

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-3-75-82>



## Тромбофилии у детей с венозными тромбозами

Т.Ю. Яфошкина<sup>1,2</sup>, Д.В. Федорова<sup>1</sup>, А.В. Полетаев<sup>1</sup>, Е.А. Серёгина<sup>1,3</sup>, П.А. Жарков<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»; Россия, 143003, Одинцово, бул. Любы Новоселовой, 6;

<sup>3</sup>ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук»; Россия, 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, 30

**Контактные данные:** Татьяна Юрьевна Яфошкина [yafoshkina.tatyana@gmail.com](mailto:yafoshkina.tatyana@gmail.com)

**Введение.** Венозные тромбозы у детей являются довольно редким состоянием, однако в последнее время отмечается увеличение количества случаев среди госпитализированных пациентов этой возрастной группы. Чаще всего тромбоз у детей возникает в результате воздействия различных факторов риска как наследственных, так и приобретенных, например, наличие центрального венозного катетера.

**Цель исследования** – оценить частоту встречаемости тромбофилии среди пациентов от 0 до 18 лет после перенесенного тромбоза глубоких вен (ТГВ).

**Материалы и методы.** Из базы данных консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2017 по 2021 г. из общего числа визитов были выбраны пациенты в возрасте от 0 до 18 лет, которые перенесли объективно подтвержденный ТГВ и были обследованы для исключения тромбофилии. Из работы были исключены пациенты, у которых на момент анализа не был проведен полный спектр лабораторных исследований.

В зависимости от полученных результатов лабораторных исследований все пациенты были разделены на 2 группы: с тромбофилией и без нее. Для оценки статистической значимости различий между группами был использован критерий хи-квадрат.

**Результаты.** В ходе анализа базы данных были выявлены 149 детей с ТГВ, из них 103 пациента были полностью обследованы для исключения тромбофилии и 46 человек не удалось дообследовать. Из 103 пациентов у 54 предрасположенность к тромбозу не подтвердилась, в то время как у 49 была диагностирована тромбофилия. Распространенность тромбофилии среди пациентов с ТГВ ( $n = 103$ ) составила: дефицит протеина С – 3 %, дефицит антитромбина III – 4 %, дефицит протеина S – 4 %, антифосфолипидный синдром – 1 %, мутация FV Leiden – 7 %, мутация FII G20210A – 8 %, сочетанные – 8 %, другие – 13 % (повышение концентрации фактора VIII, липопротеина (a), гомоцистеина). При сравнении групп пациентов с тромбофилией и без нее по возрастному и половому составу, а также по различным клиническим характеристикам, таким как локализация и этиология тромбоза, статистически достоверных различий не получено.

**Заключение.** Тромбофилии вносят вклад в возникновение тромбозов у детей. Результаты обследования на тромбофилию редко влияют на решения по лечению в остром периоде, поэтому важно понимать ограничения такого подхода. Тем не менее в некоторых случаях важно постараться выявить детей со склонностью к развитию тромбоза, поскольку эти пациенты могут быть кандидатами на профилактическую антикоагулянтную терапию в ситуациях высокого риска развития венозной тромбоэмболии.

**Ключевые слова:** тромбофилия, тромбофилия у детей, наследственность, тромбоз, венозные тромбозы, тромбозы у детей

**Для цитирования:** Яфошкина Т.Ю., Федорова Д.В., Полетаев А.В., Серёгина Е.А., Жарков П.А. Тромбофилии у детей с венозными тромбозами. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):75–82.

### Информация об авторах

Т.Ю. Яфошкина: аспирант НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, врач-гематолог отделения детской гематологии Одинцовской областной больницы, e-mail: [yafoshkina.tatyana@gmail.com](mailto:yafoshkina.tatyana@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

Д.В. Федорова: к.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, младший научный сотрудник отдела патологии гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [darya.v.fedorova@gmail.com](mailto:darya.v.fedorova@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

А.В. Полетаев: заведующий лабораторией клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [poletaev.alexandr@mail.ru](mailto:poletaev.alexandr@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>, Web of Science ResearcherID: AAW-9954-2020

Е.А. Серёгина: к.б.н., научный сотрудник лаборатории клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии, e-mail: [elsereg@inbox.ru](mailto:elsereg@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>, Web of Science ResearcherID: A-7499-2014

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@fcho-moscow.ru](mailto:pavel.zharkov@fcho-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 статьи, составление резюме

Д.В. Федорова: сбор клинических данных

А.В. Полетаев, Е.А. Серёгина: лабораторная диагностика пациентов

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

## Thrombophilia in children with venous thrombosis

T.Yu. Yafoshkina<sup>1,2</sup>, D.V. Fedorova<sup>1</sup>, A.V. Poletaev<sup>1</sup>, E.A. Seregina<sup>1,3</sup>, P.A. Zharkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia; <sup>2</sup>Odintsovo Regional Hospital; 6 Lyuby Novoselovoy Blvd., Odintsovo, 143003, Russia; <sup>3</sup>Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30 Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

**Introduction.** Venous thrombosis is a rare condition in children, but now there is a significant increase in cases among hospitalized children. Thrombosis in children is a multifactorial disorder, there are various risk factors, both inherited and acquired, such as a central venous catheter.

**The aim of the study** is to evaluate the incidence of thrombophilia among patients aged 0 to 18 years after a history of deep vein thrombosis (DVT).

**Materials and methods.** We have retrospectively analyzed the medical records of young patients (0–18 years) of from 2017 to 2021 of the Outpatient Consultative Unit of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and selected patients with objectively confirmed DVT, who were examined to exclude thrombophilia. Patients who did not have a full range of laboratory tests were not accounted for in the study. The patients who had DVT during infancy had additional tests at the age older than one year.

All patients were divided into 2 groups: with and without thrombophilia. Chi-square test was used to assess the statistical significance of differences between groups.

**Results.** We found 149 children with DVT: 103 patients were completely investigated for thrombophilia and a follow-up investigation is required for another 46 patients. Among 103 patients we didn't confirm any prothrombotic condition in 54 of them, and thrombophilia was present in 49 patients. The prevalence of thrombophilia was estimated among children with DVT (n = 103): protein C deficiency – 3 %, antithrombin III deficiency – 4 %, protein S deficiency – 4 %, antiphospholipid syndrome – 1 %, mutation FV Leiden (hetero) – 7 %, FII G20210A (hetero) – 8 %, combined – 8 %, others – 13 % (increased concentration of fVIII, increased concentration of lipoprotein (a), high level of homocysteine).

While comparing groups of patients with and without thrombophilia by age and sex, and by various clinical characteristics (localization of thrombus, underline clinical condition and some others) no statistically significant differences were revealed.

**Conclusion.** Thrombophilias contribute to the occurrence of thrombosis in children. Results of thrombophilia screening rarely influence acute treatment decisions, so it is important to understand the limitations of this approach. Nevertheless, in some cases it is important to try to identify children with a tendency to develop thrombosis, since these patients may be candidates for prophylactic anticoagulation in situations of high risk of developing venous thromboembolism.

**Key words:** thrombophilia, thrombophilia in children, heredity, thrombosis, venous thrombosis, thrombosis in children

**For citation:** Yafoshkina T.Yu., Fedorova D.V., Poletaev A.V., Seregina E.A., Zharkov P.A. Thrombophilia in children with venous thrombosis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):75–82.

### Information about the authors

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

D.V. Fedorova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of Outpatient Consultative Unit, Research Associate of Hemostasis Pathology Unit at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: darya.v.fedorova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

A.V. Poletaev: Head of the Laboratory of Clinical Hemostasis at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: poletaev\_alexandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>, Web of Science ResearcherID: AAW-9954-2020

E.A. Seregina: Cand. of Sci. (Biol.), Research Associate in the Laboratory of Clinical Hemostasis at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Research Assistant in the Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Science, e-mail: elsereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>, Web of Science ResearcherID: A-7499-2014

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, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@fcho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

### Authors' contributions

T.Yu. Yafoshkina: collection of clinical data, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article, composing a resume

D.V. Fedorova: collection of clinical data

A.V. Poletaev, E.A. Seregina: laboratory diagnostics of patients

P.A. Zharkov: collection of clinical data, 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

Венозные тромбозы (ВТ) у детей являются довольно редким состоянием, однако в последнее время отмечается увеличение количества случаев среди госпитализированных пациентов этой возрастной группы [1]. Чаще всего тромбоз у детей возникает в результате воздействия различных факторов риска как наследственных [2], так и приобретенных, например, наличие центрального венозного катетера (ЦВК).

Исследования предрасположенности к тромбозу начались, предположительно, в 1956 г., когда Джордан и Нандорф в своем исследовании впервые употребили термин «тромбофилия» [3]. Тромбофилия, или склонность к образованию венозных тромбов, может быть как наследственной, так и приобретенной [4].

В настоящее время дефекты, для которых установлена связь с повышенным риском развития ВТ, включают в себя дефицит антитромбина III (АТIII), дефицит протеина S, дефицит протеина C, полиморфизм в гене фактора свертывания V (*FV Leiden*) и фактора свертывания II (*FII G20210A*), наибольшему риску подвержены носители гомозиготного варианта, пациенты с гетерозиготным вариантом находятся в группе невысокого риска [2].

Помимо дефицита естественных антикоагулянтов к тромбофилиям относят такие состояния, как антифосфолипидный синдром (АФС), а также некоторые другие дефекты: повышенные концентрации гомоцистеина и липопротеина (а), повышение активности фактора свертывания VIII [2, 4, 5].

**Цель исследования** – оценить частоту встречаемости тромбофилии среди пациентов до 18 лет после перенесенного тромбоза глубоких вен (ТГВ).

## Материалы и методы

Данное исследование носило ретроспективный моноцентровой характер. Проанализированы деперсонифицированные электронные карты в базе данных консультативного отделения НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2017 по 2021 г., из общего числа визитов были выбраны пациенты, которые перенесли объективно подтвержденный эпизод ТГВ в возрасте до 18 лет и были обследованы для исключения тромбофилии. Из работы были исключены лица, у которых на момент анализа не был проведен полный спектр лабораторных исследований. Пациенты с артериальными тромбозами не включались в данное исследование.

Для каждого пациента оценивались следующие клинические характеристики: данные об основном заболевании и сопутствующей патологии, наличие ЦВК, возраст на момент тромбоза, локализация тромбоза, время от момента появления симптомов или установления диагноза ВТ (в случае асимптоматического ВТ) до обращения за медицинской помощью, а также наличие семейной предрасположенности – случаи тромбозов у родственников в возрасте младше 50 лет.

Для объективного подтверждения факта тромбоза и оценки его локализации использовали данные про-

веденных визуализационных исследований, согласно опубликованным рекомендациям [6].

Всем пациентам было проведено лабораторное обследование для исключения дефицита естественных антикоагулянтов: определение активности протеинов С и S, АТIII, молекулярно-генетические исследования для исключения мутаций *FV Leiden* и *FII G20210A*.

Кроме того, проводился скрининг на АФС: определение уровня антител (IgG и IgM) к бета-2-гликопротеину, кардиолипину, оценен волчаночный антикоагулянт. Также определяли концентрацию гомоцистеина, уровень фактора VIII и концентрацию липопротеина (а). Необходимо отметить, что измерения проводились не в острый период и не у всех пациентов. Детям, у которых ТГВ произошел в грудном возрасте, контрольные измерения выполняли в возрасте старше 1 года.

Все вышеперечисленные исследования проводились как в лаборатории НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, так и в сторонних лабораториях.

Дефицит АТIII устанавливался при снижении показателей активности ниже 70 % [7], дефицит протеина S – ниже 65 % [8], дефицит протеина C – ниже 65 % [9]. За повышение фактора VIII принимались показатели более 150 % [10]. Повышение уровня гомоцистеина устанавливалось при значении более 15 мкмоль/л [11]. Повышение концентрации липопротеина (а) – при показателях более 30 мг/дл, или 1,7 ммоль/л [12]. Также были проведены обследования для исключения АФС в соответствии с критериями Саппоро [13].

В зависимости от полученных результатов лабораторных исследований все пациенты были разделены на 2 группы: с тромбофилией и без нее. Для оценки статистической значимости различий между группами были использованы критерий хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йетса (если хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности число наблюдений было менее 10), точный критерий Фишера (если хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности число наблюдений было менее 5). За статистически достоверные различия было принято значение  $p \leq 0,05$ . Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программного обеспечения XLSTAT (Addinsoft, Франция).

## Результаты

### Характеристика пациентов

За период с 2017 по 2021 г. в базе данных консультативного отделения НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было 149 детей с ВТ различных локализаций. Из них 103 человека были полностью обследованы для исключения тромбофилии и 46 пациентов не удалось дообследовать (было принято решение исключить их из работы). Таким образом, в исследовании приняли участие 103 пациента: 60 мальчиков и 43 девочки. Был оценен возраст на момент выявления тромбоза (рис. 1).

У 19 пациентов тромбоз произошел на первом году жизни, из них 14 родились в срок и 5 – недоношенными (< 37 недель гестации). В возрастной струк-

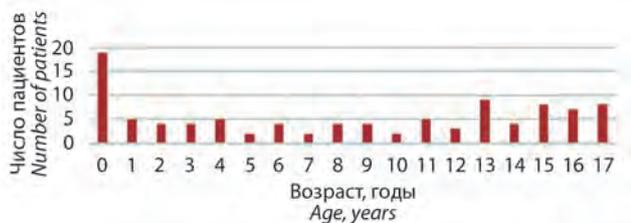


Рис. 1. Возраст пациентов, принимавших участие в исследовании на момент возникновения тромбоза

Fig. 1. The age of patients at the time of venous thrombosis

туре выделяются 2 группы пациентов: подростки – 40 человек, дети до 1 года – 19 человек.

В зависимости от локализации ТГВ были классифицированы как возникшие в венах верхних или нижних конечностей, куда также были включены вены шеи и полые вены, – эта группа оказалась самой многочисленной (табл. 1). Также ВТ локализовались в синусах головного мозга (эта группа стала второй по распространенности), сосудах малого круга кровообращения (самая малочисленная группа), камерах сердца, а также в сосудах внутренних органов, которые включали в себя вены портальной системы, почечные и селезеночные вены.

Таблица 1. Локализация тромбов у пациентов

Table 1. Location of thrombosis

Локализация Location	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Вены конечностей Veins of extremities	59 (57)
Синусы головного мозга Venous sinuses of the brain	14 (13)
Интракардиальные Intracardiac	12 (12)
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	7 (7)
Сосуды внутренних органов Veins of abdomen and pelvis	11 (11)

Как минимум 1 провоцирующий фактор развития ТГВ присутствовал у 74 % детей (табл. 2). Самым распространенным был катетер-ассоциированный тромбоз (33 %). ВТ после операций выявлены у 18 пациентов, хирургические вмешательства включали в себя коррекцию врожденного порока сердца ( $n = 6$ ), резекцию опухоли ( $n = 2$ ), трансплантацию почки ( $n = 2$ ), ортопедическую операцию ( $n = 1$ ), дренирование брюшной полости ( $n = 1$ ), дренирование грудной полости ( $n = 1$ ), различные операции на брюшной полости ( $n = 3$ ) и др. Также среди провоцирующих факторов были врожденный порок сердца (7 %), недоношенность (5 %), инфекционные заболевания (21 %), онкологические заболевания (16 %), травмы (8 %), а также беременность и прием комбинированных оральных контрацептивов (1 %).

У 27 пациентов не было никаких основных провоцирующих факторов. У них тромбы располагались в венах верхних или нижних конечностей ( $n = 18$ ), синусах головного мозга ( $n = 6$ ), сосудах внутренних органов ( $n = 3$ ), у 1 пациента был обнаружен тромбоз в сосудах малого круга (тромбоэмболия легочной артерии).

Таблица 2. Провоцирующие факторы

Table 2. Risk factors

Провоцирующий фактор Risk factor	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Катетер-ассоциированный* Catheter-associated*	34 (33)
Онкологическое заболевание* Malignancy*	16 (16)
Оперативное вмешательство* Surgery*	18 (17)
Недоношенность* Prematurity*	5 (5)
Травма* Trauma*	8 (8)
Беременность* Pregnancy*	1 (1)
Инфекция* Infection*	22 (21)
Врожденный порок сердца* Congenital heart defect*	7 (7)
Спонтанный Unprovoked	27 (26)
Комбинированные оральные контрацептивы* Combined oral contraceptives*	1 (1)
Отягощенный семейный анамнез Positive family history	15 (15)
Симптоматический Symptomatic	78 (75)
Асимптоматический Asymptomatic	21 (20)

Примечание (здесь и в табл. 3). \* – нельзя исключить наличие дополнительных факторов риска.

Note (here and in Table. 3). \* – patients in this group have additional risk factors.

Интересно, что в группе со спонтанным тромбозом не встречались пациенты с интракардиальными тромбами по сравнению с группой со спровоцированным тромбозом ( $p = 0,033$ ). По остальным локализациям не было выявлено статистически достоверных различий.

В группе с неспровоцированным тромбозом было 3 человека с отягощенным семейным анамнезом (случаи тромбозов в семье до 50 лет), по сравнению с группой со спровоцированным тромбозом по данному показателю не было статистически достоверных различий ( $p = 0,7$ ). Большинство спонтанных тромбозов были симптоматическими – 23 (85 %) человека, что также характерно для пациентов со спровоцированным тромбозом – 55 (72 %) пациентов. Большинство пациентов (67 %) в этой группе со спонтанным тромбозом были подростками.

Также в рамках исследования было оценено время от появления симптомов тромбоза до обращения к гематологу. В большинстве случаев сразу же после появления симптомов или после обнаружения асимптоматического тромбоза пациент обращался за медицинской помощью и инициировалась антикоагулянтная терапия. Однако у 16 пациентов отмечалась задержка от 3 дней до 2 мес. Основными причинами задержки были неверная постановка диагноза и необращение пациента за медицинской помощью.

В зависимости от полученных результатов лабораторных исследований все пациенты были разделены на 2 группы: с тромбофилией и без нее.

### Тромбофилия

Из 103 пациентов, которых удалось обследовать полностью, у 54 предрасположенность к тромбозу не подтвердилась, а у 49 была диагностирована тромбофилия. Распространенность различных видов тромбофилии представлена на рис. 2.

В группу «сочетанные» были отобраны пациенты, у которых отмечалось как минимум 2 отклонения, повышающих риск тромбоза. У 3 человек из этой группы встречались тромбозы у родственников в возрасте до 50 лет. К сожалению, родственники не были обследованы.

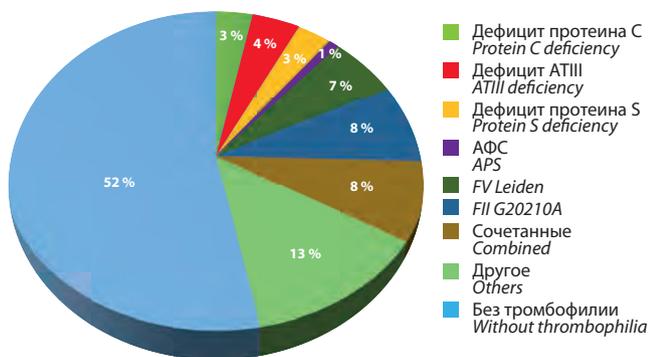


Рис. 2. Распространенность тромбофилии среди исследуемых пациентов

Fig. 2. The prevalence of thrombophilia among study patients. APS – antiphospholipid syndrome

Сочетания дефектов, повышающих риск тромбоза у пациентов, были довольно разнообразными: 1 случай с дефицитом протеина S и легким дефицитом протеина С, 1 – с гетерозиготной мутацией *FV Leiden* и гиперлипопротеинемией (а), 1 – с АФС, легким дефицитом протеина С и гиперлипопротеинемией (а), 2 – с дефицитом протеина S и высокой активностью фактора VIII, 1 – с гипергомоцистеинемией и АФС, 1 – с высокой активностью фактора VIII и гетерозиготной мутацией *FV Leiden*, 1 – с АФС и легким дефицитом протеина S.

Отдельно была выделена группа «другое», куда вошли пациенты с такими изменениями, как гипергомоцистеинемия ( $n = 9$ ), повышение концентрации липопротеина (а) ( $n = 2$ ), повышение активности фактора VIII ( $n = 3$ ). Всего в эту группу вошли 14 человек.

Большинство пациентов как в группе с тромбофилией, так и в группе без нее были в возрасте до 1 года (рис. 3 и 4). Средний возраст на момент дебюта тромбоза – 8 лет (медиана – 7,5 года) в группе с тромбофилией и 9 лет (медиана – 10,5 года) в группе без тромбофилии.

Число мальчиков и девочек в обеих группах практически совпадает ( $p = 0,8$ ).

В группе детей с тромбофилией было 28 мальчиков и 21 девочка, а в группе без тромбофилии – 32 мальчика и 22 девочки.

Самым частым провоцирующим фактором как в группе пациентов с тромбофилией, так и в группе без

нее было наличие венозного катетера (табл. 3). Самая частая локализация тромба – вены верхних и нижних конечностей. У 15 пациентов был отягощенный семейный анамнез, среди них 3 человека с дефицитом АТIII, 1 – с АФС, 3 – с дефицитом протеина S, 2 – с гипергомоцистеинемией, 1 – с высокой активностью фактора VIII, 1 – с дефицитом протеина С.

Если рассматривать локализацию тромбов, достоверных различий не было (табл. 4).

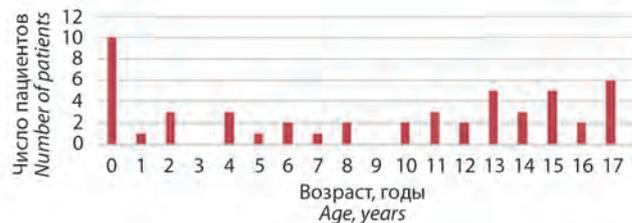


Рис. 3. Возраст пациентов без тромбофилии на момент возникновения тромбоза

Fig. 3. The age of patients without thrombophilia at the time of venous thrombosis

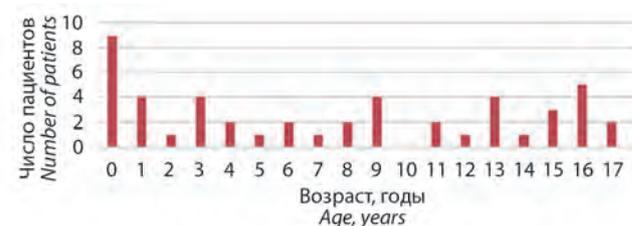


Рис. 4. Возраст пациентов с тромбофилией на момент возникновения тромбоза

Fig. 4. The age of patients with thrombophilia at the time of venous thrombosis

### Обсуждение

В данной работе мы представили анализ выборки пациентов с ТГВ, которые были выявлены в возрасте до 18 лет. Данная выборка является госпитальной и не может характеризовать распределение исследованных показателей в популяции.

Возрастной состав согласуется с данными литературы о распространенности тромбозов в детской популяции [14]. Большинство случаев ВТ зарегистрировано в возрасте до 1 года и подростковом периоде.

Основным провоцирующим фактором было наличие ЦВК. По данным С.М. Takemoto et al. [15] и С.Н. van Ommen [16], от 1/3 до 2/3 тромбозов ассоциированы с наличием ЦВК, они тромбогенны, поскольку представляют собой чужеродную внутрисосудистую поверхность, повреждают эндотелий сосудов и нарушают кровотоки [17]. Такие состояния, как злокачественные заболевания, тяжелый инфекционный процесс, для терапии которых требуется постановка ЦВК, сами по себе являются фактором риска развития тромбоза, поэтому это всегда многофакторное состояние.

В табл. 5 представлена распространенность тромбофилии среди детей, включенных в настоящий анализ ( $n = 103$ ), а также данные исследований, проведенных ранее.

**Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов по этиологии**
**Table 3. Comparative characteristics of patients by etiology**

Провоцирующий фактор <i>Risk factor</i>	Число пациентов с тромбофилией, n (%) <i>Number of patients with thrombophilia, n (%)</i>	Число пациентов без тромбофилии, n (%) <i>Number of patients without thrombophilia, n (%)</i>	p-value
Катетер-ассоциированный* <i>Catheter-associated*</i>	17 (16)	17 (16)	0,7
Онкологическое заболевание* <i>Malignancy*</i>	6 (6)	10 (10)	0,6
Оперативное вмешательство* <i>Surgery*</i>	11 (11)	8 (8)	0,3
Недоношенность* <i>Prematurity*</i>	2 (2)	3 (3)	1,0
Травма* <i>Trauma*</i>	3 (3)	5 (5)	0,7
Беременность* <i>Pregnancy*</i>	1 (1)	0 (0)	0,4
Инфекция* <i>Infection*</i>	11 (11)	11 (11)	0,8
Врожденный порок сердца* <i>Congenital heart defect*</i>	4 (4)	3 (3)	0,7
Спонтанный <i>Unprovoked</i>	8 (8)	19 (18)	0,07
Комбинированные оральные контрацептивы* <i>Combined oral contraceptives*</i>	0 (0)	1 (1)	1,0
Отягощенный семейный анамнез <i>Positive family history</i>	9 (9)	6 (6)	0,2
Симптоматический <i>Symptomatic</i>	39 (38)	39 (38)	0,5
Асимптоматический <i>Asymptomatic</i>	6 (6)	15 (15)	0,1

**Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов по локализации тромбов**
**Table 4. Comparative characteristics of patients by localization of blood clots**

Локализация <i>Location</i>	Число пациентов с тромбофилией, n (%) <i>Number of patients with thrombophilia, n (%)</i>	Число пациентов без тромбофилии, n (%) <i>Number of patients without thrombophilia, n (%)</i>	p-value
Вены конечностей <i>Veins of extremities</i>	27 (26)	32 (30)	0,8
Синусы головного мозга <i>Venous sinuses of the brain</i>	7 (7)	7 (7)	1,0
Интракардиальные <i>Intracardiac</i>	8 (8)	4 (4)	0,3
Тромбоэмболия легочной артерии <i>Pulmonary embolism</i>	1 (1)	6 (6)	0,2
Сосуды внутренних органов <i>Veins of abdomen and pelvis</i>	6 (6)	5 (5)	0,7

В настоящем исследовании распространенность тромбофилии среди пациентов с тромбозами выше по сравнению с данными в общей популяции, на основании чего можно предположить, что наследственные тромбофилии вносят вклад в возникновение тромбозов у детей [2, 5, 16, 18].

При сравнении с предыдущими исследованиями выявлено, что наши данные сходны с результатами, опубликованными в 2003 г. [5, 16]. По сравнению с данными из обзора G. Kenet et al. (2016) [21], в текущей работе отмечается меньшая частота встречаемости тромбофилии. Различия в зарегистрированной распространенности, скорее всего, отражают различия в клинических характеристиках обследованных пациентов. В наше исследование не были включены дети с артериальными тромбозами и острым нару-

шением мозгового кровообращения, а также было довольно большое число пациентов с ЦВК-ассоциированными тромбозами, что может потенциально снижать распространенность тромбофилии [2, 5, 16].

Возрастной и половой составы пациентов как в группе с тромбофилией, так и без нее довольно схожи. В группе без тромбофилии есть небольшие отличия в числе подростков (17/49 с тромбофилией и 23/54 без тромбофилии;  $p = 0,4$ ) и в числе пациентов в возрастной категории от 3 до 12 лет (19/49 с тромбофилией и 16/54 без тромбофилии;  $p = 0,3$ ), число детей в возрасте до 1 года практически совпадает (9/49 с тромбофилией и 10/54 без тромбофилии;  $p = 0,9$ ). Однако статистически достоверных различий между группами пациентов получено не было, что, вероятно, было связано с размерами выборки.

Таблица 5. Сравнение полученных результатов с предыдущими исследованиями

Table 5. Comparison of the obtained results with previous studies

Показатель Indicator	S. Revel-Vilk et al., 2003, С.Н. van Ommen et al., 2003, %	Alibisetti, 2006, %	G. Kenet et al., 2016, %	Данное исследование, распространенность среди пациентов с ТГВ (n = 103), % Present study, % of total (n = 103), %	Популяция в целом (здоровые) [17–20], % Prevalence among healthy people [17–20], %
Дефицит протеина С Protein C deficiency	1–5		7,4	4	0,2–0,5
Дефицит АТIII ATIII deficiency	1–7		6	4	0,02–0,2
Дефицит протеина S Protein S deficiency	Около 1 About 1		8,2	3	Нет данных No data
АФС APS	–		–	1	
FV Leiden	5–18	7,6	Hetero – 25, homo – 1	7	2–5
FII G20210A	5–8		Hetero – 9, homo – 0,5	8	2
Сочетанное Combined	2–3		–	8	–
Другое Others	Не оценивалось Not rated		–	13	–

В данном исследовании чаще всего тромбоз случался во время госпитализации, основной причиной развития ТГВ был катетер-ассоциированный тромбоз. Данная причина была самой распространенной как в группе с тромбофилией, так и без нее (16 % в обеих группах). Можно предположить, что наличие ЦВК является наиболее значимым фактором риска развития ВТ у детей независимо от наличия тромбофилии.

Данные литературных источников довольно противоречивы. В исследованиях, проведенных в Канаде и Нидерландах, среди пациентов с ЦВК-ассоциированным тромбозом довольно низкая распространенность наследственной тромбофилии [5, 16–18]. Данный факт также подтверждается в исследовании R. Turebylu et al. [19], которое включает новорожденных детей с бессимптомным ЦВК-ассоциированным тромбозом. С другой стороны, имеются убедительные данные о влиянии наследственной тромбофилии на риск ЦВК-ассоциированного тромбоза у детей [19, 20].

Последующий метаанализ 16 исследований показал довольно низкую распространенность наследственной тромбофилии среди пациентов с ЦВК-ассоциированным тромбозом и ее слабую взаимосвязь с развитием тромбоза. В связи с этим не рекомендуется рутинное тестирование на наследственную тромбофилию в данной когорте пациентов [2, 22]. Исключение могут составлять дети с отягощенным семейным анамнезом [2, 22].

Также довольно часто (11 % случаев в группе с тромбофилией и 8 % случаев в группе без тромбофилии) провоцирующими факторами выступали оперативное вмешательство, инфекционный процесс (по 11 % в группе без тромбофилии) и онкологическая патология (6 % в группе с тромбофилией и 10 % в группе без тромбофилии).

Большая часть ТГВ, наблюдаемых в нашем исследовании, были симптоматическими. Частота встречаемости асимптоматических тромбозов в группе пациентов без тромбофилии была в 2 раза выше, чем в группе с тромбофилией (15 % против 6 %;  $p = 0,1$ ). Тем не менее различия статистически незначимы.

Частота выявления отягощенного семейного анамнеза у детей с тромбофилией 9 % против 6 % в группе без тромбофилии ( $p = 0,3$ ), что не противоречит ранее опубликованным исследованиям.

В нашем исследовании была выявлена одна интересная статистическая тенденция: доля пациентов с идиопатическим тромбозом в группе с тромбофилией была в 2 раза меньше, чем в группе без тромбофилии (18 % против 8 %;  $p = 0,07$ ), что явилось для нас неожиданной находкой, и, вероятно, ассоциировано с небольшим размером выборки, так как несколько исследователей подчеркивают необходимость тестирования детей с неспровоцированными тромбозами для исключения тромбофилии [2, 23].

S. Revel-Vilk et al. в своем исследовании отмечают, что неспровоцированный тромбоз и семейный анамнез венозной тромбоэмболии могут быть предикторами выявления тромбофилии у детей [5]. В настоящее время тестирование детей, у которых есть родственники с известной тромбофилией или ТГВ до 50 лет, становится все более распространенным. Решение о том, следует ли проводить такое обследование, может варьировать в зависимости от клинической ситуации [24].

Для взрослых пациентов данные литературы несколько отличаются. Не рекомендуется тестировать взрослых после первого неспровоцированного тромбоза для исключения тромбофилии. Подчеркивается необходимость тестирования таких пациентов для исключения онкологической патологии [25].

### Заключение

Необходимость тестирования пациентов после перенесенного тромбоза для исключения тромбофилии является спорным вопросом и зачастую варьирует в зависимости от клинической ситуации [2, 19]. Исследование пациентов со склонностью к образованию тромбов способствовало лучшему пониманию патофизиологии ВТ [19]. Однако ВТ является многофакторным заболеванием, и приобретенные факторы риска часто играют не менее важную роль,

чем наследственные факторы риска [19]. Результаты обследования на тромбофилию редко влияют на решения по лечению в остром периоде, поэтому важно понимать ограничения такого подхода.

Тем не менее в некоторых случаях важно постараться выявить детей со склонностью к развитию тромбоза, поскольку эти пациенты могут быть кандидатами на профилактическую антикоагулянтную терапию в ситуациях высокого риска развития венозной тромбоэмболии [2].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001–8. doi: 10.1542/peds.2009-0768.
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/thrombophilia-testing-in-children-and-adolescents> (Дата обращения: 14.09.2022).
- Reitsma P.H., Rosendaal F.R. Past and future of genetic research in thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 1:264–9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02502.x.
- Жарков П.А. Влияние носительства протромботических полиморфизмов на риск развития тромбозов у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [Zharkov P.A. Influence of prothrombotic gene polymorphisms on the risk of thrombosis in children. Abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. M., 2013. (In Russ.).]
- Revel-Vilk S., Chan A., Bauman M., Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost*. 2003;1(5):915–21. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00158.x.
- Клинические рекомендации. Детская гематология. Под ред. Жуковской Е.В., Румянцевой А.Г., Масчан А.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с. [Clinical guidelines. Children's hematology. Zhukovskaya E.V., Rumyantsev A.G., Maschan A.A. (eds.). M.: GEOTAR-media, 2015. 656 p. (In Russ.).]
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/antithrombin-deficiency> (Дата обращения: 14.09.2022).
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/protein-s-deficiency> (Дата обращения: 14.09.2022).
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/protein-c-deficiency> (Дата обращения: 14.09.2022).
- Kamphuisen P.W., Eikenboom J.C., Bertina R.M. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(5):731–8. doi: 10.1161/01.ATV.21.5.731.
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-homocysteine/abstract/81> (Дата обращения 14.09.2022).
- Nowak-Göttl U., Junker R., Hartmeier M., Koch H.G., Munchow N., Assmann G., von Eckardstein A. Increased lipoprotein (a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation*. 1999;100(7):743–8. doi: 10.1161/01.cir.100.7.743.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Groot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Krilis S.A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- 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.
- Takemoto C.M., Sohi S., Desai K., Bharaj R., Khanna A., McFarland S., Klaus S., Irshad A., Goldenberg N.A., Strouse J.J., Streif M.B. Hospital-associated venous thromboembolism in children: incidence and clinical characteristics. *J Pediatr*. 2014;164(2):332–8. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.025.
- Van Ommen C.H., Heijboer H., van den Dool E.J., Hutten B.A., Peters M. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost*. 2003;1(12):2516–22. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00465.x.
- Mitchell L.G., Andrew M., Hanna K., Abshire T., Halton J., Anderson R., Cherrick I., Desai S., Mahoney D., McCusker P., Wu J., Dahl G., Chait P., de Veber G., Lee K.-J., Mikulis D., Ginsberg J., Way C., Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase Group (PARKAA). A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer*. 2003;97(2):508–16. doi: 10.1002/cncr.11042.
- Raffini L. Thrombophilia in Children: Who to Test, How, When, and Why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;228–35. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.228.
- Turebylu R., Salis R., Erbe R., Martin D., Lakshminrusimha S., Ryan R.M. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatol*. 2007;27(8):490–5. doi: 10.1038/sj.jp.7211786.
- Nowak-Göttl U., Dubbers A., Kececioğlu D., Koch H.G., Kotthoff S., Runde J., Vielhaber H. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *J Pediatr*. 1997;131(4):608–12. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70071-4.
- Kenet G., Limperger V., Shneyder M., Nowak-Göttl U. Risk factors for symptomatic venous and arterial thromboembolism in newborns, children and adolescents – What did we learn within the last 20 years? *Blood Cells Mol Dis*. 2017;67:18–22. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.12.003.
- Neshat-Vahid S., Pierce R., Hersey D., Raffini L.J., Faustino E.V. Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1749. doi: 10.1111/jth.13388.
- Han H., Hensch L., Hui S.R., Teruya J. Evaluation and Management of Coagulopathies and Thrombophilias in Pediatric Patients. *Clin Lab Med*. 2021;41(1):83–100. doi: 10.1016/j.cll.2020.10.006.
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/venous-thrombosis-and-thromboembolism-vte-in-children-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis> (Дата обращения: 14.09.2022).
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/evaluating-adult-patients-with-established-venous-thromboembolism-for-acquired-and-inherited-risk-factors> (Дата обращения: 14.09.2022).

Статья поступила в редакцию: 09.08.2022. Принята в печать: 23.08.2022.

Article was received by the editorial staff: 09.08.2022. Accepted for publication: 23.08.2022.