравнить частоту благоприятных и неблагоприятных исходов венозных тромбозов (ВТ) в зависимости от проведенного лечения. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. Проанализированы данные историй болезни 429 пациентов с объективно подтвержденным ТГВ, получавших стационарное лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период 01.01.2013–31.12.2017. Изучена гемодинамическая характеристика тромбов, разработаны критерии корректности ведения, корректности терапии, критерии исходов ТГВ. С учетом этих критериев мы оценивали влияние антитромботической терапии на частоту реканализаций асимптоматических (аТГВ) и симптоматических тромбозов (сТГВ). Исследование включало 122 случая сТГВ и 408 случаев аТГВ. Исходы лечения проанализированы в 424 (80%) случаях ТГВ. Количество положительных исходов при назначении терапии при сТГВ было выше, чем при аТГВ (77,9 и 57,9% соответственно; $p < 0,001$) за счет случаев полной реканализации (50,0 и 35,3% соответственно; $p < 0,05$). При проведении корректной терапии в группе сТГВ возрастало количество благоприятных исходов (66,7% – без лечения; 77,9% – в случае получения терапии и 84,0% – при корректном проведении терапии тромбоза; $p < 0,05$). В группе аТГВ четкой зависимости от корректности проведенного лечения не обнаружено (45,2; 57,9 и 57,2% соответственно; $p = 0,09$). Корректно проведенная терапия позволила повысить частоту благоприятных исходов сТГВ почти на 20%. При аТГВ исходы тромбозов не зависели от проведенной терапии и ее корректности. Этот факт, вероятно, указывает на особенности природы аТГВ и их клиническое значение. Требуется дальнейшие исследования для определения оптимальной терапевтической стратегии ведения пациентов детского возраста гематологического профиля с сТГВ и аТГВ.

Ключевые слова: тромбоз, тромбоз глубоких вен, терапия, антикоагулянты, антитромботическая терапия, гепарин, заболевание крови, тромб, осложнения, дети

Жарков П.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 34–42.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-34-42

© 2019 by NMRC PHOI

Therapeutic aspects, determining the outcome of deep veins thrombosis (dvt) in children with hematological diseases

P.A. Zharkov, I.A. Shifrin, G.A. Novichkova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Pavel A. Zharkov, MD, Hematologist
of Outpatient Department Dmitriy
Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology,
Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: pavel.zharkov@fccho-
moscow.ru

Deep venous thrombosis (DVT) is a frequent complication in hospitalized children with hematological cancer. Antithrombotic therapy is a main treatment option in these cases, but there is still a lack of data on its influence on DVT outcomes in children. Objective: to compare the frequency of favorable and unfavorable outcomes of DVT in children with hematological and hematological diseases, depending on the antithrombotic therapy performed. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. 429 medical charts of patients, who received inpatient treatment in the Dmitry Rogachev National Research Center from 01/01/2013 – 12/31/17 were analyzed. There were used hemodynamic characteristics of DVT, also criteria for the correctness of management approach, therapy approach and criteria for DVT outcomes were developed. There were 122 symptomatic DVT (sDVT) and 408 asymptomatic DVT (aDVT). The treatment outcomes were analyzed in 424 (80%) cases of DVT, depending on the correctness of the therapy. In the group of sDVT, the number of favorable outcomes increases with correct therapy (66.7% for sDVT without treatment, 77.9% for treated sDVT, and 84.0% for sDVT, treated correctly, $p < 0.05$). In the group of aDVT there were no clear dependence between correctness of the treatment and thrombosis outcomes (45.2%, 57.9%, 57.2%, respectively, $p = 0.09$). Correctly performed antithrombotic treatment rises the favorable outcome rates by more than 20%. In contrast to sDVT, in cases of aDVT outcomes don't depend on therapy or its correctness. This fact could potentially rise the question of aDVT's nature and clinical significance. To determine the best therapy strategy, further research is needed.

Key words: thrombosis, pediatric venous thromboembolism, VTE, DVT, pediatric cancer, hematological malignancy, complications, heparin, treatment, children

Zharkov P.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 34–42.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-34-42

Тромботические осложнения – распространенное явление в онкогематологической практике, связанное с особенностями ведения пациентов данной группы: длительно стоящими центральными венозными катетерами (ЦВК), потенциально тромбогенной терапией, частыми инфекционными осложнениями, длительным малоподвижным образом жизни пациентов. Распространенность венозных тромбозов (ВТ) в общей детской популяции составляет 0,07–0,14 случая на 100 000 детей в год, или 5,3 случая на 10 000 обращений к врачу, или 24 случая на 1000 госпитализаций [1–3]. В Канадском регистре 96,4% всех случаев ВТ у детей были связаны с одним или более сопутствующим состоянием, при этом злокачественные новообразования (ЗН) и наличие ЦВК занимают ведущие места [1]. Частота возникновения ВТ у детей с ЗН варьирует в зависимости от нозологической формы и протокола терапии. Тромботические осложнения наиболее изучены у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Частота ВТ в этой группе пациентов колеблется от 1,1 до 36,5%, а асимптоматические тромбозы встречаются еще чаще – в 16–70% случаев [4–7]. Возникновение ВТ у детей с другими ЗН изучены в меньшей степени.

В течение долгого времени международные рекомендации по анти тромботической терапии и профилактике в педиатрии Американского колледжа торакальных врачей (*American College of Chest Physicians – ACCP*) не делали акцент на пациентах онкологического профиля. Однако в соответствии с обновленными рекомендациями [8] таким больным необходимо проведение антикоагулянтной профилактики или терапии. Следует отметить, что у взрослых пациентов выявлены определенные маркеры, позволяющие выделить больных в группу высокого риска по развитию ВТ [9, 10], к ним относятся, например, локализация опухоли, индекс массы тела, количество тромбоцитов и лейкоцитов, концентрация гемоглобина перед началом лечения. Подобное исследование проведено и у пациентов детского возраста [11], благодаря чему определены факторы риска развития ВТ у детей.

Данное исследование – одна из первых попыток оценить исходы антикоагулянтной терапии у пациентов детского возраста. В ситуациях развившегося ВТ, который не угрожает жизни пациента или потерей органа, стандартом является проведение вторичной антикоагулянтной профилактики, которая направлена на снижение риска повторных тромбозов. Несмотря на то что антикоагулянты напрямую не имеют тромболитических свойств, в клинической практике отмечено, что их применение [12, 13] приводит к более частой реканализации.

Кроме того, как и любой другой вид терапии, анти тромботическая профилактика, проведенная по

определенным правилам, позволяет достичь наиболее благоприятных результатов. Проведено несколько исследований по изучению режимов и длительности анти тромботической терапии у детей [14, 15], но в них уделено мало внимания профилактике и терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, а ведь именно эта группа больных представляет наибольшую сложность при принятии решения о назначении и дозах антикоагулянтной терапии.

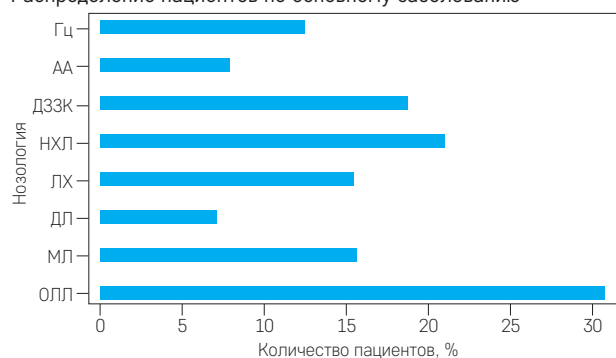
Цель исследования: сравнить частоту благоприятных и неблагоприятных исходов тромбозов у пациентов детского возраста гематологического и онкогематологического профилей в зависимости от проведенной антикоагулянтной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено Ученым советом и Независимым этическим комитетом НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ). Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 429 пациентов, получивших стационарное лечение в НМИЦ ДГОИ в период с 01.01.2013 по 31.12.2017. Нозологическая структура пациентов и распределение их по возрасту представлены на *рисунках 1, 2*.

Рисунок 1

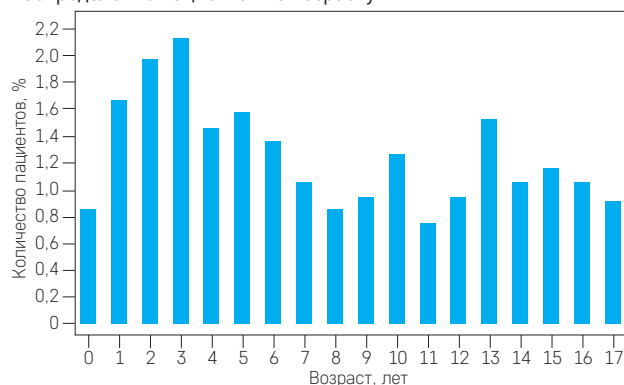
Распределение пациентов по основному заболеванию



Примечание: АА – апластические анемии, Гц – гистиоцитозы, ДЗЗК – другие злокачественные заболевания крови, ДЛ – другие лейкозы, ЛХ – лимфома Ходжкина, МЛ – миелолейкозы, НХЛ – неходжкинские лимфомы, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз.

Рисунок 2

Распределение пациентов по возрасту



Среди 429 пациентов был 241 мальчик и 188 девочек (соотношение $\approx 5/4$), средний возраст которых составлял $8,07 \pm 5,13$ года (медиана – 7,19 года); средний возраст пациентов мужского пола – $7,99 \pm 4,95$ года (медиана – 7,33 года), женского пола – $8,16 \pm 5,36$ года (медиана – 7,07 года), ($p = 0,8791$). Выявлено, что 299 случаев ТГВ зарегистрированы у мальчиков и 234 – у девочек (соотношение $\approx 5/4$). Таким образом, на каждого пациента мужского пола пришлось 1,241 случая ТГВ, на пациентку женского пола – 1,244 случая ($p = 0,883$).

Проведен анализ структуры ТГВ; в зависимости от наличия клинической картины все случаи были разделены на три группы (у некоторых пациентов было отмечено несколько случаев разных видов тромбозов).

Первая группа. Симптоматические ТГВ (сТГВ): у 66 пациентов зарегистрированы 75 случаев тромбоза с характерной клинической картиной (боль, клинические признаки нарушения функции органа, отек, локальная гиперемия/гипертермия, одышка, кровохарканье, снижение сатурации кислорода в случае тромбоза легочной артерии, неврологическая симптоматика в случае тромбоза церебральных вен и синусов).

Вторая группа. ТГВ, ассоциированные с дисфункцией ЦВК (дТГВ): у 46 пациентов выявлено 47 случаев ТГВ. Поводом для обследования служили повторные нарушения функции ЦВК, однако характерной клинической картины ТГВ на момент дисфункции не наблюдалось; она появилась позже – в течение 30 дней после дисфункции ЦВК.

Третья группа. Асимптоматические ТГВ (аТГВ): в 408 случаях (339 пациентов) ТГВ был выявлен при плановом обследовании или обследовании, назначенном по другим причинам (поиск инфекционного очага, стадирование заболевания, оценка эффективности проведенной терапии основного заболевания и др.), в отсутствие характерной клинической картины или нарушения функции ЦВК.

В 3 случаях (3 пациента) данные о наличии или отсутствии клинической картины ТГВ, нарушении функции ЦВК были недоступны. Таким образом, для дальнейшего анализа было выбрано 530 случаев ТГВ у 426 пациентов. Для облегчения анализа, а также учитывая наличие клинических признаков, которые могли указывать на тромбоз, подгруппы пациентов с сТГВ и дТГВ были объединены в группу сТГВ. Таким образом, в первую группу (сТГВ) вошли 112 пациентов, у которых было зарегистрировано 122 случая ТГВ.

Большинству пациентов, которые получали лечение в условиях Центра, были установлены ЦВК. Тромбоз глубоких вен считали ассоциированным с ЦВК в следующих случаях:

- на момент выявления тромбоза в вене/полости сердца был визуализирован ЦВК;
- для аТГВ: имеются четкие анамнестические данные о том, что ранее в тромбированной/предлежащей вене/полости сердца был установлен ЦВК, однако данных объективного исследования вен/полостей сердца не предоставлено;
- для сТГВ: имеются четкие анамнестические данные о том, что не более чем за 30 дней до выявления ТГВ в тромбированной/предлежащей вене/полости сердца был установлен ЦВК.

В зависимости от расположения тромбов относительно просвета вены все тромбозы разделили на три группы.

1. **Окклюзивный тромбоз:** тромб полностью перекрывает просвет вены, кровоток/контрастирование просвета вены отсутствует.

2. **Неокклюзивный тромбоз:** тромб не полностью перекрывает просвет вены, имеется кровоток/контрастирование просвета вены.

Для оценки выбора терапевтической тактики при выявлении ТГВ был введен термин «корректность ведения». Под этим термином понималось соответствие выбора терапевтической тактики при выявлении ТГВ основным положениям международных клинических рекомендаций [8, 16].

Основные критерии «корректного ведения» ТГВ

1. Начало лечения или профилактики как можно раньше после выявления ТГВ (не более 7 дней от выявления).

2. Применение тромболитической терапии или хирургической тромбэктомии при жизнеугрожающем ТГВ или ТГВ, непосредственно угрожающим потерей органа или конечности, стойким нарушением функции органа, ткани или конечности.

3. Применение препаратов группы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (НМГ) для лечения и профилактики ТГВ, непосредственно не угрожающего потерей органа или конечности, стойким нарушением функции органа, ткани или конечности. В данном исследовании у пациентов из препаратов группы НМГ применяли только эноксапарин натрия и далтепарин натрия.

4. Радиологическое наблюдение за размерами тромба в случае наличия абсолютных противопоказаний для проведения антитромботической терапии или профилактики.

Для оценки качества проведенной терапии мы ввели термин «корректность терапии». Терапия считалась корректной при соблюдении следующих условий:

- начало лечения или профилактики как можно раньше после выявления ТГВ (не более 7 дней после выявления);
- длительность терапии или профилактики не менее 6 недель;
- суточная доза НМГ – не менее 50 МЕ/кг;
- применение тромболитической терапии или хирургической тромбэктомии при жизнеугрожающем ТГВ или ТГВ, непосредственно угрожающем потерей органа или конечности, стойким нарушением функции органа, ткани или конечности.

При оценке исхода тромбоза критерием изменения размера тромба мы считали изменение его размера на 5 мм и более в любом измерении (длина, высота, ширина). Были приняты следующие критерии наступления исхода.

1. *Отсутствие динамики:* в повторных объективных исследованиях нет данных об изменении размера тромба или его изменение составляет менее 5 мм.

2. *Частичная реканализация:* в повторных объективных исследованиях имеет место уменьшение размера тромба на 5 мм и более, однако полной реканализации не получено.

3. *Полная реканализация:* в повторных объективных исследованиях имеет место полное очищение просвета ранее пораженной вены; ранее описанный тромб не определяется.

4. *Отрицательная динамика:* в повторных объективных исследованиях имеет место нарастание размеров тромба на 5 мм и более или возник повторный тромбоз в ранее описанной или иной вене.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программного обеспечения *Microsoft Excel 2016* (формирование базы данных, описательная статистика, графическое представление данных), *MedCalc 14.8.1*, *Medcalc Software bvba*; U-критерий Уилкоксона–Манна–Уитни (*U-test*) использовался для оценки количественных различий между двумя независимыми выборками. Критерий χ^2 Пирсона или тест Фишера с поправкой Йетса в случае значений ожидаемого явления менее 5 использовался при анализе таблиц сопряженности.

Данное исследование является ретроспективным анализом. Основной источник данных – медицинская информация, полученная из электронных историй болезни пациентов за указанный период. При оценке адекватности профилактики/терапии ТГВ был исключен 31 случай ТГВ, поскольку информация была неполноценной, не было данных о терапии или не были соблюдены критерии корректности подхода. Исходы и динамику ТГВ изучали с использованием описательных данных таких инструментальных

методов диагностики, как компьютерная томография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография. Анализировали все исследования – с момента первого упоминания о ТГВ и до последнего. Для оценки динамики размера тромба могли быть использованы различные методы визуализации. Все протоколы исследования также были получены ретроспективно, путем поиска по ключевым словам в электронной истории болезни. В связи с этим были исключены 106 случаев тромбозов, поскольку не было данных об их исходе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Алгоритм анализа эффективности антитромботической терапии и исходов ТГВ с учетом описанных выше критериев представлен на *рисунках 3, 4*.

Рисунок 3

Количество случаев тромбоза глубоких вен, включенных в исследование оценки адекватности терапии/профилактики

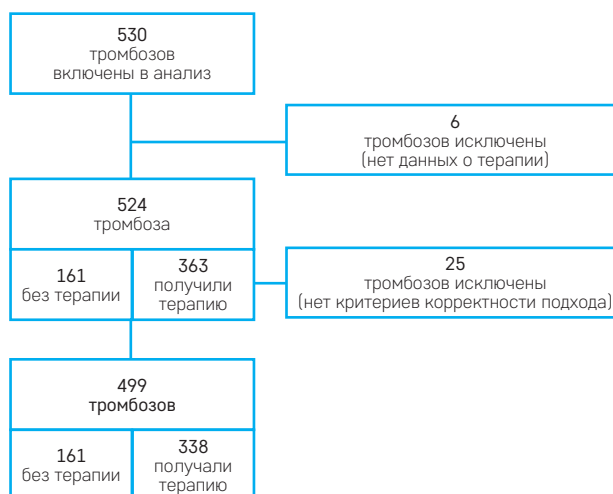
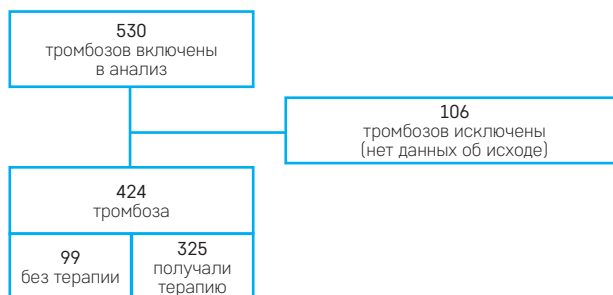


Рисунок 4

Количество случаев тромбоза глубоких вен, включенных в исследование исходов, в зависимости от проведенной терапии



При анализе гемодинамической характеристики тромбов (*таблица 1*) при аТГВ и сТГВ выявлено, что большинство ТГВ имели неокклюзивный характер. Данный тип тромбоза преобладал в группе аТГВ ($p < 0,00001$). Напротив, в случае сТГВ чаще встречались окклюзивные тромбозы ($p < 0,000001$).

Несмотря на то что существует ряд исследований, показавших, что характер тромбоза может

быть предиктором его исхода [17–21], мы решили не относить гемодинамическую характеристику к факторам риска.

При анализе проведенной антитромботической терапии из 530 известных случаев ТГВ были исключены 6 в связи с отсутствием данных о проводимой терапии. Среди оставшихся 524 случаев ТГВ с доступными данными о проведенной антитромботической терапии или профилактике лечение ТГВ провели в 363 (69,3%) случаях (рисунок 3). Сведения о проведенной антитромботической терапии у пациентов с аТГВ и сТГВ представлены в таблице 2.

В связи с отсутствием данных о «корректности ведения» были исключены 25 случаев ТГВ. В итоге в анализ вошли 499 случаев ТГВ, в 338 из которых проводили лечение. «Корректное ведение» было выявлено в 51,9% случаев ($n = 259$).

Анализ показал, что в тех случаях ТГВ, в которых проводили терапию или профилактику, лечение было выполнено корректно в 259 (76,6%) случаях;

в 79 (23,4%) выявлено одно или более несоответствий лечения критериям «корректности терапии». Анализ случаев «некорректной терапии» ТГВ представлен в таблице 3. Выявлены 102 случая несоответствия критериям корректности терапии при лечении 79 пациентов с ТГВ. Наиболее часто отмечали нарушение длительности терапии – 49 (48,0%) случаев, а также несоответствие дозы препарата – 30 (29,4%); реже выявляли отложенное начало терапии – 12 (11,8%) и применение системного тромболитика без необходимых или четких показаний – 11 (10,8%) случаев несоответствия.

Выявлен тренд преобладания случаев некорректной терапии у пациентов с аТГВ: 64 нарушения у 48 (20,8%) пациентов в группе аТГВ и 38 нарушений у 31 (29,0%) пациента в группе сТГВ ($p = 0,1$). В группе аТГВ большинство случаев связано с недостаточной длительностью терапии ($p < 0,05$); в группе сТГВ – с недостаточной дозой антикоагулянта ($p < 0,05$).

Таблица 1

Гемодинамическая характеристика тромбов при асимптоматических и симптоматических ТГВ

Симптоматические ТГВ $n = 122$			Асимптоматические ТГВ $n = 408$			Все ТГВ $n = 530$		
Вид	n	%	Вид	n	%	Вид	n	%
Окклюзивный	61	50,0	Окклюзивный	53	13,0	Окклюзивный	114	21,5
Неокклюзивный	61	50,0	Неокклюзивный	355	87,0	Неокклюзивный	416	78,5

Таблица 2

Оценка терапии тромбоза глубоких вен у детей

Критерий	сТГВ		аТГВ		Все ТГВ	
	n	%	n	%	n	%
Случаев ТГВ, всего	122	100	408	100	530	100
Доступны данные о подходе к ТГВ	121	99,2	403	98,8	524	98,9
Оценка корректности подхода возможна	116	95,0	383	93,9	499	94,2
Подход корректен	76	65,5	183	47,8	259	51,9
Терапия/профилактика проведена	112	91,8	251	61,5	363	68,5
Оценка корректности терапии возможна	107	95,5*	231	92,0*	338	93,1*
Терапия проведена корректно	76	71,0	183	79,2	259	76,6
Терапия проведена некорректно	31	29,0	48	20,8	79	23,4

* Среди случаев ТГВ, в которых была проведена терапия/профилактика.

Таблица 3

Основные причины «некорректной терапии» тромбоза глубоких вен

Вид ТГВ	Недостаточная доза антикоагулянта		Недостаточная длительность терапии/профилактики		Отложенное начало терапии/профилактики		Применение тромболитической терапии без показаний		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
сТГВ	16	42,1	12	31,6	4	10,5	6	15,8	38	37,3
аТГВ	14	21,9	37	57,8	8	12,5	5	7,8	64	62,7
Итого	30	29,4	49	48,0	12	11,8	11	10,8	102	100

Исходы ТГВ (таблица 4) мы анализировали в том случае, если у пациента было два и более объективных исследования, в которых имелось описание размера или динамики размера тромба. Всего из 530 случаев ТГВ исход удалось определить в 424 (80,0%). Полная или частичная реканализация наступила в 169 (39,9%) и 90 (21,2%) случаях соответственно. Отсутствие динамики размера тромба отмечено в 141 (33,3%) случае; отрицательная динамика зарегистрирована в 24 (5,7%) случаях. Таким образом, положительная динамика размеров тромба (частичная и полная реканализация) выявлена в 259 (61,1%) случаях. Интересно что, при аТГВ количество положительных исходов тромбоза меньше за счет доли тех случаев, при которых динамики размера тромба не выявлена ($p < 0,00001$).

Безусловно, на исход тромбоза влияют такие параметры, как терапия и ее корректность, в связи с этим был проведен анализ исходов ТГВ в зависимости от наличия или отсутствия терапии, а

также корректности проведенного антитромботического лечения (таблица 5). В большинстве случаев ТГВ проведена антитромботическая терапия, однако в случаях аТГВ реже, чем при сТГВ ($p < 0,00001$). Интересно, что положительных исходов при назначении терапии в случаях сТГВ было больше, чем при аТГВ ($p < 0,001$) за счет полной реканализации ($p < 0,05$). Отсутствие динамики размеров тромбов в случаях сТГВ наблюдалось в 2 раза реже, чем при аТГВ ($p < 0,0001$). Количество неблагоприятных исходов при аТГВ и сТГВ среди тех, кто получал и не получал терапию, статистически достоверно не различалось (в группе получавших лечение: $p = 0,6$; в группе без терапии: $p = 0,3$). В целом количество благоприятных исходов при сТГВ и аТГВ было выше в тех случаях, когда проводилась терапия ТГВ.

Анализ полученных данных показал, что положительная динамика наблюдалась достоверно чаще в группе сТГВ, где в большинстве случаев проводили антитромботическую терапию, которая привела

Таблица 4

Исходы асимптоматических и симптоматических тромбозов глубоких вен

Исход	сТГВ		аТГВ		Все ТГВ	
	n	%	n	%	n	%
Отсутствие динамики	17	15,5	124	39,5	141	33,3
Частичная реканализация	30	27,3	60	19,1	90	21,2
Полная реканализация	55	50,0	114	36,3	169	39,9
Отрицательная динамика	8	7,3	16	5,1	24	5,7
Положительная динамика (любая реканализация)	85	77,3	174	55,4	259	61,1
Проанализировано случаев	110	100,0	314	100,0	424	100

Таблица 5

Исходы тромбоза глубоких вен в зависимости от проведенного лечения

Исход	сТГВ		аТГВ		Все ТГВ	
	n	%	n	%	n	%
Проанализировано случаев	110	100,0	314	100,0	424	100,0
Получали терапию, всего	104	94,5	221	70,4	325	76,7
Отсутствие динамики	16	15,4	82	37,1	98	30,2
Частичная реканализация	29	27,9	50	22,6	79	24,3
Полная реканализация	52	50,0	78	35,3	130	40,0
Отрицательная динамика	7	6,7	11	5,0	18	5,4
Положительная динамика (любая реканализация)	81	77,9	128	57,9	209	64,3
Не получали терапию, всего	6	5,5	93	29,6	99	23,4
Отсутствие динамики	1	16,7	42	45,2	43	43,4
Частичная реканализация	1	16,7	10	10,8	11	11,1
Полная реканализация	3	50,0	36	38,7	39	39,
Отрицательная динамика	1	16,7	5	5,4	6	6,1
Положительная динамика (любая реканализация)	4	66,7	42	45,2	50	50,5

к полной или частичной реканализации тромбоза. Но в данном анализе не учитывались критерии корректности назначенной терапии. Было решено провести дальнейшее исследование зависимости наступления исходов ТГВ от корректности проводимого лечения (таблица 6).

На основании полученных данных сделан вывод о том, что корректность терапии влияет на исход ТГВ. Так, при сравнении исходов в группах случаев сТГВ, не получавших терапию, получавших терапию и получавших терапию корректно, прослеживается статистически значимая закономерность: количество благоприятных исходов возрастает при проведении корректной терапии ($p < 0,05$). В случаях аТГВ четкой зависимости от корректности проведенного лечения получено не было ($p = 0,09$). Если рассматривать эффективность терапии как эффективность вторичной антитромботической профилактики (отсутствие наступления неблагоприятного исхода), то в случае сТГВ выявлен тренд в отношении наступления неблагоприятного исхода в зависимости от некорректности проведенного лечения ($p = 0,1$). Данная тенденция не прослеживается в случаях аТГВ ($p = 0,4$).

В дальнейшем мы проанализировали влияние некорректно назначенной терапии на количество благоприятных исходов по сравнению с теми случаями,

когда терапия ТГВ не проводилась вовсе. Статистически достоверных различий не получено ни в группе сТГВ (62,1 против 66,7%; $p = 1$), ни в группе аТГВ (61,0 против 45,2%; $p = 0,13$). Не обнаружено также достоверных различий в наступлении неблагоприятных исходов в тех случаях ТГВ, когда проводили некорректную терапию, по сравнению со случаями, когда терапию не проводили вовсе: в группе сТГВ – 20,7 и 16,7% соответственно ($p = 1$); в группе аТГВ – 9,8 и 5,4% ($p = 0,46$).

Таким образом, назначение корректной терапии позволяет достичь максимального количества благоприятных исходов только в группе сТГВ. Для случаев аТГВ не получено статистически достоверных различий в наступлении благоприятных и неблагоприятных исходов среди пациентов, не получавших и получавших терапию ТГВ вне зависимости от ее корректности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование – одно из первых, в котором изучали влияние антитромботической терапии на исход тромбоза у большой группы пациентов детского возраста с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Подобные исследования по

Таблица 6

Исходы тромбоза глубоких вен в зависимости от корректности проведенной терапии

Исход	сТГВ		аТГВ		Все ТГВ	
	n	%	n	%	n	%
Проанализировано случаев	104	100,0	221	100,0	325	100,0
Получали терапию корректно	75	72,1	180	81,5	255	78,5
Отсутствие динамики	11	14,7	70	38,9	81	31,8
Частичная реканализация	23	30,7	43	23,9	66	25,9
Полная реканализация	40	53,3	60	33,3	100	39,2
Отрицательная динамика	1	1,3	7	3,9	8	3,1
Положительная динамика (любая реканализация)	63	84,0	103	57,2	166	65,1
Получали терапию некорректно	29	27,9	41	18,6	70	21,5
Отсутствие динамики	5	17,2	13	31,7	18	25,7
Частичная реканализация	6	20,7	7	17,1	13	18,6
Полная реканализация	12	41,4	18	43,9	30	42,9
Отрицательная динамика	6	20,7	4	9,8	10	14,3
Положительная динамика (любая реканализация)	18	62,1	25	61,0	43	61,4

изучению эффективности терапии у детей с сТГВ и аТГВ ранее проводили, однако в них не получено статистически достоверных результатов [22].

Ранее было показано, что прогностически значимыми предикторами неблагоприятного исхода тромбозов, в том числе развития посттромботического синдрома, являются их окклюзивный характер [17–21] и плохая динамика реканализации при сопутствующей терапии [17, 21]. При анализе клинической картины 530 тромбозов мы обнаружили, что вне зависимости от симптоматики большинство тромбозов – 328 (61,9%) – имели пристеночный характер, при этом в группе сТГВ преобладали окклюзивные варианты тромбозов – 61 (50%); при аТГВ – 53 (13%) ($p < 0,000001$).

Некоторые исследователи связывают рефрактерность к проводимой антитромботической терапии с такими нарушениями ее проведения, как позднее начало и неадекватные дозы препаратов [19]. Для того чтобы достоверно судить об исходах, мы оценивали корректность проводимой терапии, учитывая при этом время начала лечения или профилактики, продолжительность терапии, суточные дозы НМГ. Было выявлено 102 случая несоответствия критериям лечения тромбозов, в основном в группе аТГВ – 64 (62,7%); причем большинство случаев связано с недостаточной длительностью терапии – 57,8%; в группе сТГВ – 31,6% ($p < 0,05$).

Были исследованы исходы ТГВ в зависимости от клинической картины. В группе аТГВ результаты оказались хуже за счет отсутствия динамики сокращения размеров тромба (39,5% – в группе аТГВ и 15,5% – в группе сТГВ; $p < 0,00001$). При этом исходы тромбозов в зависимости от того, назначалась терапия или нет, были лучше в группе сТГВ – 77,9% случаев положительной динамики (в группе аТГВ – 57,9%; $p < 0,001$), несмотря на то что в этой группе преобладали окклюзивные тромбозы, что, по данным некоторых авторов, является предиктором плохого прогноза [17–20].

В зависимости от корректности проведения терапии получены следующие данные: в группе сТГВ прослеживается статистически значимая закономерность – количество благоприятных исходов возрастает при корректном проведении терапии (66,7% – при сТГВ без терапии; 77,9% – случаи сТГВ с проведением терапии и 84,0% – в случаях сТГВ, когда терапия тромбоза была проведена корректно; $p < 0,05$); в группе аТГВ четкой зависимости количества благоприятных исходов от корректности проведенного лечения не получено (45,2; 57,9 и 57,2% соответственно; $p = 0,09$). Отсутствие статистически значимых результатов, позволяющих утверждать, что у пациентов с аТГВ, получающих корректную антитромботическую терапию, прогноз

благоприятнее по сравнению с пациентами, не получавшими лечение, перекликается с данными некоторых исследователей, опубликовавших схожие результаты [23].

Наш анализ показал, что большинство случаев ТГВ у детей имеет благоприятный исход, при этом частота реканализаций выше в случаях сТГВ по сравнению с аТГВ. Один из важнейших факторов, определяющих исход ТГВ, особенно симптоматического, – проведение антитромботической терапии. При этом показатели эффективности лечения возрастают на фоне корректно проведенной терапии. Несмотря на вышесказанное, создается впечатление, что антитромботическая терапия при аТГВ не имеет решающего значения в наступлении исхода. По-видимому, данный феномен связан как с различиями во времени выявления и начала антитромботического лечения тромбозов (сТГВ имеет явную клиническую картину, поэтому выявляется раньше, чем аТГВ), так и с особенностями природы аТГВ, которые в большинстве случаев являются следствием тромботических наложений на ЦВК, в большей части рефрактерных к антикоагулянтной терапии [24].

ВЫВОДЫ

Назначение антитромботической терапии/профилактики играет одну из решающих ролей в благоприятном исходе сТГВ у детей с заболеваниями крови, получающих лечение в стационаре. «Корректное» лечение позволяет увеличить этот показатель более чем на 20%, достигая при этом 84%. Вопрос о необходимости проведения антитромботического лечения аТГВ следует решать индивидуально, с учетом характера и патогенеза развития тромбоза. По-видимому, определенная часть случаев аТГВ, особенно ЦВК-ассоциированные, не требует проведения антитромботической терапии и/или профилактики, однако для более глубокого понимания этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы выражают благодарность компании «Амджен» и благотворительному фонду «Подари жизнь».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Shifrin I.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>

Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

- Andrew M., David M., Adams M., Ali K., Anderson R., Barnard D., et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251–7.
- van Ommen C.H., Heijboer H., Buller H.R., Hirasings R.A., Heijmans H.S., Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139 (5): 676–81.
- Nowak-Gotti U., von Kries R., Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed* 1997; 76 (3): 163–7.
- Mitchell L., Andrew M., Hanna K., Abshire T., Halton J., Wu J., et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost* 2003; 90 (2): 235–44.
- Athale U.H., Chan A.K. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res* 2003; 111 (3): 125–31.
- Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A., Storti S., Mariani G., de Gaetano G., Donati M.B. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006; 108 (7): 2216–22.
- Athale U., Siciliano S., Thabane L., Pai N., Cox S., Lathia A., et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (6): 792–77.
- Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blais A., Jimenez D., Bounameaux H., et al. COL Lisa Moores Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report, CHEST FEBRUARY 2016; 149 (2): 315–52.
- Khorana A.A., Carrier M., Garcia D.A., Lee A.Y.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombol* 2016; 41: 81–91.
- Louzada M.L., Carrier M., Lazo-Langner A., Vi Dao, Kovacs M.J., Ramsay T.O., et al. Development of a Clinical Prediction Rule for Risk Stratification of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Circulation* 2012; 126: 448–54.
- Tullius B.P., Athale U., van Ommen C.H., Chan A.K.C., Palumbo J.S., Balagtas J.M.S. The identification of at-risk patients and prevention of venous thromboembolism in pediatric cancer: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 15: 1–6.
- Kwon J., Koh Y., Yoon J., Yu S.J. Anticoagulation Treatment with Low Molecular-Weight Heparin for Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: Efficacy and Risk of Hemorrhagic Complications. *Blood* 2016; 128 (22): 1435.
- Pesavento R., Filippi L., Pagnan A., Visonà A., Pauletto P., Vescovo G., et al. Unexpectedly High Recanalization Rate in Patients with Pulmonary Embolism Treated with Anticoagulants Alone. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; 189: 1277–9.
- Dabbous M.K., Sakr F.R., Malaeb D.N. Anticoagulant therapy in pediatrics. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy* 2014; 5: 27–33.
- Schapkaitz E., Sherman G.G., Jacobson B.F., Haas S., Buller H.R., Davies V., et al. Paediatric Anticoagulation Guidelines. *S Afr Med J* 2012 Feb 23; 102 (3, Pt 1): 171–5.
- Румянцев А.Г., Масчан М.А., Жарков П.А., Свиринов П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. *Детская гематология: сборник клинических рекомендаций* 2015: 283–317.
- Greene L., Goldenberg N. Deep Vein Thrombosis: Thrombolysis in the Pediatric Population. *Seminars in Interventional Radiology* 2012; 29 (01): 036–043. Doi: 10.1055/s-0032-1302450
- Manco-Johnson M.J. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006; 107 (1): 21–9. Doi: 10.1182/blood-2004-11-4211
- Goldenberg N.A., Durham J.D., Knapp-Clevenger R., Manco-Johnson M.J. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children. *Blood* 2007; 110 (1): 45–53. Doi: 10.1182/blood-2006-12-061234
- Goldenberg N.A. Long-term outcomes of venous thrombosis in children. *Current Opinion in Hematology* 2005; 12 (5): 370–6. Doi: 10.1097/01.moh.0000160754.55131.14
- Goldenberg N.A., Donadini M.P., Kahn S.R., Crowther M., Kenet G., Nowak-Gottl U., Manco-Johnson M.J. Post-thrombotic syndrome in children: A systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica* 2010; 95 (11): 1952–9. Doi: 10.3324/haematol.2010.026989
- Tousovska K., Zapletal O., Skotakova J., Bukac J., Sterba J. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin in pediatric cancer patients: Safety and efficacy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2009; 20 (7): 583–9. Doi: 10.1097/mbc.0b013e32832ff577
- Sule A., Chin T., Handa P., Earnest A. Should symptomatic, isolated distal deep vein thrombosis be treated with anticoagulation? *International Journal of Angiology* 2009; 18 (02): 83–7. Doi: 10.1055/s-0031-1278332
- Fedorova D., Zharkov P., Pshonkin A. Thrombotic occlusions on central venous catheters as a risk factor of development of deep vein catheter-associated thrombosis. *Voprosy Gematologii/onkologii I Immunopatologii v Peditrii* 2016; 15 (2): 20–6. Doi: 10.20953/1726-1708-2016-2-20-26