

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 05.12.2023
Принята к печати 16.07.2024



EDN: MCLQNB

Контактная информация:

Яфошкина Татьяна Юрьевна,
врач-гематолог консультативного
отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: yafoshkina.tatyana@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-130-137

Посттромботический синдром у детей с симптоматическим тромбозом глубоких вен

Т.Ю. Яфошкина, П.А. Левин, П.А. Жарков

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

Количество тромбозов глубоких вен (ТГВ) у госпитализированных детей постоянно увеличивается. Приблизительно 85% случаев ТГВ конечностей развивается в результате использования центральных венозных катетеров (ЦВК). ЦВК-ассоциированный тромбоз отличается от неЦВК-ассоциированного особенностями патогенеза, а также характеристиками пациентов. Интересным, на наш взгляд, было бы оценить, могут ли эти особенности повлиять на наличие осложнений, а именно – на развитие посттромботического синдрома (ПТС), в дальнейшей перспективе. Цель исследования: выявить отличия в характеристиках пациентов, а также в частоте и тяжести ПТС у детей с симптоматическим ЦВК-ассоциированным (ЦВК-ТГВ) и неЦВК-ассоциированным (неЦВК-ТГВ) ТГВ. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Исследование было ретроспективным. Из базы данных НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2013 по 2023 г. были отобраны пациенты с объективно подтвержденным симптоматическим ТГВ верхней или нижней конечности в возрасте от рождения до 18 лет (на момент появления тромбоза). Пациенты были разделены на 2 группы: ЦВК-ТГВ (группа 1) и неЦВК-ТГВ (группа 2). Далее были проанализированы данные о наличии и выраженности ПТС у этих пациентов, полученные в ходе плановых визитов к гематологу в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева или с помощью интервью по телефону. Для диагностики ПТС использовались русифицированные варианты опросников Manco–Johnson Instrument (MJI), Modified Villalta Scale (MVS), the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure). Наличие статистически значимой ассоциации между 2 группами проверялось при помощи анализа таблиц сопряженности критерием Хи-квадрат или, если в таблице было число меньше 5, точным тестом Фишера. В исследование были включены 47 пациентов с симптоматическим ТГВ, из них 17 с ЦВК-ТГВ и 30 с неЦВК-ТГВ. Выявлено, что пациенты с ЦВК-ТГВ были моложе на момент первого эпизода тромбоза (медиана возраста 4,1 года (разброс 0–17 лет) против 15,5 лет (разброс 3–17 лет); $p < 0,001$); период наблюдения за ними был дольше (медиана 5 лет (разброс 0,5–15 лет) против 1 года (разброс 0,5–7,5 лет); $p = 0,001$); реканализация через 3 мес от момента появления ТГВ была хуже (50% пациентов против 93% пациентов; $p = 0,002$). Общая частота ПТС в настоящем исследовании была 87% по шкалам MVS/MJI и 68% по шкале CAPTSure. Частота ПТС в обеих группах была сопоставима (13 (76%) пациентов в группе ЦВК-ТГВ против 28 (93%) пациентов в группе неЦВК-ТГВ; $p = 0,2$). Отмечалась тенденция, что у пациентов с неЦВК-ТГВ чаще встречался более тяжелый ПТС (23% пациентов со среднетяжелым ПТС в группе ЦВК-ТГВ против 44% пациентов в группе неЦВК-ТГВ; $p = 0,2$), однако различия оказались статистически незначимыми. Таким образом, между пациентами с ЦВК-ТГВ и неЦВК-ТГВ не было статистически значимых различий по частоте и тяжести ПТС. Общая частота ПТС у детей с симптоматическим ТГВ в настоящем исследовании была довольно высокой, но большинство пациентов в обеих группах имели легкую форму. Поскольку ПТС является отсроченным осложнением, важно продолжать отслеживать развитие симптомов и степень тяжести хронической венозной недостаточности в динамике.

Ключевые слова: посттромботический синдром, посттромботический синдром у детей, посттромботический синдром после симптоматических тромбозов, тромбоз глубоких вен, осложнения тромбоза глубоких вен, симптоматический тромбоз у детей

Яфошкина Т.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 130–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-130-137

Post-thrombotic syndrome in children with symptomatic deep vein thrombosis

T.Yu. Yafoshkina, P.A. Levin, P.A. Zharkov

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Deep vein thrombosis (DVT) is an increasingly common diagnosis in pediatric inpatients. Approximately 85% of DVTs of extremities are associated with the use of a central venous catheter (CVC). CVC-related thrombosis and non-CVC-related thrombosis differ in their pathophysiology and patient characteristics. We thought it worthwhile to try and analyze whether there was an association between these parameters and further development of complications, namely, post-thrombotic syndrome (PTS). Thus, we aimed to evaluate differences in patient characteristics as well as in the frequency and severity of PTS in children with symptomatic CVC-related and non-CVC-related thrombosis. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. We retrospectively analyzed medical records of patients aged 0 to 18 years (at the time of thrombosis) who had undergone treatment at the Center between 2013 and 2023 and selected patients with verified symptomatic DVT of the upper or lower extremity. The patients were divided into 2 groups: patients with CVC-related thrombosis (group 1) and patients with non-CVC-related thrombosis (group 2). Then we

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 05.12.2023

Accepted 16.07.2024

Correspondence:

Tatyana Yafoshkina,
a hematologist at the Outpatient Clinic
of the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: yafoshkina.tatyana@gmail.com

analyzed data on PTS in these patients collected during consultations with a hematologist at the Center or via a phone interview. PTS was evaluated using the Russian versions of the Manco–Johnson Instrument (MJI), the Modified Villalta Scale (MVS) and the Clinical Assessment of PTS (CAPTSure) (see the supplementary materials). The statistical significance of differences between the groups was assessed using Chi-square test or, if the expected values in a table were less than 5, using Fisher's exact test. The study included 47 patients with symptomatic DVT: 17 patients with CVC-related DVT and 30 patients with non-CVC-related DVT. The patients with CVC-related DVT were found to be younger at the time of thrombosis (median age: 4.1 years (range: 0–17 years) in group 1 versus 15.5 years (range: 3–17 years) in group 2; $p < 0.001$) and were followed up for longer periods of time (median follow-up time: 5 years (range: 0.5–15 years) in group 1 versus 1 year (range: 0.5–7.5 years) in group 2; $p = 0.001$). Recanalization at 3 months after DVT was better in the patients with non-CVC-related DVT (50% of the patients in group 1 versus 93% of the patients in group 2; $p = 0.002$). The overall frequency of PTS was 87% in accordance with MVS/MJI and 68% as per CAPTSure. The frequency of PTS in the groups was comparable: there were 13 (76%) patients with PTS in the CVC-related thrombosis group and 28 (93%) patients in the non-CVC-related thrombosis group; $p = 0.2$). The patients with non-CVC-related DVT were found to have more severe PTS more often: 44% of the patients with moderate PTS in the non-CVC-related DVT group versus 23% of the patients with moderate PTS and CVC-related DVT; $p = 0.2$. However, these differences did not turn out to be statistically significant. Thus, there were no statistically significant differences in either the frequency or severity of PTS between the two groups. In this study, the overall frequency of PTS in the patients with symptomatic DVT was rather high but the majority of the children in both groups had mild PTS. Still, since PTS is a late complication, it is important to continue patient follow-up to monitor symptoms and severity of chronic venous insufficiency over time.

Key words: post-thrombotic syndrome, post-thrombotic syndrome in children, post-thrombotic syndrome after symptomatic thrombosis, deep vein thrombosis, complications of deep vein thrombosis, symptomatic thrombosis in children

Yafoshkina T.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 130–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-130-137

Тромбозы глубоких вен (ТГВ) все чаще диагностируются у госпитализированных детей [1]. Приблизительно 85% случаев ТГВ конечностей развиваются в результате использования центральных венозных катетеров (ЦВК), что является ведущей причиной и наиболее важным фактором риска тромботических событий у детей [2]. ЦВК-ассоциированный тромбоз (ЦВК-ТГВ) отличается от неЦВК-ассоциированного (неЦВК-ТГВ) особенностями патогенеза (важную роль играют механическое повреждение эндотелия сосудов и нарушение локальной гемореологии), а также характеристиками пациента (например, возрастом на момент появления тромбоза и наличием сопутствующей патологии) [2]. Интересным, на наш взгляд, было бы оценить, могут ли эти особенности повлиять на наличие осложнений в дальнейшей перспективе.

Посттромботический синдром (ПТС) является самым частым отсроченным осложнением ТГВ конечностей. В основе ПТС лежит развитие хронической венозной недостаточности [3].

По данным ранее проведенных исследований, было показано, что ПТС – осложнение, потенциально приводящее к инвалидизации, встречается примерно у 1 из 2–5 взрослых пациентов после ТГВ нижних конечностей [4] и примерно у 1 из 4 детей [3]. Таким образом, исследования, изучающие частоту, характеристики и прогностические факторы ПТС, являются очень важными.

Целью настоящего исследования было выявить отличия в характеристиках пациентов, проводимой терапии, а также в частоте и тяжести ПТС у детей с симптоматическим ЦВК-ТГВ и неЦВК-ТГВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Исследование

носило ретроспективный характер. Проанализирована база данных НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2013 по 2023 г. Были отобраны пациенты с объективно подтвержденным симптоматическим ТГВ верхней или нижней конечности в возрасте от рождения до 18 лет (на момент появления тромбоза).

Критериями включения были: наличие симптоматического ТГВ верхней или нижней конечности, подтвержденного объективными методами; наличие оценки по шкалам ПТС.

За симптомы тромбоза принимались наличие боли, отека, изменения цвета кожи в области локализации ТГВ, дисфункция ЦВК.

Также для каждого пациента оценивались следующие данные:

– Возраст на момент ТГВ, пол, индекс массы тела (ИМТ).

ИМТ измерялся во время планового визита к гематологу для оценки ПТС. В качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей рекомендовано определение величины стандартных отклонений ИМТ (SDS ИМТ) [5, 6]. С учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет следует определять как ИМТ, равный или более +2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела – от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах $\pm 1,0$ SDS ИМТ [7].

Если на момент планового визита для оценки ПТС пациенту уже исполнилось 19 лет, ИМТ определялся с помощью норм, ориентированных на взрослых [8].

– Наличие тромбофилии. За тромбофилию принимали выявление полиморфизма FV Leiden, гена протромбина (FII G20210A) или сочетанные формы; дефицит протеина S, протеина C, антитромбина III, выявление лабораторных критериев антифосфолипидного синдрома (положительный титр антител к кардиолипину и/или бета-2-гликопротеину, и/или

положительный тест на волчаночный антикоагулянт как минимум в 2 исследованиях с интервалом не менее 12 нед); повышение концентрации липопротеина (а), активности FVIII.

– Наличие провоцирующих факторов ТГВ в анамнезе (ЦВК, онкологическая патология, недавнее (не более 30 дней до момента появления тромбоза) оперативное вмешательство, тяжелая травма (давность не более 30 дней до момента появления тромбоза), тяжелый инфекционный процесс (давность не более 30 дней до момента появления тромбоза), врожденный порок сердца, прием комбинированных пероральных контрацептивов.

– Локализация ТГВ.

– Терапия ТГВ (длительность, время начала относительно времени диагностики ТГВ).

– Исход тромбоза (отсутствие, полная или частичная реканализация, прогрессия, рецидив).

Наличие реканализации оценивалось как уменьшение размеров тромба на 5 мм и более (частичная реканализация) или полный лизис тромботических масс (полная реканализация). Рецидив ТГВ расценивался как возникновение нового тромба в прежней или в другой локализации. Прогрессия размеров тромба – как увеличение размеров тромба более чем на 5 мм в любом из измерений.

Таблица 1
Шкала MVS

Table 1
The modified Villalta Scale (MVS)

Параметр Parameter	Значение, баллы Scoring
Симптомы Symptoms	
Боль Pain	1
Отечность Swelling	1
Признаки Signs	
Изменение цвета кожи Change in the skin color	1
Увеличение объема конечности (более чем на 3% по сравнению со здоровой конечностью) Increased limb circumference (an increase of over 3% in the circumference of the affected extremity compared to the unaffected one)	1
Пастозность Pitting edema	1
Видимые поверхностные коллатерали Visible superficial collateral veins	1
Гиперпигментация Hyperpigmentation	1
Отек головы Head swelling	1 – умеренный 2 – выраженный 1 – moderate 2 – severe
Расширение вен Dilated veins	1 – умеренное 2 – выраженное 1 – moderate 2 – severe
Язва Ulceration	9

Примечание. 1–3 балла – легкий ПТС; 4–8 баллов – среднетяжелый ПТС; более 8 баллов – тяжелый ПТС.
Notes. 1–3 points – mild post-thrombotic syndrome (PTS); 4–8 points – moderate PTS; > 8 points – severe PTS.

Далее были проанализированы данные о наличии и выраженности ПТС у этих пациентов. Выраженность ПТС оценивалась в ходе плановых визитов пациентов к гематологу в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева или с помощью интервью по телефону. В исследовании представлены данные о наличии и степени тяжести ПТС на момент последнего планового визита. Для диагностики ПТС использовались стандартизованные шкалы: русифицированные варианты опросников Manco–Johnson Instrument (MJI) [9], Modified Villalta Scale (MVS) [10], the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure) [11] (таблицы 1–3). Оценка выраженности ПТС проводилась не менее чем через 6 мес от момента тромбоза.

Согласно шкале MVS 1–3 балла соответствуют легкому ПТС, 4–8 баллов – ПТС средней тяжести, более 8 баллов – тяжелому ПТС [10]. Окончательная оценка CAPTSure выражается в диапазоне от 0 до 100 баллов. Оценка от 0 до 10 баллов означает отсутствие ПТС, от 11 до 30 баллов – легкий ПТС, а 31 балл и более – среднетяжелый или тяжелый ПТС [2].

В целях оценки специфических характеристик тромбоза, а также особенностей ПТС пациенты были разделены на 2 группы: ЦВК–ТГВ (группа 1) и неЦВК–ТГВ (группа 2).

Таблица 2
Шкала MJI

Table 2
The Manco–Jonson Instrument (MJI)

Параметр Parameter	Значение, баллы Scoring
Признаки Signs	
Отек Swelling	1
Увеличенные поверхностные коллатерали Dilated superficial collateral veins	1
Венозный дерматит Venous dermatitis	1
Венозные язвы Venous ulcers	1
Симптомы Symptoms	
Хроническая боль в нижних/верхних конечностях: Chronic pain in lower/upper extremities: – ограничение активности при выполнении физических упражнений – limiting exercising – ограничение активности в повседневной жизни – limiting activities of daily living – в покое – at rest	0–5 (по шкале Вонга–Бейкера) 0–5 (as per the Wong–Baker FACES scale) 0–5 (по шкале Вонга–Бейкера) 0–5 (as per the Wong–Baker FACES scale) 0–5 (по шкале Вонга–Бейкера) 0–5 (as per the Wong–Baker FACES scale)

Примечание. 0 баллов – нет ПТС; 1 балл и более – есть ПТС.
Notes. 0 points – no PTS; ≥ 1 point – PTS.



Наличие статистически значимой ассоциации между 2 группами проверялось при помощи анализа таблиц сопряженности критерием Хи-квадрат или, если в таблице было число меньше 5, точным тестом Фишера. Уровень статистической значимости был принят равным 0,05. Для статистических расчетов использовались программы RStudio Server версии 1.3.959 и jamovi версии 2.3.21.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование были включены 47 пациентов с симптоматическим ТГВ верхней или нижней конечности. Из них у 17 пациентов был ЦВК-ТГВ и у 30 – неЦВК-ТГВ. В таблице 4 представлены характеристики пациентов, которые вошли в исследование.

Таблица 3
Шкала CAPTSure (верхняя конечность)

Table 3
The Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure) (upper extremity)

Параметр Parameter	Значение, баллы Scoring
Интенсивность боли Pain intensity	0 – нет 0 – no 8 – небольшая 8 – mild 15 – умеренная 15 – moderate 24 – сильная 24 – strong
Выносливость Endurance	0 – такая же или лучше 0 – the same or better 9 – немного хуже 9 – slightly worse 16 – хуже 16 – worse
Отечность Swelling	0 – никогда 0 – never 5 – до 1 раза/нед 5 – up to 1 time per week 13 – несколько раз в неделю или ежедневно 13 – several times a week or on a daily basis
Тяжесть Heaviness	0 – никогда 0 – never 5 – до 1 раза/нед 5 – up to 1 time per week 13 – несколько раз в неделю или ежедневно 13 – several times a week or on a daily basis
Венозные коллатерали Venous collaterals	0 – нет 0 – no 5 – I степень 5 – grade I 13 – II степень 13 – grade II
Парестезии (ощущение покалывания) Paresthesia (tingling)	0 – никогда 0 – never 5 – до 1 раза/нед 5 – up to 1 time per week 13 – несколько раз в неделю или ежедневно 13 – several times a week or on a daily basis
Разница в окружности конечностей (здоровой/там, где был тромбоз) Difference in the circumference between the affected and unaffected limb	0 – 0–1 см 0 – 0–1 cm 5 – 1,1–2 см 5 – 1.1–2 cm 9 – > 2 см 9 – > 2 cm

Примечание. 0–10 баллов – нет ПТС; 11–30 баллов – легкий ПТС; 31–100 баллов – среднетяжелый/тяжелый ПТС.
Notes. 0–10 points – no PTS; 11–30 points – mild PTS; 31–100 points – moderate/severe PTS.

На основании проведенного анализа было выявлено, что пациенты с ЦВК-ТГВ были моложе на момент первого эпизода тромбоза, чем дети с неЦВК-ТГВ, также период наблюдения за пациентами с ЦВК-ТГВ был достоверно дольше.

Всего 2 пациента с ЦВК-ТГВ в данном исследовании не получали антикоагулянтную терапию. Все остальные дети получали антикоагулянты в различных комбинациях. Большинство пациентов как в группе 1 (79%), так и в группе 2 (76%) начали терапию сразу же после постановки диагноза.

У 3 (21%) пациентов из группы 1 и у 7 (24%) детей из группы 2 терапия была отсрочена более чем на 48 ч от момента появления симптомов тромбоза. Основной причиной для этого в группе с неЦВК-ТГВ было не обращение пациента за помощью. В группе 1 у 1 ребенка была задержка терапии из-за развития индуцированной полихимиотерапией аплазии кроветворения на момент диагностики тромбоза, по 2 другим пациентам нет точных данных.

У 35 (78%) пациентов в исследовании через 3 мес отмечалась полная или частичная реканализация тромбоза. Обращает на себя внимание, что в группе с неЦВК-ТГВ полная или частичная реканализация тромбоза (через 3 мес от появления ТГВ) встречалась достоверно чаще ($p = 0,002$). В группе с ЦВК-ТГВ у 50% пациентов не было реканализации через 3 мес от момента появления ТГВ. Хотелось бы отметить, что 6 пациентам из 8, у которых не было реканализации (по одному пациенту нет данных, у другого была отсрочка из-за тромбоцитопении на момент установки диагноза ТГВ) была назначена антикоагулянтная терапия сразу же после диагностики ТГВ. У 3 пациентов из 8 (с отсутствием реканализации через 3 мес от момента появления ТГВ) после установленного диагноза ТГВ ЦВК не был удален.

В таблице 5 продемонстрированы осложнения тромбозов. Частота ПТС в настоящем исследовании составила 87% по шкале MVS и 68% по шкале CAPTSure. Не было выявлено статистически достоверной разницы между частотой ПТС у пациентов с ЦВК-ТГВ и у детей с неЦВК-ТГВ.

В группе с ЦВК-ТГВ при оценке по MVS легкий ПТС был диагностирован у 10 (77%) пациентов, среднетяжелый – у 3 (23%).

В группе с неЦВК-ТГВ при оценке по шкале MVS легкий ПТС был диагностирован у 14 (52%), среднетяжелый и тяжелый – у 13 (48%) пациентов (таблица 5).

При сравнении пациентов с ЦВК-ТГВ и неЦВК-ТГВ обращает на себя внимание более высокая частота среднетяжелого ПТС в группе 2: 23% против 44% в 1 группе, однако данные различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,2$). Тяжелый ПТС развился у 1 (4%) пациента в группе неЦВК-ТГВ.

Таблица 4
Характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 4
Patient characteristics

Параметр Parameter	ЦВК-ТГВ (группа 1; n = 17) CVC-related DVT (Group 1; n = 17)	неЦВК-ТГВ (группа 2; n = 30) non-CVC-related DVT (Group 2; n = 30)	p
1	2	3	4
Возраст на момент появления тромбоза, медиана (разброс), годы Median age at the time of thrombosis (range), years	4,1 (0–17)	15,5 (3–17)	< 0,001
Время наблюдения, медиана (разброс), годы Median follow-up time (range), years	5 (0,5–15)	1 (0,5–7,5)	0,001
Пол Gender			
Мальчики, n (%) Males, n (%)	7 (41)	13 (43)	0,9
Девочки, n (%) Females, n (%)	10 (59)	17 (57)	
ИМТ BMI			
Повышен, n (%) Increased, n (%)	5 (33)	6 (24)	0,7
В норме, n (%) Normal, n (%)	10 (67)	19 (76)	
Нет данных, n (%) No data available, n (%)	2	5	
Факторы риска Risk factors			
Инфекция, n (%) Infection, n (%)	3 (17)	0	
Онкология (сопутствующий диагноз), n (%) Cancer (a concomitant disease), n (%)	11 (65)	0	
Онкология (сдавление опухолью), n (%) Cancer (compression by a tumor), n (%)	0	3 (10)	
Врожденный порок сердца, n (%) Congenital heart disease, n (%)	1 (6)	0	
Спонтанный тромбоз, n (%) Spontaneous thrombosis, n (%)	0	18 (60)	
Подозрение на синдром Педжета, n (%) Suspected Paget-Schroetter disease, n (%)	0	2 (7)	
Беременность, n (%) Pregnancy, n (%)	0	1 (3)	
Прием комбинированных пероральных контрацептивов, n (%) Combined oral contraception, n (%)	0	2 (7)	
Хирургическое вмешательство, n (%) Surgery, n (%)	0	3 (10)	
Длительный переезд в транспорте (> 24 ч) или перелет в самолете (4 ч), n (%) Long car rides (> 24 h) or long flights (4 h), n (%)	0	1 (3)	
Недоношенность, n (%) Premature birth, n (%)	1 (6)	0	
Энтеропатия, необходимость постоянного парентерального питания, n (%) Enteropathy, constantly necessary parenteral nutrition, n (%)	1 (6)	0	
Тромбофилия Thrombophilia			
Да, n (%) Yes, n (%)	3 (33)	14 (50)	0,5
Нет, n (%) No, n (%)	6 (67)	14 (50)	
Не обследован, n (%) Not tested, n (%)	8	2	
Локализация тромбоза Location of thrombosis			
Верхняя конечность, n (%) Upper extremity, n (%)	12 (71)	9 (30)	0,0014
Нижняя конечность, n (%) Lower extremity, n (%)	5 (29)	21 (70)	
Терапия Treatment			
Длительность, медиана (разброс), мес Median duration of treatment (range), months	4,5 (1,5–42)	7 (3,5–60)	0,091
Отложена на более 48 ч, n (%) Delayed for more than 48 h, n (%)	3 (21)	7 (24)	> 0,9
Начата сразу, n (%) Started immediately, n (%)	11 (79)	22 (76)	
Нет данных о длительности, n (%) No data on treatment duration, n (%)	1	1	

1	2	3	4
Не проводилась, n (%) No treatment, n (%)	2 (12)	0	
Реканализация (3 мес от момента появления тромбоза) Recanalization (at 3 months after thrombosis)			
Есть (полная/частичная), n (%) Yes (complete/partial), n (%)	8 (50)	27 (93)	0,002
Нет, n (%) No, n (%)	8 (50)	2 (7)	
Нет данных, n (%) No data available, n (%)	1	1	

Notes. CVC-related DVT – deep vein thrombosis associated with the use of a central venous catheter; non-CVC-related DVT – deep vein thrombosis not associated with the use of a central venous catheter; BMI – body mass index.

Таблица 5
Осложнения тромбозов у пациентов, включенных в исследование

Table 5
Complications of thrombosis in the included patients

Параметр Parameter	ЦВК-ТГВ (группа 1; n = 17) CVC-related DVT (Group 1; n = 17)	неЦВК-ТГВ (группа 2; n = 30) non-CVC-related DVT (Group 2; n = 30)	p
ПТС по MVS/MJI PTS as per MVS/MJI			
Есть, n (%) Yes, n (%)	13 (76)	28 (93)	0,2
Нет, n (%) No, n (%)	4 (24)	2 (7)	
Тяжесть ПТС по MVS PTS severity as per MVS			
Легкий, n (%) Mild, n (%)	10 (77)	14 (52)	0,2
Среднетяжелый, n (%) Moderate, n (%)	3 (23)	12 (44)	
Тяжелый, n (%) Severe, n (%)	0	1 (4)	
Нет данных, n (%) No data available, n (%)	0	1	
ПТС по CAPTSure PTS as per CAPTSure			
Есть, n (%) Yes, n (%)	10 (71)	13 (65)	0,7
Нет, n (%) No, n (%)	4 (29)	7 (35)	
Нет данных, n (%) No data available, n (%)	3	10	
Тяжесть ПТС по CAPTSure PTS severity as per CAPTSure			
Легкий, n (%) Mild, n (%)	7 (70)	6 (46)	0,4
Среднетяжелый/тяжелый, n (%) Moderate/severe, n (%)	3 (30)	7 (54)	

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявлено, что пациенты с ЦВК-ТГВ были моложе на момент первого эпизода тромбоза, период наблюдения за ними был дольше, реканализация через 3 мес от момента появления ТГВ была хуже. Частота ПТС в обеих группах была сопоставима. Отмечается тенденция, что у пациентов с неЦВК-ТГВ чаще встречается более тяжелый ПТС, однако различия оказались статистически незначимыми.

Возраст пациентов на момент появления тромбоза в группе ЦВК-ТГВ напрямую связан со временем возникновения основного заболевания, так как ЦВК был установлен для обеспечения терапии основной патологии. В группе неЦВК-ТГВ большее количество тромбозов наблюдалось в подростковом возрасте,

что согласуется с особенностями их распространения в детском возрасте, а также отражает особенности выборки [12]. Большинство тромбозов (60%) в группе 2 – неспровоцированные. По данным исследований, например Н. Whitworth и соавт. [13], именно в подростковом возрасте часто встречались спонтанные тромбозы.

При оценке локализации тромбоза обращает на себя внимание, что в группе 1 достоверно чаще встречались ТГВ верхней конечности – 71% пациентов, что, возможно, связано с устоявшейся практикой постановки ЦВК в сосуды системы верхней полой вены. В группе 2 – ТГВ нижней конечности – 70% пациентов. Данная особенность также подтверждается в литературе: неЦВК-ТГВ редко встречаются у детей в системе верхней полой вены [14].

Частота встречаемости избыточной массы тела в данном исследовании (на момент оценки ПТС) составила 29% в группе 1 и 20% в группе 2. Эти показатели несколько выше, чем распространенность избыточной массы тела среди детей в Российской Федерации. По данным эпидемиологических исследований, распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах России колеблется от 5,5 до 11,8% [7]. В исследованиях среди взрослых ИМТ являлся важным прогностическим фактором развития ПТС [15, 16]. В работе W. Kreuz (2006) [17] у 103 детей после ТГВ повышенный ИМТ был ассоциирован с увеличением частоты ПТС.

Частота ПТС составила 87% при оценке по шкале MVS и 68% при оценке по шкале CAPTSure. По сравнению с ранее проводимыми исследованиями частота развития ПТС в настоящем исследовании выше [2, 17–20].

Хочется отметить, что данный показатель оценивается довольно вариабельно в различных исследованиях, несмотря на применение одних и тех же диагностических инструментов. Например, частота ПТС составила 72% в исследовании R. Kumar и соавт. (2015) [19], а в исследовании W. Kreuz (2006) [17] – 32%, в обеих работах для диагностики ПТС применялась шкала MVS. По данным последнего обзора литературы [3], разброс данных при оценке частоты ПТС, вероятно, связан с особенностями выборки пациентов, инструментами, используемыми для оценки ПТС, а также различиями в дизайне проводимых исследований. N.A. Goldenberg и соавт. в обзоре литературы (2010) подчеркивают, что частота ПТС в ретроспективных исследованиях выше [20].

В настоящем исследовании применялись диагностические инструменты, рекомендованные Международным обществом тромбоза и гемостаза для оценки ПТС у детей [21]. Наиболее вероятно, что высокая распространенность связана с особенностями выборки, типом исследования (ретроспективное), возможно, более внимательной клинической оценкой, а также заинтересованностью врачей в проведении анализа.

Одной из важных особенностей данной работы является то, что критерием включения было наличие симптоматического ТГВ. В исследованиях, проведенных среди взрослых пациентов, частота ПТС выше при симптоматическом тромбозе, например, в работе Ginsberg и соавт. (2001) [22], в котором приняли участие 202 пациента после перенесенного ТГВ, одной из целей была оценка частоты ПТС. Авторы отмечают, что частота развития ПТС через 1 год у пациентов с симптоматическим тромбозом составила 27% против 3,7% у пациентов с асимптоматическим тромбозом ($p < 0,001$). В исследованиях, проведенных среди детей, Avila и соавт. (2021) [2] и Tousovska и соавт. (2009) [23] также подчеркивали, что ПТС чаще

встречался у пациентов с симптоматическим тромбозом.

В нашем исследовании у большинства пациентов (60% по MVS и 57% по CAPTSure среди детей с ПТС) в обеих группах ПТС представлен легкой формой, был всего 1 ребенок с тяжелым течением. У взрослых частота встречаемости тяжелого ПТС составляет 5–10% [24]. Недавнее исследование качества жизни у детей и молодых взрослых с ПТС показало, что в отличие от более тяжелых случаев оценка качества жизни пациентов с легким ПТС была аналогична таковой у детей без ПТС [25]. Таким образом, можно предположить, что есть тенденция к более благоприятному течению ПТС в детском возрасте. Однако, принимая во внимание, что ПТС является отсроченным осложнением, необходимо оценить динамику развития симптомов и тяжесть хронической венозной недостаточности в дальнейшем. Такая высокая частота обнаружения признаков легкого ПТС у детей позволит нам выделить широкую группу пациентов для наблюдения в динамике.

В дальнейшем интересными, на наш взгляд, были бы исследования по оценке распространенности и факторов риска ПТС у детей, включающие большой размер выборки, влияния клинической картины тромбоза (симптоматический/асимптоматический) на частоту и тяжесть ПТС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота ПТС у пациентов с симптоматическим тромбозом в настоящем исследовании была довольно высокой и составила 87% при оценке по шкале MVS и 68% при оценке по шкале CAPTSure. Но необходимо отметить, что большинство пациентов в обеих группах были с легкой формой ПТС. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте и тяжести ПТС у пациентов с ЦВК-ТГВ и детей с неЦВК-ТГВ. Отмечается тенденция, что у пациентов с неЦВК-ТГВ чаще встречается более тяжелый ПТС, однако различия оказались статистически незначимыми.

Дальнейшие исследования в области ПТС помогут лучше структурировать наблюдение за детьми после перенесенного ТГВ, а также улучшить терапевтические стратегии для них.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Yafoshkina T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

Levin P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

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

Литература / References

- O'Brien S.H., Stanek J.R., Witmer C.M., Raffini L. The Continued Rise of Venous Thromboembolism Across US Children's Hospitals. *Pediatrics* 2022; 149 (3): e2021054649. DOI: 10.1542/peds.2021-054649
- Avila L., Amiri N., De R., Vincelli J., Pullenayegum E., Williams S., et al. Characteristics of upper- and lower-extremity deep vein thrombosis and predictors of postthrombotic syndrome in children. *Blood Adv* 2021; 5 (19): 3737–47. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004727>
- Betensky M., Goldenberg N.A. Post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res* 2018; 164: 129–35. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.024
- Kahn S.R., Comerota A.J., Cushman M., Evans N.S., Ginsberg J.S., Goldenberg N., et al.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association Circulation 2014; 130 (18): 1636–61.
- [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age> (accessed 05.12.2023).
- [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age> (accessed 05.12.2023).
- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А., Васюкова О.В., Гирш Я.В. и др. Ожирение у детей: клинические рекомендации. Проблемы эндокринологии 2021; 67 (5): 67–83. DOI: 10.14341/probl12802 [Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Bolotova N.V., Bogova E.A., Vasukova O.V., Girsh Ya.V., et al. Obesity in children: Clinical guidelines. Problems of Endocrinology 2021; 67 (5): 67–83. (In Russ.)].
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В. и др. Ожирение: клинические рекомендации. Consilium Medicum 2021; 23 (4): 311–25. [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ershova E.V., et al. Obesity: Clinical guidelines. Consilium Medicum 2021; 23 (4): 311–25. (In Russ.)].
- Manco-Johnson M.J., Knapp-Clevenger R., Miller B.I., Hays T. Post-thrombotic syndrome (PTS) in children: validation of a new pediatric outcome instrument and results in a comprehensive cohort of children with extremity deep vein thrombosis (DVT). *Blood* 2003; 102: 553a.
- Kuhle S., Koloshuk B., Marzintotto V., Bauman M., Massicotte P., Andrew M., et al. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res* 2003; 111 (4–5): 227–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2003.09.008>.
- Avila M.L., Feldman B.M., Pullenayegum E., Lumia C., Montoya M.I., Vincelli J., et al. Post-thrombotic syndrome in children: Measurement properties of CAPTSure, a new diagnostic tool. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3 (4): 652–7. DOI: 10.1002/rth.12251
- Tuckuviene R., Christensen A.L., Helgestad J., Johnsen S.P., Kristensen S.R. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr* 2011; 159 (4): 663–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.052
- Whitworth H., Clark H.H., Hubbard R.A., Witmer C., Leonard C.E., Raffini L. High rate of recurrent venous thromboembolism in children and adolescents with unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2023; 21 (1): 47–56. DOI: 10.1016/j.jtha.2022.11.031
- [Electronic resource] URL: <https://www.uptodate.com/contents/venous-thrombosis-and-thromboembolism-vte-in-children-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis> (accessed 05.12.2023).
- Kahn S.R., Shrier I., Julian J.A., Ducruet T., Arsenault L., Miron M.J., et al. Determinants and Time Course of the Postthrombotic Syndrome after Acute Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 698–707. DOI: 10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004
- Tick L.W., Kramer M.H., Rosendaal F.R., Faber W.R., Doggen C.J. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6 (12): 2075–81.
- Kreuz W., Stoll M., Junker R., Heinicke A., Schobess R., Kurnik K., et al. Familial elevated factor VIII in children with symptomatic venous thrombosis and post-thrombotic syndrome: results of a multicenter study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (8): 1901–6. DOI: 10.1161/01.ATV.0000227510.36653.ed
- Betensky M., Amankwah E.K., Brandal S., Everett A.D., Goldenberg N.A. Plasma fibrinolysis, inflammatory markers, and postthrombotic syndrome: preliminary findings from the Kids-DOTT Biobank. *Blood Adv* 2021; 5 (1): 233–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002974
- Kumar R., Rodriguez V., Matsumoto J.M., Khan S.P., Weaver A.L., McBane R.D., et al. Prevalence and risk factors for post thrombotic syndrome after deep vein thrombosis in children: a cohort study. *Thromb Res* 2015; 135 (2): 347–51. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.005
- Goldenberg N.A., Donadini M.P., Kahn S.R., Crowther M., Kenet G., Nowak-Göttl U., et al. 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
- O'Brien S.H., Zia A. Hemostatic and thrombotic disorders in the pediatric patient. *Blood* 2022; 140 (6): 533–41.
- Ginsberg J.S., Hirsh J., Julian J., Vander Laande Vries M., Magier D., MacKinnon B., et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001; 161 (17): 2105–9. DOI: 10.1001/archinte.161.17.2105
- 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 Coagul Fibrinolysis* 2009; 20 (7): 583–9. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32832ff577
- [Electronic resource] URL: www.uptodate.com/post-thrombotic-postphlebotic-syndrome (accessed 05.12.2023).
- Kumar R., Rodriguez V., Matsumoto J.M., Khan S.P., Weaver A.L., McBane R.D., et al. Health-related quality of life in children and young adults with post-thrombotic syndrome: results from a cross-sectional study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (3): 546–51. DOI: 10.1002/pbc.24840