

Асимптоматические тромбозы глубоких вен у детей и их отдаленные осложнения

Т.Ю. Яфошкина, Д.Б. Флоринский, А.Е. Руднева, П.А. Левин, П.А. Жарков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Татьяна Юрьевна Яфошкина yafoshkina.tatyana@gmail.com

Введение. За последние 10 лет отмечается увеличение количества тромбозов у госпитализированных детей на 130 %. Асимптоматический тромбоз глубоких вен (аТГВ) является случайной находкой, а данные о его частоте встречаемости, характеристиках и осложнениях зачастую представлены совместно с симптоматическими тромбозами, поэтому проблема бессимптомных тромбозов остается недостаточно изученной.

Цель исследования – изучить характеристики пациентов с асимптоматическим тромбозом, исходы тромбозов, а также частоту, степень тяжести и факторы риска посттромботического синдрома (ПТС) у таких пациентов. Оценить влияние терапии на реканализацию и развитие ПТС после аТГВ у детей.

Материалы и методы. Было проведено моноцентровое ретроспективное исследование, в котором приняли участие 48 пациентов с аТГВ верхней или нижней конечности в возрасте от рождения до 17 лет (на момент развития тромбоза). Все пациенты наблюдались амбулаторно или получали стационарное лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2013 по 2023 г. Пациенты были разделены на 2 группы: дети, которые не получали антикоагулянтную терапию (группа 1), и пациенты, которым данная терапия проводилась (группа 2). Далее у них были проанализированы частота развития, степень тяжести и факторы риска ПТС. Оценка ПТС проводилась в ходе плановых визитов больных к гематологу в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева или с помощью интервью по телефону. Для диагностики ПТС использовались русифицированные варианты опросников Manco–Jonson Instrument (MJI), Modified Villalta Scale (MVS), the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure). Наличие статистически значимой разницы между двумя группами проверялось при помощи анализа таблиц сопряженности критерием хи-квадрат или, если в таблице был один из показателей меньше 5, точным тестом Фишера.

Результаты. Большинство тромбозов (96 %) локализовались в системе верхней полой вены, 27 % тромбозов в исследовании – окклюзионные. Между группами пациентов, которые не получали терапию и которые ее получали, не отмечалось статистически значимых различий по возрасту, полу, наличию реканализации (полной или частичной) в исходе тромбоза, а также по частоте ПТС. Общая частота ПТС составила 46 % по шкале MVS/MJS и 29 % – по шкале CAPTSure. У большинства пациентов с ПТС отмечалось легкое течение, самым частым симптомом было наличие коллатералей. У 1 больной из группы 2 был среднетяжелый ПТС по шкале CAPTSure.

Заключение. Общая частота ПТС у детей после аТГВ составила 46 % при оценке хотя бы по одной из шкал. Большинство случаев представлены легкой формой и имеют минимальные клинические симптомы. Не было статистически достоверных различий по реканализации тромбоза спустя 3 мес между группами пациентов, которые получали антикоагулянтную терапию и без нее. Также не отмечено значимых различий по частоте и тяжести ПТС между группами.

Ключевые слова: посттромботический синдром, посттромботический синдром у детей, посттромботический синдром после асимптоматических тромбозов, осложнения тромбоза глубоких вен, асимптоматический тромбоз у детей

Для цитирования: Яфошкина Т.Ю., Флоринский Д.Б., Руднева А.Е., Левин П.А., Жарков П.А. Асимптоматические тромбозы глубоких вен у детей и их отдаленные осложнения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):21–7.

Информация об авторах

Т.Ю. Яфошкина: аспирант, врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yafoshkina.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

Д.Б. Флоринский: аспирант, врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mitia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>

А.Е. Руднева: к.м.н., врач-гематолог консультативного отделения, старший научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Anastasija.Rudneva@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6628-0760>

П.А. Левин: заместитель начальника отдела биostatистики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.levin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

П.А. Жарков: д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий отделом патологии гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAR-9203-2020

Вклад авторов

Т.Ю. Яфошкина: сбор клинических данных, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи

Д.Б. Флоринский: сбор клинических данных

А.Е. Руднева: сбор клинических данных, научное редактирование статьи

П.А. Левин: статистический анализ

П.А. Жарков: сбор клинических данных, анализ научного материала, научное редактирование статьи

Long-term consequence of asymptomatic thrombosis in children

T.Yu. Yafoshkina, D.B. Florinskiy, A.E. Rudneva, P.A. Levin, P.A. Zharkov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Over the past 10 years, there has been a 130 % increase in the amount of thrombosis in hospitalized children. The data about frequency, outcomes and long-term complications of incidental thrombosis is usually presented together with symptomatic thrombosis, and the problem of asymptomatic thrombosis seems to be underestimated.

Aim to the study – to assess the patient-related characteristics, outcomes of incidental thrombosis in children. To estimate the frequency, severity and risk factors of post-thrombotic syndrome (PTS) after incidental thrombosis. To evaluate the effect of therapy on thrombus resolution and frequency of PTS following asymptomatic deep vein thrombosis (DVT) in children.

Materials and methods. We have retrospectively analyzed the medical records of 48 patients from 0 to 17 years (at the time of thrombosis) from 2013 to 2023 of our tertiary care Centre with objectively confirmed asymptomatic DVT of upper or lower extremity. All patients were divided into 2 groups: patients, who did not receive antithrombotic treatment (G1) and who assessed therapy (G2). Then we analyzed the data of PTS assessment in these patients. PTS was measured using Manco–Jonson Instrument (MJI), Modified Villalta Scale (MVS), the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure). Chi-square test was used to assess the statistical significance of differences between groups.

Results. 90 % of patients were cancer patients, most of DVTs (96 %) were in the veins of upper extremity, 27 % of thrombosis were occlusive. There were no statistically significant differences between G1 and G2 in thrombus resolution, severity and frequency of PTS. The overall frequency of PTS was 46 % using MVS/MJI and 29 % using CAPTSure. Majority of children had mild PTS, the most common symptom was the presence of collaterals. There was 1 patient with moderate PTS in G2.

Conclusion. The overall frequency of PTS in patients with asymptomatic thrombosis was 46 %. However, most patients had mild PTS and slight clinical sings. There were no statistically significant difference in the rate of recanalization at 3 months after thrombosis between patients who received anticoagulant therapy and those who did not. Also, there were no statistically significant differences in the frequency and severity of PTS between groups.

Key words: post-thrombotic syndrome, post-thrombotic syndrome in children, post-thrombotic syndrome following asymptomatic thrombosis, long-term complications of deep vein thrombosis, incidental thrombosis in child

For citation: Yafoshkina T.Yu., Florinskiy D.B., Rudneva A.E., Levin P.A., Zharkov P.A. Long-term consequence of asymptomatic thrombosis in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):21–7.

Information about the authors

T. Yu. Yafoshkina: Postgraduate Student, Hematologist of Outpatient Consultative Unit at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yafoshkina.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

D. B. Florinskiy: Postgraduate Student, Hematologist of Outpatient Consultative Unit at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mitia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>

A. E. Rudneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of Outpatient Consultative Unit, Senior Researcher of the Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Anastasija.Rudneva@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6628-0760>

P. A. Levin: Deputy Head of the Biostatistics Department at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.levin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

P. A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Authors' contributions

T. Y. Yafoshkina: data collection, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, data analysis, writing the text of the article

D. B. Florinskiy: data collection

A. E. Rudneva: data collection, scientific edition of the article

P. A. Levin: statistical analysis

P. A. Zharkov: data collection, analysis of research material, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Количество тромбозов глубоких вен (ТГВ) у госпитализированных детей продолжает увеличиваться [1]. Наиболее вероятно, это результат прогресса в области ухода за тяжелообольными детьми. При применении более агрессивных методов терапии повышается выживаемость пациентов, но вместе с тем растет количество осложнений, одним из которых являются ТГВ. Они могут быть симптоматическими (сТГВ), которые проявляются различными признаками венозной обструкции (цианоз кожных покровов, боль, отек и др.), и асимптоматическими (аТГВ) [2].

аТГВ являются случайной находкой во время проведения плановых инструментальных исследований [2].

Самой частой причиной развития тромбоза у детей служит наличие центрального венозного катетера (ЦВК). Другие факторы риска включают тромбофилию, инфекцию, травму, иммобилизацию, злокачественные новообразования, наличие врожденного порока сердца (ВПС) и хронические воспалительные состояния [3].

Подходы к лечению аТГВ со временем изменялись. Согласно рекомендациям по терапии детских тромбозов American College of Chest physicians (ACCP)

от 2012 г., рекомендовано назначать терапию всем пациентам с аТГВ, вне зависимости от действующих факторов риска [4]. Согласно рекомендациям Американского общества гематологов по терапии тромбозов у детей от 2018 г., алгоритм лечения аТГВ должен рассматриваться индивидуально. Допустимо как лечить, так и не лечить [5]. Однако антикоагулянтная терапия представляется подходящей для пациентов с ЦВК-ТГВ, у которых ЦВК не был удален и которым по-прежнему требуется венозный доступ, а также для больных, у кого симптомы прогрессируют [5]. В 2019 г. было опубликовано диссертационное исследование по тромбозам у детей с гемобластомами, в результатах которого было показано, что не рекомендуется рутинное назначение антитромботической терапии пациентам с аТГВ за исключением случаев, затрагивающих критически важные сосуды (вены внутренних органов и головного мозга, артерии легких), а также внутрисердечных тромбозов с признаками флотации и/или нарушающих сократительную способность сердца [6].

К осложнениям тромбозов относят дисфункцию катетера и, как следствие, потерю венозного доступа, тромбоэмболию легочной артерии, рост размеров тромба и усиление симптомов венозной недостаточности, рецидив тромбоза, посттромботический синдром (ПТС) [7]. ПТС – это наиболее распространенное отсроченное осложнение ТГВ, которое проявляется симптомами хронической венозной недостаточности [8]. Исследования по оценке ПТС у детей с аТГВ зачастую представлены вместе с симптоматическими тромбозами, а проблема аТГВ, их исходов и отдаленных осложнений остается недооцененной [7].

Цель исследования – оценить характеристики пациентов с аТГВ, проанализировать частоту и тяжесть ПТС у пациентов после аТГВ, а также проверить влияет ли назначение терапии пациентам с аТГВ на исход тромбоза (наличие/отсутствие реканализации), а также частоту ПТС.

Материалы и методы

Было проведено моноцентровое ретроспективное исследование, в котором приняли участие амбулаторные и стационарные пациенты НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2013 по 2023 г. Критериями включения были наличие объективно подтвержденного аТГВ верхней или нижней конечностей; возраст от 0 до 17 лет включительно; наличие оценки по шкалам ПТС не менее чем через 6 мес от момента ТГВ.

Также для каждого пациента оценивались следующие данные:

- возраст пациента на момент ТГВ, пол пациента;
- наличие маркеров тромбофилии. За тромбофилию принимали выявление полиморфизма FV Leiden, полиморфизма гена протромбина (*FIIIG20210A*); дефициты протеина S, протеина C, антипротромбина III, выявление лабораторных критериев антифосфолипидного синдрома (положительный титр антител к кардиолипину IgG, IgM и/или бета-2 гликопротеи-

ну IgG, IgM и/или положительный тест на волчаночный антикоагулянт как минимум в 2 исследованиях с интервалом не менее 12 нед), повышение концентрации липопротеина (а), повышение активности FVIII;

- сведения о сопутствующей патологии, которая могла явиться потенциальной причиной развития ТГВ:

1. данные анамнеза о постановке ЦВК;
2. онкологическая патология;
3. оперативное вмешательство, травма, инфекционный процесс в течение не более 30 дней до момента объективно подтвержденного тромбоза;
4. наличие ВПС;
 - локализация ТГВ;
 - терапия ТГВ (длительность; время начала после диагностики ТГВ);
 - исход тромбоза (отсутствие реканализации, полная или частичная реканализация через 3 мес от момента тромбоза).

Реканализация оценивалась как уменьшение размеров тромба на 5 мм и более (частичная реканализация) или полный лизис тромботических масс (полная реканализация). Отсутствие реканализации устанавливалось, если размеры тромба не изменились или изменения размеров составляли менее 5 мм.

Далее были проанализированы данные о наличии и степени тяжести ПТС у этих пациентов. Оценка ПТС проводилась в ходе плановых визитов к гематологу в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева или после обучения 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–Jonson Instrument (MJI) [9], Modified Villalta Scale (MVS) [10], the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure) [11]. Оценка выраженности ПТС проводилась не менее чем через 6 мес от момента выявления тромбоза.

При оценке по MJI всем пациентам, которые набрали 1 балл и более, был установлен ПТС. Оценка степени тяжести ПТС данной шкалой не предусматривает [9]. 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 соответствует легкому ПТС, а оценка ≥ 31 балла – среднетяжелому или тяжелому ПТС [12].

В целях оценки влияния проводимой терапии на исход тромбоза, а также на развитие ПТС пациенты были разделены на 2 группы: дети, которые не получали антикоагулянтную терапию (группа 1), и пациенты, которым данная терапия проводилась (группа 2). Наличие статистически значимых различий между двумя группами проверялось при помощи анализа таблиц сопряженности критерием хи-квадрат или, если одно из значений в любой ячейке таблицы было

менее 5, точным тестом Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Также среди всех пациентов с аТГВ была проведена оценка факторов риска, которые могли оказать влияние на развитие ПТС. В качестве потенциальных предикторов были оценены пол, возраст старше 10 лет, полная окклюзия, наличие реканализации (полной или частичной). Дети подразделялись на подгруппы (обладающие данным признаком против всех остальных, у которых данный признак не встречался). Наличие статистически значимой разницы между двумя группами проверялось при помощи анализа таблиц сопряженности критерием хи-квадрат.

Для статистических расчетов использовались программы RStudio Server версии 1.3.959; Jamovi 2.3.21.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом и поддержано ученым советом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Результаты

Всего в исследование включены 48 пациентов с аТГВ верхней или нижней конечностей. Из них 13 (27 %) больных не получали терапию и 35 (73 %), которым проводилась антикоагулянтная терапия. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Между группами не наблюдалось статистически значимых различий по возрасту, полу, длительности наблюдения за пациентами, а также по локализации тромбоза.

Таблица 1. Характеристика пациентов (начало)

Table 1. Characteristics of patients (beginning)

Показатель Characteristics	Терапия не проводилась, $n = 13$ (группа 1) Not treated patients, $n = 13$ (G1)	Терапия проводилась, $n = 35$ (группа 2) Treated patients, $n = 35$ (G2)	p
Возраст на момент тромбоза, годы <i>The age at the time of venous thrombosis, years</i>			
Медиана (разброс) Median (range)	3 (0–15)	4 (0–17)	0,2
Длительность наблюдения, годы <i>Time of follow-up, years</i>			
Медиана (разброс) Median (range)	7 (1,8–10)	7 (0,5–10,5)	0,8
Пол <i>Gender</i>			
Мальчики Boys	7 (54 %)	21 (60 %)	0,7
Девочки Girls	6 (46 %)	14 (40 %)	

Таблица 1. Характеристика пациентов (окончание)

Table 1. Characteristics of patients (end)

Показатель Characteristics	Терапия не проводилась, $n = 13$ (группа 1) Not treated patients, $n = 13$ (G1)	Терапия проводилась, $n = 35$ (группа 2) Treated patients, $n = 35$ (G2)	p
Факторы риска ТГВ* <i>DVT risk factors*</i>			
ЦВК CVC	13 (100 %)	34 (97 %)	–
Онкологическое заболевание (основное) Oncology (underlying disease)	12 (92 %)	31 (89 %)	–
Талассемия Thalassemia	0	1 (3 %)	–
Онкологическое заболевание (сдавление сосудов опухолью) Oncology (compression of veins by a tumor)	0	1 (3 %)	–
Синдром мальабсорбции, необходимость парентерального питания Malabsorption, parenteral nutrition	0	1 (3 %)	–
ВПС Congenital heart disease	1 (8 %)	0	–
Повреждение сосуда во время оперативного вмешательства Vessel damage during surgery	0	1 (3 %)	–
Тяжелое состояние после травмы и эпизода острого нарушения мозгового кровообращения Patient in serious condition after trauma and stroke	0	1 (3 %)	–
Тромбофилия <i>Thrombophilia</i>			
Да Yes	0 (0 %)	2 (15 %)	
Нет No	1 (100 %)	11 (85 %)	> 0,9
Нет данных No data	12	22	
Локализация тромбоза <i>Thrombus localization</i>			
Верхняя конечность Upper extremity	12 (92 %)	34 (97 %)	0,5
Нижняя конечность Lower extremity	1 (8 %)	1 (3 %)	
Полная окклюзия <i>Complete occlusion</i>			
Да Yes	2 (17 %)	11 (34 %)	0,5
Нет No	10 (83 %)	21 (66 %)	
Нет данных No data	1	3	
Реканализация (через 3 мес с момента тромбоза) <i>Recanalization (3 month after thrombosis)</i>			
Да (полная или частичная) Yes (partial or complete)	5 (45 %)	20 (59 %)	0,5
Нет No	6 (55 %)	14 (41 %)	
Нет данных No data	2	1	

Примечание. * – возможно наличие нескольких факторов риска у одного пациента.

Note. * – patients in this group could have more than 1 risk factor.

Большинство пациентов в исследовании ($n = 47; 98\%$) – это дети с ЦВК-ТГВ. У 1 (2%) больного тромбоз был вызван повреждением вен шеи и верхней конечности во время оперативного вмешательства и диагностирован при плановом контрольном исследовании. Девяносто процентов пациентов – это дети с онкологической патологией, среди них 56% составляли больные с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). ЦВК был установлен для проведения терапии основного заболевания. Девяносто шесть процентов (46 случаев) тромбозов локализовались в системе верхней полой вены, 27% из них – окклюзионные. Хотелось бы отметить, что между группами не было статистических значимых различий по количеству окклюзионных тромбозов ($p = 0,5$).

Пятнадцать (31%) пациентов после развития ТГВ были обследованы для исключения тромбофилии, в 2 случаях был диагностирован дефицит естественных антикоагулянтов: 1 пациент с дефицитом протейна С и 1 пациент с сочетанным дефицитом АТШ, протейнов С и S. Оба пациента – это дети с ОЛЛ, которые в момент выявления тромбоза получали терапию L-аспарагиназой.

Общая частота ПТС (табл. 2) составила 46% по шкале MVS/MJS и 29% – по шкале CAPTSure. Большинство случаев ПТС были расценены как легкая форма, самым частым симптомом было наличие венозных коллатералей (табл. 3). Лишь у 1 пациентки в группе 2 был диагностирован среднетяжелый ПТС по шкале CAPTSure: ее беспокоили боли в пораженной конечности, отечность, снижение толерантности к физической нагрузке.

Таблица 2. Частота ПТС
Table 2. Frequency of PTS

Показатель Characteristics	Терапия не проводилась, $n = 13$ (группа 1) Not treated patients, $n = 13$ (G1)	Терапия проводилась, $n = 35$ (группа 2) Treated patients, $n = 35$ (G2)	p
ПТС по MVS/MJS PTS (MVS/MJS)			
Да Yes	5 (38%)	17 (49%)	0,5
Нет No	8 (62%)	18 (51%)	
ПТС по CAPTSure PTS (CAPTSure)			
Да Yes	4 (31%)	10 (30%)	> 0,9
Нет No	9 (69%)	23 (70%)	
Нет данных No data	0	2	

На основании проведенного анализа у пациентов с аТГВ факт назначения терапии не оказывал влияния на исход тромбоза, а также частоту и тяжесть ПТС (см. табл. 1 и 2).

Таблица 3. Симптомы ПТС
Table 3. PTS symptoms

Симптом* Symptom*	Пациенты из группы 1 ($n = 5$), у которых развился ПТС Patients in G1 ($n = 5$), who had PTS	Пациенты из группы 2 ($n = 17$), у которых развился ПТС Patients in G2 ($n = 17$), who had PTS
Поверхностные коллатерали Collaterals	5 (100%)	12 (71%)
Боль Pain	–	2 (12%)
Увеличение объема окружности конечности Increased limb circumference	1 (20%)	1 (6%)
Отечность Swelling	–	1 (6%)
Снижение толерантности к физической нагрузке локальных мышечных групп Worse endurance	–	2 (12%)
Покалывания в пораженной конечности (парестезии) Tingling	1 (20%)	–

Примечание. * – у одного пациента могло быть несколько различных симптомов.

Note. * – one patient may report several symptoms.

Также в ходе анализа была проведена оценка факторов риска ПТС. Ни один из них не оказал статистически достоверного влияния на развитие ПТС, однако отмечался тренд ($p = 0,076$), что пациенты с окклюзивным тромбозом больше подвержены риску развития ПТС (табл. 4).

Таблица 4. Факторы риска ПТС
Table 4. PTS risk factors

Фактор риска Risk factor	p
Пол Gender	0,6
Возраст старше 10 лет Age over 10 years	0,83
Полная окклюзия Complete occlusion	0,076
Наличие реканализации через 3 мес с момента тромбоза (полной или частичной) Recanalization in 3 months after DVT (both complete and partial)	0,256

Обсуждение

Целью настоящего исследования было изучить частоту и тяжесть развития ПТС у пациентов после аТГВ, а также оценить влияние терапии на исход тромбоза (наличие/отсутствие реканализации) и частоту ПТС. На основании проведенного анализа не установлено влияния антикоагулянтной терапии на исход тромбоза, частоту и тяжесть ПТС у пациентов с аТГВ.

Средний возраст пациентов в исследовании составил 3 (группа 1) и 4 (группа 2) года. Так как боль-

шую часть исследуемых (56 %) составляли пациенты с ОЛЛ, медиана возраста в данном случае отражает время дебюта основного заболевания и сопоставима с возрастным пиком заболеваемости ОЛЛ у детей [13].

При сравнении с исследованием S. Kuhle et al., где также оценивалась частота ПТС у пациентов после аТГВ, отмечалась небольшая разница с результатами настоящего исследования – 46 % в нашей работе против 54 % в обсуждаемой работе [14]. Небольшие различия в частоте ПТС, возможно, связаны с немногочисленным размером выборки в исследовании коллег – 13 человек. Также хотелось бы отметить, что в исследовании S. Kuhle et al. у 1 из 7 пациентов с диагностированным ПТС наблюдалась среднетяжелая форма [14].

В исследовании L. Avila et al. была проанализирована частота ПТС у пациентов с ТГВ верхних конечностей – аТГВ (48 % больных) и сТГВ (52 %) [15]. Все пациенты были разделены на подгруппы на основании этиологии тромбоза: первичный (отсутствие провоцирующих факторов) тромбоз и вторичный тромбоз. В подгруппе вторичных тромбозов 93 % составили пациенты с ЦВК-ТГВ. Частота ПТС (по шкале MVS) оказалась сопоставимой с нашей работой – 46 % в настоящем исследовании против 43 % в исследовании L. Avila et al. Большинство пациентов как в нашей работе, так и в исследовании коллег были с легкой формой ПТС. Самыми частыми симптомами ПТС в обсуждаемом исследовании были наличие поверхностных коллатералей и увеличение окружности конечности, что согласуется с нашими данными [15].

Ранее мы попытались сравнить частоту и тяжесть ПТС у пациентов после аТГВ, ассоциированных с ЦВК, и симптоматических ЦВК-ТГВ – она оказалась сопоставимой [15]. Также нам кажется интересным попытаться сравнить частоту и тяжесть ПТС у пациентов настоящего исследования с детьми после симптоматических неЦВК-ТГВ. По данным ранее опубликованных работ было показано, что у пациентов с тромбозом, не ассоциированным с ЦВК, ПТС развивается достоверно чаще, и число больных со среднетяжелой формой достоверно выше, по сравнению с детьми после ЦВК-ТГВ, в том числе и асимптоматических [12, 15].

S. Jones et al. в обзоре, который посвящен аТГВ у детей, отмечают, что различия в этиологии и патогенезе между симптоматическими и бессимптомными ТГВ являются причиной более частого развития неблагоприятных исходов у пациентов с сТГВ, таких как остаточный тромб, рецидив и ПТС [7]. Это позволяет предположить, что, возможно, не все тромботические события требуют одинаковых принципов лечения.

При оценке возможных факторов риска в настоящем исследовании был выявлен тренд, что наличие окклюзионного тромбоза предрасполагает к разви-

тию ПТС, что подтверждается данными предыдущих исследований [16].

По данным обзора S. Jones et al., который посвящен аТГВ, вопрос лечить или не лечить аТГВ по-прежнему остается открытым. Учитывая риск развития кровотечения при применении антикоагулянтов, особенно у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, отказ от лечения представляется более безопасным вариантом, особенно когда риск развития осложнений ТГВ довольно низкий или не отличается от такового при назначении терапии [7]. В нашей работе было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий в исходах между группами пациентов, получавших и не получавших терапию, что согласуется с ранее опубликованными результатами [6, 17]. Тем не менее для ответа на вопрос о целесообразности терапии аТГВ требуется больше исследований с большим числом участников.

В ходе настоящего исследования было выявлено, что после аТГВ также может развиваться ПТС, однако большинство случаев представлены легкой формой. 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 данного синдрома [18].

ПТС является отсроченным осложнением, поэтому важную роль играет длительность наблюдения за пациентом [19]. В исследовании L. Avila et al. [12] было продемонстрировано, что баллы по шкале CAPTSure увеличиваются с течением времени (0,9 балла в год) у детей с ЦВК-ТГВ. В клинических рекомендациях Международного общества по тромбозу и гемостазу (International society on thrombosis and hemostasis (ISTH)) по ведению ПТС у детей также указывают на необходимость наблюдения за детьми в течение минимум 5–10 лет для оценки ПТС в динамике [19]. В настоящем исследовании медиана длительности наблюдения за детьми составила 7 лет, что свидетельствует об адекватности оценки ПТС.

Необходимо отметить, что недостатком настоящего исследования было небольшое число пациентов, а также его ретроспективный характер, что могло оказать влияние на результат анализа.

Заключение

В результате данной работы было продемонстрировано, что после аТГВ у пациентов может развиваться ПТС. Большинство случаев были представлены легкой формой и имели минимальные клинические симптомы, однако существует риск прогрессии ПТС в динамике. При сравнении групп пациентов, которые получали антикоагулянтную терапию и тех, кто ее не получал, не было статистически достоверных различий по реканализации тромбоза спустя 3 мес. Также не было значимых различий по частоте и тяжести ПТС между группами.

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.
- Sol J.J., Knoester H., de Neef M., Smets A.M.J.B., Betlem A., van Ommen C.H. Chronic Complications After Femoral Central Venous Catheter-related Thrombosis in Critically Ill Children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(6):462–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000000370.
- <https://www.uptodate.com/contents/venous-thrombosis-and-thromboembolism-vte-in-children-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
- Monagle P., Chan A.K.C., Goldenberg N.A., Ichord R.N., Journeycake J.M., Nowak-Göttl U., Vesely S.K. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S–e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308. Erratum in: *Chest*. 2014;146(6):1694. Dosage error in article text. Erratum in: *Chest*. 2014;146(5):1422. PMID: 22315277.
- Monagle P., Cuello C.A., Augustine C., Bonduel M., Brandão L.R., Capman T., Chan A.K.C., Hanson S., Male C., Meerpohl J., Newall F., O'Brien S.H., Raffini L., van Ommen H., Wiernikowski J., Williams S., Bhatt M., Riva J.J., Roldan Y., Schwab N., Mustafa R.A., Vesely S.K. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3292–3316. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024786.
- Жарков П.А. Анти тромботическая терапия и профилактика тромбозов глубоких вен у детей с гемобластозами и синдромами костномозговой недостаточности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2019. 52 с. [Zharkov P.A. Antithrombotic therapy and prevention of deep vein thrombosis in children with hematological malignancies and bone marrow failure syndromes. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2019. 52 p. (In Russ.)].
- Jones S., Monagle P., Newall F. Do asymptomatic clots in children matter? *Thromb Res*. 2020;189:24–34. doi: 10.1016/j.thromres.2020.02.013.
- Яфوشкина Т.Ю., Жарков П.А. Посттромботический синдром у детей (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2022;9(1):45–51. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-1-45-51. [Yafoshkina T.Yu., Zharkov P.A. Post-thrombotic syndrome in children (review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;9(1):45–51. (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–553A abstract. ISI.
- Kuhle S., Koloshuk B., Marzinotto V., Bauman M., Massicotte P., Andrew M., Chan A., Abdolell M., Mitchell L. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res*. 2003;111(4–5):227–33. doi: 10.1016/j.thromres.2003.09.008. PMID: 14693168.
- Avila M.L., Feldman B.M., Pullenayegum E., Lumia C., Montoya M.I., Vincelli J. 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/rth2.12251. PMID: 31624784.
- Avila L., Amiri N., De R., Vincelli J., Pullenayegum E., Williams S., Brandão L.R. Characteristics of upper- and lower-extremity deep vein thrombosis and predictors of postthrombotic syndrome in children. *Blood Adv*. 2021;5(19):3737–47. doi:10.1182/bloodadvances.2021004727.
- Клинические рекомендации «Острый лимфобластный лейкоз». М., 2020. [Acute lymphoblastic leukemia. Federal clinical guidelines. M., 2020. (In Russ.)].
- Kuhle S., Spavor M., Massicotte P., Halton J., Cherrick I., Dix D., Mahoney D., Bauman M., Desai S., Mitchell L.G. Prevalence of post-thrombotic syndrome following asymptomatic thrombosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):589–94. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02901.x.
- Avila M.L., Duan L., Cipolla A., Kim A., Kahr W.H.A., Williams S., Brandão L.R. Postthrombotic syndrome following upper extremity deep vein thrombosis in children. *Blood*. 2014;124(7):1166–73. doi: 10.1182/blood-2014-04-570531.
- Engel E.R., Nguyen A.T.H., Amankwah E.K., Albisetti M., Brandão L.R., Goldenberg N.A., Betensky M. Predictors of postthrombotic syndrome in pediatric thrombosis: A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2601–12. doi: 10.1111/jth.14984.
- Жарков П.А., Шифрин Ю.А., Новичкова Г.А. Эффективность анти тромботической терапии тромбозов глубоких вен у детей с заболеваниями крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;18(1):34–42. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-34-42. [Zharkov P.A., Shifrin I.A., Novichkova G.A. Therapeutic aspects, determining the outcome of deep veins thrombosis (DVT) in children with hematological diseases. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019;18(1):34–42. (In Russ.)].
- Kumar R., Rodriguez V., Matsumoto J.M., Khan S.P., Weaver A.L., McBane R.D. 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. PMID: 24347376.
- Avila L., Betensky M., Cohen C., Ahuja S., Goldenberg N., Zia A. Clinical care of pediatric patients with or at risk of postthrombotic syndrome: guidance from the ISTH SSC Subcommittee on pediatric and neonatal thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2024;22(2):365–78. doi: 10.1016/j.jtha.2023.10.012.

Статья поступила в редакцию: 01.04.2024. Принята в печать: 29.05.2024.

Article was received by the editorial staff: 01.04.2024. Accepted for publication: 29.05.2024.