

ЯФОШКИНА ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ
ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ**

3.1.28 – гематология и переливание крови

3.1.21 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Жарков Павел Александрович

доктор медицинских наук, профессор

Сметанина Наталия Сергеевна

Официальные оппоненты:

Подчерняева Надежда Степановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)».

Пшеничная Ксения Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.025.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, дом 1 и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года

Ученый секретарь Диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Николай Владимирович Жуков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

За последние несколько десятилетий выявляемость венозных тромбозов, особенно среди детей, госпитализированных в стационары, увеличилась [O'Brien, 2022; Raffini, 2009]. Возникновение тромбозов глубоких вен (ТГВ) приводит к ухудшению качества жизни пациента, удлинению сроков пребывания пациента в стационаре, а также повышает стоимость лечения [Жарков, 2015]. По мере повышения частоты тромбозов, ожидается и повышение частоты их осложнений. Одним из осложнений тромбозов является посттромботический синдром (ПТС), который может возникнуть после ТГВ верхней или нижней конечности. Основные симптомы ПТС включают отек, боль, варикозное расширение вен, в тяжелых случаях – трофические язвы [Betensky, 2018].

ПТС – это наиболее распространенное отсроченное осложнение ТГВ у детей, в основе которого лежит развитие хронической венозной недостаточности [Goldenberg, 2010].

С учетом того, что в случае развития ПТС после ТГВ, дети потенциально будут страдать от различных физических и социальных последствий в течение многих десятилетий, проблемы своевременного выявления и профилактики ПТС являются очень важными [Goldenberg, 2010].

Степень разработанности темы исследования

Данные о распространённости ПТС отличаются в различных исследованиях. В систематическом обзоре литературы, посвященном ПТС у детей, частота встречаемости оценивалась очень вариабельно, в пределах от 0 до 70%, объединенная частота ПТС составила 26% [Goldenberg, 2010].

Несмотря на то, что понимание основных механизмов, приводящих к развитию ПТС, за последнее десятилетие улучшилось, данных о патофизиологии, факторах риска, профилактике и лечении ПТС у детей все еще недостаточно [Betensky, 2018]. Также необходимы эпидемиологические исследования, чтобы лучше охарактеризовать заболеваемость и естественное течение ПТС у детей [Betensky, 2018]. В клинической практике, а также при проведении исследований важно стандартизировать подход к диагностике ПТС, определить продолжительность динамического наблюдения за пациентами после ТГВ с целью оценки отдаленных последствий. В анализируемой нами отечественной литературе не найдено исследований, посвященных оценке частоты и факторов риска ПТС у детей.

Цель исследования

Оптимизировать диагностику посттромботического синдрома у детей после перенесенного тромбоза глубоких вен.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту ПТС у детей с симптоматическим ТГВ (сТГВ) или асимптоматическим ТГВ (аТГВ) в анамнезе.
2. Оценить особенности течения ПТС у детей с сТГВ или аТГВ в анамнезе.
3. Выявить факторы риска и оценить их влияние на течение ПТС у детей.
4. Сравнить оценочные шкалы ПТС между собой.
5. Разработать алгоритм последующего наблюдения за пациентами, перенесшими ТГВ, с целью оценки ПТС.

Научная новизна исследования

Оценена частота встречаемости ПТС у детей с симптоматическим и асимптоматическим ТГВ в анамнезе впервые в Российской Федерации.

Определены факторы риска развития ПТС у детей с перенесенным симптоматическим и асимптоматическим ТГВ впервые в Российской Федерации.

Научно-практическая значимость работы

Данное исследование позволило выявить группы пациентов, у которых повышен риск развития ПТС, а также сформировать алгоритм наблюдения за пациентами после перенесенного ТГВ.

Методология и методы исследования

Исследование носило ретроспективный характер, всего в него включено 135 случаев ТГВ. Диссертационная работа состояла из нескольких этапов: формирование общей базы данных; подразделение пациентов с целью оценки особенностей течения ПТС; оценка потенциальных предикторов развития ПТС; оценка развития ПТС в динамике; сравнительный анализ использования диагностических оценочных шкал: модифицированного варианта шкалы Villalta

(Modified Villalta Scale, MVS), шкала Manco-Johnson (Manco-Johnson instrument, MJИ) и шкала Clinical Assessment of PTS (CAPTSure) между собой; по полученным результатам данного исследования был составлен алгоритм по наблюдению за пациентами после ТГВ с акцентом на диагностику ПТС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Посттромботический синдром является частым (более 50%) отсроченным осложнением тромбозов глубоких вен у детей.
2. ПТС может развиваться как после сТГВ, так и после аТГВ. ПТС после сТГВ отличается более тяжелым течением, а также менее благоприятным прогнозом в динамике.
3. Показатели диагностических шкал оценки ПТС, применяемых в педиатрической практике, хорошо коррелируют между собой. Для оценки ПТС в динамике предпочтительно применение нескольких диагностических шкал.
4. Потенциальными факторами риска возникновения ПТС являются следующие особенности ТГВ: отсутствие факторов риска развития ТГВ (идиопатический тромбоз), симптоматический тромбоз, окклюзионный тромбоз, а также возраст старше 13 лет на момент тромбоза.

Степень достоверности и обоснованности полученных результатов

Адекватный размер выборки (135 случаев ТГВ), а также применение современных методов диагностики и статистической обработки результатов обуславливают высокую степень достоверности результатов проведенного исследования.

Внедрение результатов в практику

Материалы диссертации используются в работе клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» (Центр) Минздрава России, а также в общеобразовательном процессе на кафедре гематологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Апробация результатов исследования

Апробация настоящей диссертационной работы проведена на совместном расширенном заседании экспертной комиссии по гематологии, иммунологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ

ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и сотрудников лаборатории клинического гемостаза Минздрава России, протокол № 4 от 18 июня 2024 года. На заседании присутствовало 22 человека, в том числе докторов медицинских наук по рассматриваемым специальностям – 12 человек.

Результаты работы и ее основные положения были доложены и обсуждены на следующих конференциях: Всероссийский конгресс с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике». Организатор – ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» (Москва, июнь 2023), форум антитромботической терапии «FAST-bridge 2023» (Москва, сентябрь 2023 г.), IX Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, октябрь 2023), «Диагностика и лечение анемий в XXI веке. От рутинной клинической практики к орфанным заболеваниям» (Рязань, октябрь 2023), Первая научно-практическая конференция «Нарушения гемостаза: проблемы и решения» (Москва, октябрь 2023), IV объединенный конгресс РОДОГ (Москва, ноябрь 2023), Российский форум по тромбозу и гемостазу (Москва, март 2024), VII конгресс гематологов России и IV конгресс трансфузиологов России (Москва, апрель 2024), 32 Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (Бангкок, июнь 2024), II научно-практическая конференция диагностика и лечение орфанных нарушений гемостаза (Москва, сентябрь 2024), V объединенный конгресс РОДОГ (Москва, ноябрь 2024).

Личное участие автора в получении результатов исследования

Для выполнения диссертационного исследования автором был проведен обзор литературы, на основе результатов которого, совместно с научными руководителями, были разработаны цель, задачи и дизайн исследования. Автором была собрана база данных пациентов с ТГВ в анамнезе, проведен анализ клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, выделены пациенты, соответствующие критериям исследования. Совместно с сотрудниками отдела биостатистики Центра, проведена статистическая обработка полученных результатов. Сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором были написаны и опубликованы статьи, отражающие результаты исследования, выполнены доклады на научных конференциях.

Публикации по теме диссертации

Основные положения диссертации представлены в семи публикациях, четыре из которых – полнотекстовые статьи. Пять публикаций из семи в журналах, входящих в перечень

рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 106 страницах печатного текста, включает в себя 28 таблиц и 11 рисунков. Текст диссертации состоит из введения, тематического обзора литературы, методической главы, разделов, содержащих результаты и их обсуждение, выводов и практических рекомендаций, библиографии. Список литературы включает в себя 71 источник (8 – отечественные, 63 – иностранные).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование носило моноцентровый ретроспективный характер. В ходе данного диссертационного исследования были проанализированы медицинские карты и данные историй болезни пациентов с венозными тромбозами за период с 01.01.2013 г. по 01.03.2024 г., получавших консультативную или иные виды помощи в Центре.

Критериями включения в исследование были:

- наличие ТГВ в сосудах верхней и/или нижней конечности;
- возраст на момент тромбоза от рождения до 17 лет 11 месяцев 30 дней;
- сведения о наличии объективной оценки ПТС и его степени тяжести, хотя бы по 1 шкале.

Критериями исключения были:

- паллиативный статус по основному заболеванию;
- наличие расстройств аутистического спектра, синдрома Дауна, психических расстройств;
- невозможность дальнейшего наблюдения.

Если у пациента были эпизоды ТГВ как верхней, так и нижней конечности, они были расценены как 2 разных случая. Всего в исследование было включено 135 случаев ТГВ у 128 пациентов.

Характеристики пациентов

В ходе обследования были собраны и проанализированы следующие данные:

- Общие сведения: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ) пациента. ИМТ измерялся во время планового визита к гематологу для оценки ПТС. Учитывались сведения о сопутствующей патологии, которая могла явиться потенциальной причиной развития ТГВ, а также возраст на момент развития тромбоза.
- Сведения о ТГВ. Наличие ТГВ у пациента учитывалось только при подтверждении данными лучевой диагностики. локализация ТГВ, наличие клинических симптомов тромбоза (отека, боли, изменения цвета кожи, расширения подкожных коллатералей), данные о степени окклюзии (полная или частичная). Дисфункция катетера не расценивалась как симптом ТГВ.
- Сведения о терапии ТГВ: вид терапии (антикоагулянтная терапия или тромболитическая терапия) длительность антитромботической терапии, время начала терапии в зависимости от времени диагностики ТГВ. Лечение считалось отсроченным, если после диагностики тромбоза по данным визуализации, момент назначения терапии был отложен на 48 часов и более (как для аТГВ, так и для сТГВ).
- Исходы ТГВ. Исходом ТГВ могла быть реканализация (полная или частичная), ее отсутствие, прогрессия или рецидив тромбоза. Наличие реканализации оценивалось как уменьшение размеров тромба на 5 и более миллиметров (частичная реканализация) в любом из измерений; или полный лизис тромботических масс (полная реканализация). Отсутствие реканализации регистрировалось, когда в повторных объективных исследованиях размеры тромба не изменялись, или изменения размеров составляли менее 5 мм в любом из измерений. Рецидив ТГВ расценивался как возникновение нового тромба в прежней или в другой локализации. Прогрессия размеров тромба определялась как увеличение размеров тромба более, чем на 5 мм в любом из измерений.
- Сведения о ПТС. Оценка ПТС проводилась не ранее чем через 6 месяцев от момента диагностики ТГВ. Данное исследование было ретроспективным, это накладывало некоторые ограничения: для оценки течения ПТС в динамике была применена шкала MVS, а не CAPTSure, так как у большинства пациентов, для которых есть данные динамического наблюдения в истории болезни, была представлена оценка ПТС только по шкале MVS.

Лабораторная диагностика

Большая часть исследований были проведены в лабораториях Центра. К лабораторным исследованиям, проводимым для исключения тромбофилии относились: определение активности естественных антикоагулянтов (протеин С, протеин S, антитромбин III), наличие полиморфизмов FV Leiden и FII G20210A, концентрация гомоцистеина, активность фактора VIII, определение маркеров антифосфолипидного синдрома (антитела к β -2 гликопротеину IgG и IgM, антитела к кардиолипину IgG и IgM, волчаночный антикоагулянт). Диагноз антифосфолипидного синдрома устанавливался в соответствии с критериями Саппоро [Miyakis, 2006]. За снижение активности протеинов С и S принимались показатели ниже 65%; за снижение активности АТIII - ниже 80%. За нормальную концентрацию гомоцистеина были приняты показатели ниже 15 мкмоль/л. За повышение активности фактора VIII принимали показатели выше 150%.

Диагностические инструменты оценки ПТС

Для оценки ПТС применялись валидированные оценочные шкалы, рекомендованные Международным обществом по тромбозу и гемостазу [Betensky, 2018] для оценки ПТС у детей: русифицированный вариант опросника Manco–Johnson instrument (MJИ) и Modified Villalta scale (MVS), а также the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure). Пациентам, которые обращались за консультацией в рамках катамнестического наблюдения после ТГВ, после достижения 18 лет для диагностики ПТС применялись педиатрические шкалы оценки.

Краткая характеристика оценочных шкал

Шкала MJИ состоит из 2 разделов: раздел «признаки», который включает в себя классификацию Clinical-Etiologic-Anatomic-Pathophysiology (CEAP) для оценки клинических признаков хронической венозной недостаточности, и раздел «симптомы», где с помощью шкалы Wong-Baker происходит оценка болевого синдрома [Betensky, 2018; Manco-Johnson, 2003]. Для постановки диагноза «ПТС» по шкале MJИ необходимо набрать 1 балл, а функционально значимый ПТС требует 1 клинического признака и наличия боли, ограничивающей как минимум 1 уровень активности. Шкала позволяет установить наличие или отсутствие ПТС и не оценивает степень тяжести.

Следующий инструмент, который применялся для оценки ПТС – шкала MVS [Betensky, 2018; Kuhle, 2003]. Шкала состоит из 2 разделов: «симптомы», которые оценивает пациент или родитель и «признаки», которые оцениваются врачом. Раздел «симптомы» включает в себя 2 пункта: боль и отек, каждый оценивается как 1 или 0 баллов (присутствует или отсутствует).

Второй раздел состоит из 8 «признаков»: изменение цвета кожи, увеличение окружности конечности (более чем на 3% по сравнению со здоровой), пастозность, наличие видимых поверхностных коллатералей, гиперпигментация, отек головы, расширение вен, венозные язвы. Наличие одного из 8 признаков оценивается в 1 балл, за исключением последних трех. Отек головы и расширение вен может быть умеренным или тяжелым (1 или 2 балла соответственно), а наличие у пациента венозной язвы повышает оценку сразу на 9 баллов. Итоговый балл по шкале MVS складывается из суммы оценок по 2 разделам шкалы, интерпретируется следующим образом: 0 баллов – нет ПТС; от 1 до 3 баллов – легкий ПТС; от 4 до 8 баллов – ПТС средней степени тяжести; 9 баллов и более или наличие венозной язвы – тяжелый ПТС [Kuhle, 2003].

Шкала для оценки ПТС CAPTSure [Avila, 2019] – диагностический инструмент, который состоит из нескольких опросников в зависимости от локализации тромбоза. Баллы рассчитываются с помощью «чек-листа». Суммарный балл по шкале CAPTSure состоит из оценок по 2 опросникам: 1 – заполняет пациент; 2 – заполняет врач. Чем выше суммарный балл, тем выше тяжесть ПТС: 0-10 баллов – нет ПТС; 11-30 баллов – легкий ПТС; 31 и более баллов – среднетяжелый или тяжелый ПТС. Данный диагностический инструмент не позволяет разграничить «среднетяжелый» и «тяжелый» ПТС. CAPTSure может применяться для оценки тяжести ПТС в динамике: изменение итогового балла по шкале CAPTSure более чем на 10, соответствует клинически значимому изменению в течении ПТС в худшую или в лучшую сторону [Avila, 2021].

Все 3 шкалы (MVS, МЛ, CAPSure) были внедрены в медицинскую информационную систему Центра и заполнялись рутинно при осмотрах.

Статистическая обработка

Качественные величины описывались абсолютными значениями и частотами, количественные величины – медианами и интерквартильными интервалами. Сравнительный анализ качественных величин по группам осуществлялся при помощи критерия хи-квадрат или, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности была меньше 5, точного теста Фишера. Сравнительный анализ количественных переменных осуществлялся при помощи теста Манна – Уитни. При множественных сравнениях, где необходимо, применялась поправка Бонферрони – Хольма.

Оценка факторов риска была произведена при помощи логистической регрессии.

Согласованность различных оценочных шкал характеризовалась коэффициентом корреляции Спирмена.

Для оценки тенденции развития посттромботического синдрома в динамике использовалась пуассоновская регрессия со смешанными эффектами, зависящими от случая тромбоза, (Mixed Effects Model). Для расчётов и графиков использовались следующие программы: Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США), RStudio Server версии 1.3.959 (Posit PBC, США) и jamovi 2.3.21 (the Jamovi Project, Австралия). Уровень статистической значимости принимался равным 0.05.

Для построения различных видов диаграмм использовалась программа Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристики общей группы пациентов

Всего в исследование было включено 135 случаев ТГВ у 128 пациентов, среди них 62 (46%) эпизода были у мальчиков и 73 (54%) девочек. Медиана возраста пациентов на момент возникновения тромбоза составила 9 лет, межквартильный интервал (МКИ) 3-15. Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

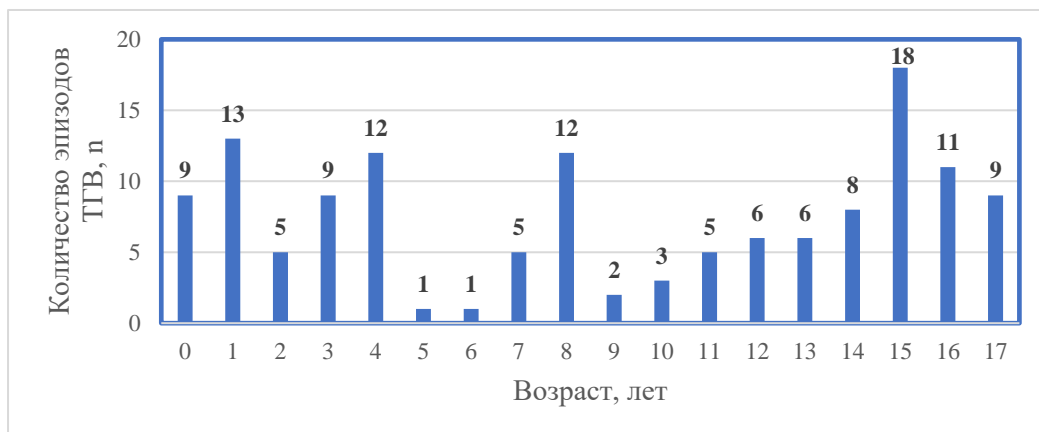


Рисунок 1 – Распределение по возрасту на момент тромбоза

При анализе диаграммы обращает на себя внимание несколько «пиков», 1 год - 13 эпизодов (9,6%); 4 года – 12 эпизодов ТГВ (8,9%); 8 лет - 12 эпизодов ТГВ (8,9%); 15 лет – 18 эпизодов ТГВ (13,3%). Медиана длительности наблюдения за пациентами составила – 5 лет (МКИ 2-7,5).

На момент последнего планового визита для оценки ПТС, 111 пациентам из 128 была проведена оценка индекса массы тела (ИМТ), у 33 (30%) пациентов был повышен ИМТ.

Факторы риска развития ТГВ

При анализе факторов риска развития тромбоза, самым частым было наличие в анамнезе центрального венозного катетера (ЦВК) – 85 случаев (63%). Среди всех случаев ЦВК-ТГВ – у большинства (68 из 85 случаев; 80%) поводом для постановки ЦВК была терапия онкологического заболевания, самой часто встречающейся нозологией был острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 43 из 68 случаев; 63%. Среди других факторов риска ТГВ присутствовали такие как: сдавление сосудов опухолью 5 случаев (4%), оперативное вмешательство 5 случаев (4%), инфекционный процесс 4 случая (3%); 4 случая – прием КОК (3%), 2 случая – длительный переезд (1%), 1 случай – беременность (0,5%), 1 случай – травма (0,5%). В 28 (21%) случаях не было идентифицировано факторов риска тромбоза, он считался идиопатическим. У пациентов могло быть несколько сопутствующих факторов риска. В 98 (73%) случаях у пациентов было сочетание нескольких факторов риска, в 1 случае (1%), в медицинской документации были данные об отягощенной наследственности по тромботическим эпизодам.

При анализе клинической картины тромбоза в 68 (50,4%) случаях – у пациентов были симптомы тромбоза, в остальных 67 (49,6%) случаях тромбоз был бессимптомным.

88 (65%) случаев ТГВ были в венах верхних конечностей, преимущественно в брахиоцефальной, подключичной, плечевой. В 47 (35%) случаях ТГВ были диагностированы в венах нижних конечностей, из них в 38 (81%) – илеофemorальный тромбоз. Данные о степени окклюзии были доступны для 104 из 135 случаев в исследовании, из них в 53 (51%) эпизодах был окклюзионный тромбоз.

Обследование на тромбофилию

Данные по обследованию на тромбофилии были представлены для 80 пациентов (62,5%) из 128. У 34 из 80 пациентов (42,5%) была диагностирована тромбофилия: дефицит протеина С – 6 пациентов (18%); дефицит АТIII – 8 пациентов (23%); дефицит протеина S – 11 пациентов (32%); АФС – 2 пациента (6%); FV Leiden (GA) – 7 пациентов (21%); FII G20210A (GA) – 4 пациента (12%); FII G20210A (AA) – 1 пациент (3%); высокая активность FVIII – 2 пациента (6%); гипергомоцистеинемия – 1 пациент (3%). Среди них 10 пациентов с сочетанными нарушениями. У 56% пациентов с тромбофилией изменения были транзиторными (приобретенная тромбофилия): самой частой причиной был дефицит естественных антикоагулянтов на фоне терапии L-аспаргиназой у детей с ОЛЛ.

Терапия и исходы ТГВ

Данные о терапии ТГВ были доступны для 131 случая из 135, из них: в 112 (85%) случаях проводилась терапия ТГВ (в 111 случаях антикоагулянтная терапия, 1 случай – тромболитическая терапия альтеплазой). Медиана длительности антикоагулянтной терапии составила – 6 месяцев (разброс 0,5-108 месяцев). В 34 из 112 случаев (30%) время начала терапии было отсрочено более чем на 48 часов.

Рецидивирующее течение ТГВ было у 38 из 128 (30%) пациентов, у 7 человек – было более 1 рецидива ТГВ. Среди 38 пациентов с рецидивом ТГВ у 9 (24%) рецидив произошел спонтанно, у 23 из 38 (61%) пациентов был симптоматический рецидив ТГВ. У 6 из 38 (16%) пациентов произошло нарастание размеров тромба, а у остальных – тромбоз другой локализации, среди них – 3 (8%) случая ТЭЛА. 28 (74%) с рецидивом ТГВ были обследованы на тромбофилию: у 10 (36%) была диагностирована тромбофилия.

Данные о реканализации через 3 месяца от момента выявления ТГВ представлены для 130 из 135 случаев: из них в 41 (31%) не было реканализации, в 32 (25%) случаях отмечалась полная реканализация, в 57 (44%) случаях частичная реканализация.

Данные о ПТС

Данные оценки по шкале MVS были доступны для всех 135 случаев, для 128 случаев по шкале МJI; по шкале CAPTSure – для 125 случаев. Оценка по всем трем шкалам одновременно доступна для 120 случаев ТГВ. Частота развития ПТС в общей группе составила – 67% (90 случаев) при оценке по шкалам MVS; 62% (79 случаев) при оценке по шкале МJI, 45% (56 случаев) – при оценке по шкале CAPTSure. Оценка степени тяжести ПТС в общей группе пациентов представлена в таблице 1. Шкала МJI не позволяет оценить тяжесть ПТС, в связи с чем в таблице представлены данные по 2 шкалам. Основные симптомы ПТС представлены в таблице 2.

Характеристика группы пациентов с сТГВ

Среди 135 случаев ТГВ, которые были включены в исследование, 68 (50,4%) случаев были симптоматические. Среди них 43 (63%) эпизода были у девочек и 25 (37%) у мальчиков. Медиана возраста на момент тромбоза составила 13 лет (разброс 0 – 17 лет). Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 2,5 года (МКИ 1-5).

Полная или частичная реканализация через 3 месяца от момента сТГВ произошла в 58 (88%) случаях, для 2 эпизодов не было представлено данных о реканализации. Данные о

проводимой терапии сТГВ были доступны для 67 из 68 случаев, в 64 из них была назначена антикоагулянтная терапия после сТГВ, в 3 – терапия не проводилась. Частота ПТС в группе сТГВ составила 87% (n=59) при оценке хотя бы по одной из шкал, 87% (n=59) при оценке по шкале MVS; 83% (n=52) при оценке по шкале МJI и 61% (n=36) по шкале CAPTSure. Данные о тяжести ПТС в группе сТГВ представлены в таблице 3. Шкала МJI не позволяет оценить тяжесть ПТС, в связи с чем в таблице представлены данные только шкалам MVS и CAPTSure. Основные симптомы ПТС, развившегося после сТГВ, описаны в таблице 4.

Таблица 1 – Тяжесть ПТС в общей группе

Степень тяжести	Количество случаев ТГВ, n (%)
по шкале MVS (n=90)	
легкая	64 (71)
среднетяжелая	25 (28)
тяжелая	1 (1)
по шкале CAPTSure (n=56)	
легкая	40 (71)
среднетяжелая/тяжелая	16 (29)

Таблица 2 – Основные симптомы ПТС в общей группе

Симптом*	Количество случаев, n (%)
Видимые поверхностные коллатерали	73 (86)
Увеличение окружности конечности (более 3%)	35 (41)
Отек	34 (40)
Боль	31 (36)
Варикозное расширение поверхностных вен	21 (25)
Изменение цвета кожи (мраморность, цианоз, гиперемия, появление пятен)	17 (20)
Пастозность (появление ямочек при надавливании пальцами на кожу)	8 (9)
Болезненность при пальпации	0
Венозные язвы	0

*у одного пациента могло быть несколько симптомов

Таблица 3 – Тяжесть ПТС в группе сТГВ по шкале MVS и CAPTSure.

Тяжесть ПТС	Количество случаев, n (%)
по шкале MVS (n=59)	
легкая	33 (56)
среднетяжелая	25 (42)
тяжелая	1 (2)
по шкале CAPTSure (n=36)	
Тяжесть ПТС	Количество случаев, n (%)
легкая	21 (58)
среднетяжелая/тяжелая	15 (42)

Таблица 4 – Симптомы ПТС в группе сТГВ

Симптом*	Количество случаев, n (%)
Видимые поверхностные коллатерали	47 (84)
Увеличение окружности конечности (более 3%)	32 (57)
Отек	31 (55)
Боль	28 (50)
Варикозное расширение поверхностных вен	19 (34)
Изменение цвета кожи (мраморность, цианоз, гиперемия, появление пятен)	16 (29)
Пастозность (появление ямочек при надавливании пальцами на кожу)	8 (14)
Болезненность при пальпации	0
Венозные язвы	0

*у одного пациента могло быть несколько симптомов

Характеристика группы пациентов, с аТГВ в анамнезе

Среди 135 случаев ТГВ, которые были включены в исследование, 67 (49,6%) эпизодов были асимптоматические, соотношение мальчиков и девочек: 30 (45%) эпизодов у девочек и 37 (55%) у мальчиков. Медиана возраста на момент выявления аТГВ была 5 лет (0 – 17 лет). Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 7 лет (МКИ 4 - 8,5).

В группе пациентов с аТГВ данные о проводимой терапии были представлены в 64 (96%) случаях. В 16 (25%) случаях аТГВ, пациенты не получали терапию. В 48 (75%) эпизодах пациенты получали лечение: в 47 случаях была назначена антикоагулянтная терапия и в 1 - тромболитическая терапия препаратом тканевого активатора плазминогена. Данные о реканализации были доступны для 64 (96%) эпизодов аТГВ. Полная или частичная реканализация через 3 месяца от момента выявления аТГВ отмечалась в 31 (46%) случае.

Частота развития ПТС в группе аТГВ составила 46% (n= 31) при оценке хотя бы по одной из шкал: 46% (n= 31) по шкале MVS; 42% (n= 27) по шкале МЛ и 30% (n= 20) – по шкале CAPTSure. У всех пациентов, при оценке по шкале MVS, была лёгкая степень ПТС, только у одной пациентки был диагностирован среднетяжёлый ПТС по шкале CAPTSure. У неё наблюдались боль, отёки, ощущение тяжести и усталость в руке, где был тромбоз, также отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке. В остальных случаях, отмечались легкие симптомы, самый частый – наличие видимых поверхностных коллатералей (таблица 5).

Таблица 5 – Симптомы ПТС в группе с аТГВ

Симптом*	Количество случаев, n (%)
Видимые поверхностные коллатерали	26 (90)
Боль	3 (10)
Отек	3 (10)
Увеличение окружности конечности (более 3%)	3 (10)
Варикозное расширение поверхностных вен	1 (3)
Изменение цвета кожи (мраморность, цианоз, гиперемия, появление пятен)	1 (3)
Пастозность (появление ямочек при надавливании пальцами на кожу)	0
Болезненность при пальпации	0
Венозные язвы	0

*у одного пациента могло быть несколько симптомов

Для пациентов с аТГВ было принято решение оценить влияние терапии на реканализацию и частоту ПТС. При сравнении случаев аТГВ внутри данной группы: тех, кто получал терапию (n=48) и тех, кому терапия не назначалась (n=16), не было статистически значимых различий по наличию реканализации через 3 месяца после диагностики аТГВ (p=0,448), а также по частоте развития ПТС (p=0,083).

Сравнение групп пациентов

Результаты сравнения групп пациентов с сТГВ и аТГВ представлены в таблице 6. Был также проведен сравнительный анализ частоты развития и степени тяжести ПТС (таблица 7): ПТС статистически достоверно встречался чаще и протекал тяжелее в группе сТГВ.

Таблица 6 – Характеристики случаев аТГВ и сТГВ

	сТГВ, n= 68	аТГВ, n=67	p*
возраст на момент тромбоза в годах, медиана (разброс)	13 (0-17)	5 (0-17)	0,0072
время наблюдения в годах, медиана (разброс)	2,5 (0,5-15)	7 (0,5-13)	0,0072
Пол			
мальчики	25 (37%)	37 (55%)	0,093
девочки	43 (63%)	30 (45%)	
Наличие тромбофилии			
да	27 (44%)	9 (36%)	0,518
нет	35 (56%)	16 (64%)	
не обследован	6	42	
Локализация тромбоза			
верхняя конечность	24 (35%)	64 (96%)	0,036
нижняя конечность	44 (65%)	3 (4%)	
Рецидивы тромбоза			
да	28 (41%)	17 (25%)	0,102
нет	40 (59%)	50 (75%)	
Терапия			
длительность в месяцах, медиана (разброс)	7 (1-108)	4 (0,5-82)	
нет данных о длительности	1	3	
не проводилась	3 (4%)	16 (25%)	0,015

*продолжение таблицы 6

	сТГВ, n= 68	аТГВ, n=67	p*
Реканализация (3 месяца от момента тромбоза):			
есть (полная/частичная)	58 (88%)	31 (48%)	0,0072
нет	8 (12%)	33 (52%)	
нет данных	2	3	

Примечание: p* - с поправкой Бонферрони-Хольма.

Таблица 7 – Частота развития и степень тяжести ПТС в группах пациентов с аТГВ и сТГВ

	Количество случаев сТГВ, n= 68 (%)	Количество случаев аТГВ, n=67 (%)	p*
Наличие ПТС по шкале MVS			
есть	58 (85)	31 (46)	0,0045
нет	9 (13)	36 (54)	
Тяжесть ПТС по шкале MVS			
легкая	33 (56)	31 (100)	0,0045
среднетяжелая	25 (42)	0	
тяжелая	1 (2)	0	
Наличие ПТС по шкале CAPTSure			
есть	36 (61)	20 (30)	0,0045
нет	23 (39)	46 (70)	
нет данных	9	1	
Тяжесть ПТС по шкале CAPTSure			
легкая	21 (58)	19 (95)	0,0045
среднетяжелая/тяжелая	15 (42)	1 (5)	
нет данных	9	1	

Примечание: p* с поправкой Бонферрони-Хольма.

Сравнительная характеристика случаев ТГВ верхних и нижних конечностей

При оценке частоты ПТС по шкале MVS намечался тренд к более частому возникновению ПТС у пациентов после ТГВ вен нижних конечностей ($p=0,06$), при оценке по шкале CAPTSure – значимых отличий не отмечалось ($p=0,326$). Тем не менее, у пациентов с тромбозами вен нижних конечностей ПТС протекал значимо тяжелее (при оценке по шкале MVS $p=0,036$; при оценке по шкале CAPTSure $p=0,036$).

При сравнении симптомов ПТС у пациентов после ТГВ верхних и нижних конечностей в обеих группах самыми частыми симптомами были наличие поверхностных венозных коллатералей и увеличение окружности конечности. В группе пациентов после ТГВ нижних конечностей чаще встречались такие симптомы как боль (61% против 8%, $p < 0,001$), отек (69% против 18%, $p < 0,001$), варикозное расширение поверхностных вен (44% против 18%, $p=0,001$), изменение цвета кожи (31% против 4%, $p=0,009$).

Сравнительная характеристика оценочных шкал

В ходе исследования оценка посттромботического синдрома проводилась по 3 шкалам: MJI, MVS, CAPTSure. Оценка по шкале MVS была представлена для всех 135 случаев, по шкале MJI для 128 из 135 случаев, по шкале CAPTSure для 125 из 135 случаев.

Данные оценки по шкалам MVS и MJI совпадали в 124 из 128 (97%) случаев. Оценка «есть ПТС» по шкалам MVS и MJI была сопоставима во всех случаях (100%). Оценка «нет ПТС» не совпала в 4 случаях. Во всех 4 случаях был у пациентов был диагностирован легкий ПТС по шкале MVS. Разница была обусловлена тем, что в шкале MJI оценивается меньшее количество признаков. Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,89.

Данные оценки по шкалам CAPTSure и MJI совпадали в 100 из 120 (83%) случаев. При этом, положительная оценка («есть ПТС») совпала в 52 случаях из 71 (73%). Все пациенты, у которых оценка по шкалам MJI и CAPTSure не совпала имели легкую степень ПТС по шкале MJI. Отрицательная оценка («нет ПТС») совпала в 48 из 49 (98%) случаев. В исследовании был 1 пациент, у которого был легкий ПТС при оценке по шкалам MVS и CAPTSure, при этом по шкале MJI ПТС не был диагностирован. Разница была обусловлена тем, что в шкале MJI оценивается меньше признаков. Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,85.

Данные оценки по шкалам CAPTSure и MVS совпадали в 101 из 125 (81%) случаев. При этом, положительная оценка («есть ПТС») совпала во всех случаях, а отрицательная оценка («нет ПТС») совпала в 45 из 69 (65%) случаев отрицательных по шкале CAPTSure. Все пациенты, у которых оценка по шкалам MVS и CAPTSure не совпала имели легкую степень

ПТС по шкале MVS. Коэффициент корреляции Спирмена при сравнении баллов по шкале CAPTSure и шкале MVS составил 0,88; что свидетельствует о высокой корреляции.

Факторы риска развития ПТС

В ходе работы была проведена оценка потенциальных предикторов развития ПТС с помощью однофакторной логистической регрессии. В ходе анализа (таблица 8) было показано, что наличие полной окклюзии, симптоматического ТГВ, спонтанного ТГВ повышали риск развития ПТС.

Также фактором риска развития ПТС был более старший возраст на момент ТГВ. Методом логистической регрессии было рассчитано оптимальное пороговое значение возраста на момент ТГВ – 13 лет; ОШ 4,42; 95%ДИ (1,93-11,2). Таким образом, возраст старше 13 лет являлся предиктором развития ПТС.

Методом двухфакторной логистической регрессии были оценены факторы риска с акцентом на клиническую картину ТГВ, где один фактор – наличие симптомов ТГВ, а второй – одна из непрерывных количественных или качественных переменных (см. столбец «факторы риска в таблице 8»). По результатам проведенного анализа статистически достоверное влияние на развитие ПТС оказывало наличие окклюзионного тромбоза и отсутствие факторов риска ТГВ.

Таблица 8 – Анализ факторов риска развития ПТС

Фактор риска	ОШ	95% ДИ
возраст на момент тромбоза, (повышение риска с каждым годом)	1,1	1,03-1,17
ИМТ (количественная переменная)	1,04	0,96-1,17
повышенный ИМТ	1,23	0,54-2,94
полная окклюзия*	6,98	2,91-18,1
рецидивирующее течение	1,44	0,66-3,26
илеофemorальный тромбоз**	0,4	0,02-2,66
спонтанный тромбоз	18,9	3,79-343
симптоматический тромбоз	6,74	3,04-16,0
старт терапии отсрочен более чем на 48 часов	0,51	0,23-1,14

*на момент диагностики ТГВ

**при оценке данного фактора риска были исключены пациенты с тромбозом вен верхних конечностей.

Динамическое наблюдение пациентов

В 46 из 135 (34%) случаев ТГВ имелись данные об оценке ПТС во время повторных визитов (2 и более). Проведена оценка динамики течения ПТС: 35 из 46 (76%) случаев сТГВ и 11 из 46 (24%) случаев аТГВ.

В подгруппе пациентов с сТГВ в 17 (49%) случаях не было отмечено значимой динамики, в 12 (34%) случаях наблюдалась отрицательная динамика ПТС, в 5 (14%) случаях – положительная динамика ПТС, также был 1 (3%) пациент с разнонаправленной динамикой: изначально отмечено ухудшение, с последующей положительной динамикой.

В подгруппе пациентов с аТГВ в 9 (82%) случаях не было значимой динамики ПТС, в 2 (18%) случаях отмечалось клиническое улучшение. Результаты оценки динамики развития ПТС представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Оценка динамики тяжести ПТС по шкале MVS

	Экспонента коэффициента	95% ДИ
Симптоматические ТГВ	1,08	1,03-1,14
Асимптоматические ТГВ	0,89	0,79-0,99

Результаты могут быть интерпретированы следующим образом: для аТГВ – отсутствие отрицательной динамики с течением времени. Для сТГВ отмечалась отрицательная динамика: в среднем балл по шкале MVS повышался на 8% за 1 год.

Время выявления ПТС

Всего в исследовании было зарегистрировано 90 (67%) случаев ПТС, при оценке хотя бы по одной из шкал. На диаграмме показано в какой период времени от момента ТГВ пациенту был впервые установлен диагноз ПТС (рисунок 2). Необходимо отметить, что момент постановки диагноза ПТС мог не отражать времени дебюта посттромботического синдрома.

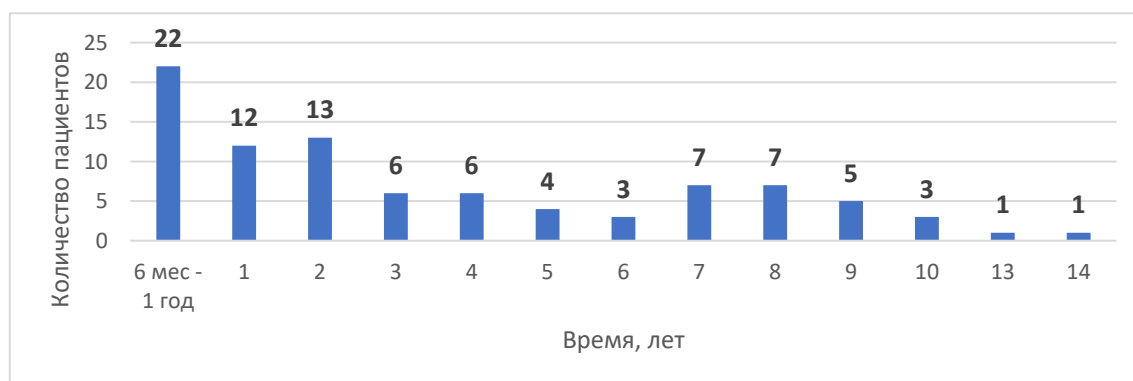


Рисунок 2 – Распределение случаев ТГВ, в зависимости от времени диагностики ПТС

В 22 (24%) случаях ПТС был диагностирован через 6 месяцев от момента ТГВ. В 2 (2%) случаях – более чем через 10 лет от ТГВ отмечались признаки ПТС при первичной оценке.

Подгруппа пациентов с сТГВ

Отдельно для подгруппы пациентов с сТГВ (68 из 135 случаев), проведен анализ времени выявления ПТС с учетом степени тяжести. В данной подгруппе ПТС был выявлен в 59 случаях. Диагноз и степень тяжести ПТС оценивались по шкале MVS (рисунок 3). Самое большое количество ПТС у пациентов с сТГВ было выявлено в течение первого года наблюдения от момента тромбоза. Отмечалось повышение количества пациентов со среднетяжелым ПТС после 1 года наблюдения за сТГВ.

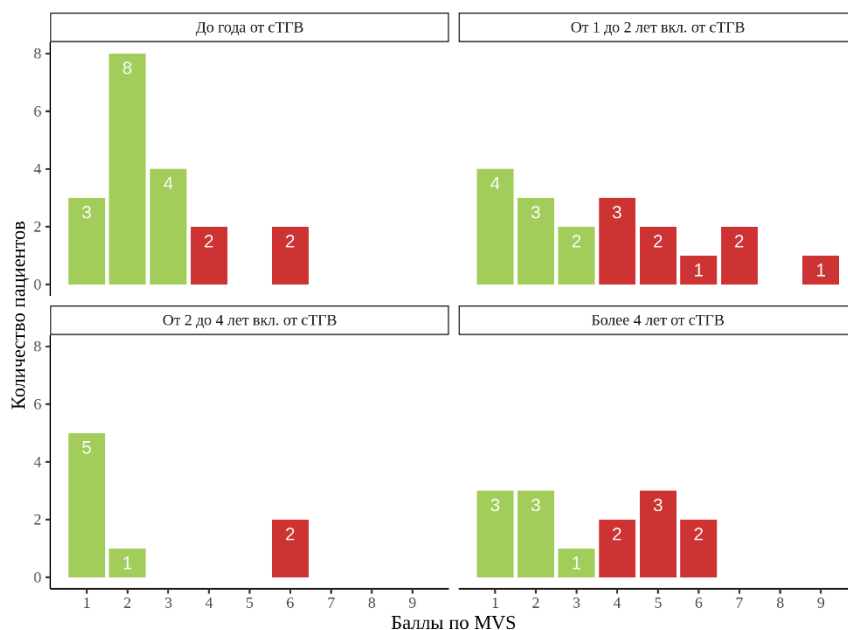


Рисунок 3 – Время диагностики ПТС с момента диагностики сТГВ. Столбцы диаграмм – это количество случаев. Темные столбцы (в цветном варианте – красные) – пациенты со среднетяжелым ПТС, светлые (в цветном варианте – зеленые) – с легким ПТС. Цифры на столбцах – количество пациентов.

Алгоритм катamnестического наблюдения

Катamnестическое наблюдение за пациентами после ТГВ очень важно для диагностики ПТС. Любой пациент, с ТГВ в анамнезе, имеет риск развития ПТС и требует дальнейшего динамического наблюдения, особое внимание стоит уделить группе риска (дети старше 13 лет, после симптоматического окклюзионного неспровоцированного ТГВ).

В 24% случаев симптомы ПТС были выявлены уже через 6 месяцев от момента ТГВ, в связи с чем, целесообразно начинать оценку ПТС через полгода после ТГВ. Дальнейшие визиты

могут осуществляться ежегодно, возможна модификация схемы визитов, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и тяжести течения ПТС.

В группе сТГВ самое большое количество случаев среднетяжелого ПТС было выявлено на сроках от 1 до 2 лет от ТГВ – 9 случаев (14%) и более 4 лет от ТГВ – 7 случаев (12%), в связи с чем, рекомендуется продолжать наблюдение за пациентами не менее 4 лет. У 2 пациентов в исследовании, которым оценка ПТС впервые проводилась более чем через 10 лет от момента ТГВ, отмечались клинические признаки данного осложнения. Таким образом, ограничить длительность наблюдения определенным сроком, по результатам настоящего исследования, не представляется возможным, рекомендуется продолжать наблюдение до перехода во взрослую сеть.

Первичную оценку ПТС через 6 месяцев от момента ТГВ рекомендовано проводить по шкале MVS. Шкала MVS имеет более низкий пороговый балл, чем шкала CAPTSure, а также более проста в использовании. По сравнению с МJI она оценивает большее количество признаков. При выявлении ПТС, рекомендуется применение нескольких оценочных шкал. Хотелось бы выделить шкалу CAPTSure – она является единственным инструментом, для которого обозначены критерии, позволяющие диагностировать клинически значимые изменения ПТС с течением времени. Данное исследование было ретроспективным, это накладывало некоторые ограничения: для оценки течения ПТС в динамике была применена шкала MVS, а не CAPTSure, так как у большинства пациентов, для которых есть данные динамического наблюдения в истории болезни, была представлена оценка ПТС только по шкале MVS.

Применение шкалы МJI не целесообразно, так как она не позволяет оценить тяжесть ПТС, и оценивает меньшее количество признаков, поэтому рекомендуется проводить оценку по шкалам MVS и CAPTSure. При оценке ПТС очень важно применять метод активного расспроса пациентов. Далее представлен алгоритм наблюдения за пациентами после ТГВ с целью оценки ПТС (рисунок 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном исследовании частота развития ПТС составила 67% при оценке хотя бы по одной из использованных шкал (67% по шкалам MVS; по шкале МJI – 62%; и 45% по шкале CAPTSure). Частота развития ПТС по данным литературы оценивается очень вариабельно в различных исследованиях, проведенных среди детей, от 0 до 70% [Goldenberg, 2010]. Настоящее исследование продемонстрировало большую частоту развития ПТС в сравнении с опубликованными данными крупных исследований: обзора литературы по ПТС у детей

(объединенная частота составила 26%) [Goldenberg, 2010], мета-анализа по предикторам развития ПТС у детей (частота ПТС – 40%) [Engel, 2020], а также с данными исследования, где применялась шкала CAPTSure (общая частота ПТС – 29%) [Avila, 2021].

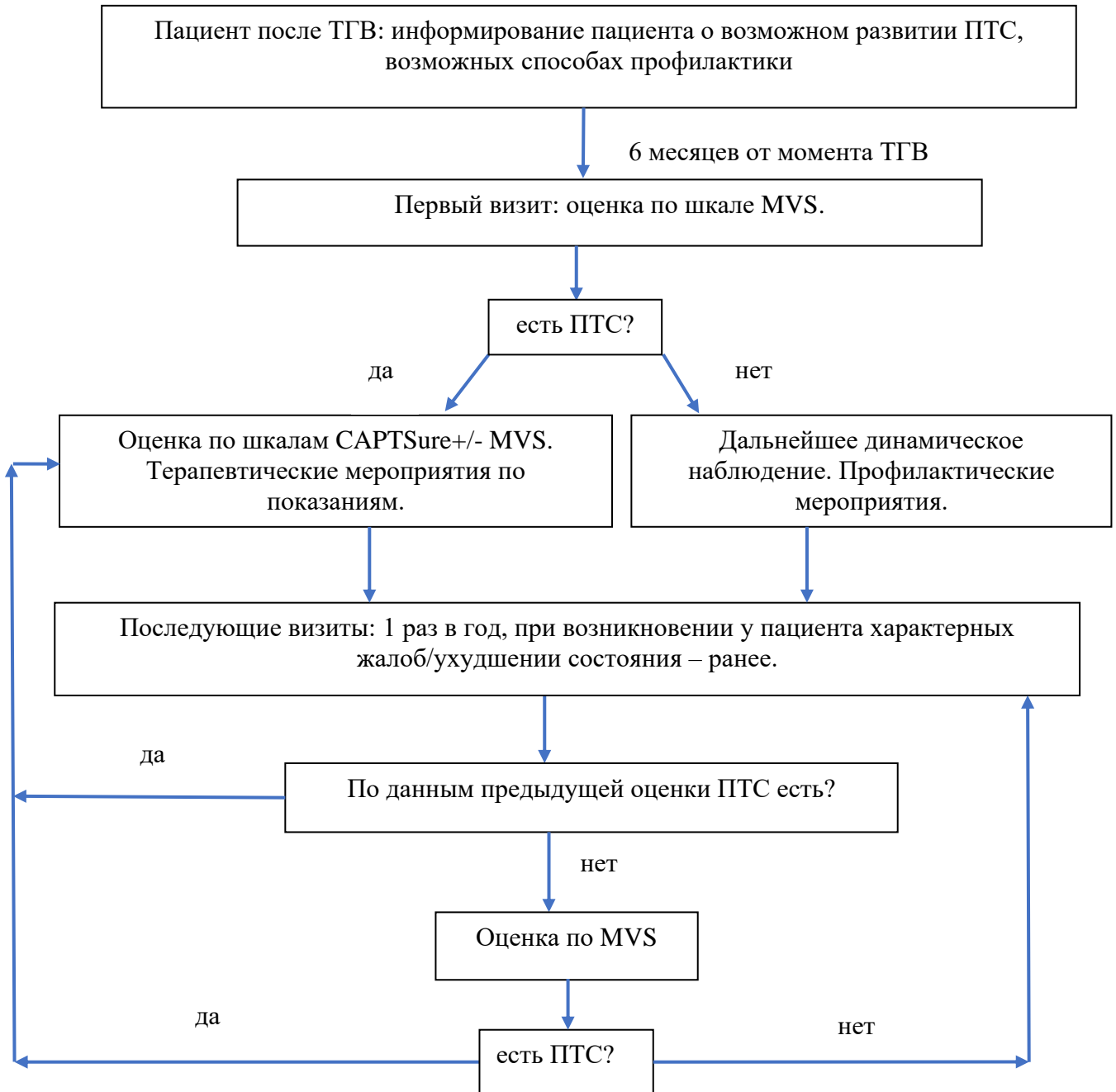


Рисунок 4. Алгоритм диагностики ПТС

По данным обзора литературы Goldenberg et al. [Goldenberg, 2010], причинами могут быть различия в дизайне исследования, исследуемых группах пациентов, а также в диагностических инструментах, применяемых для оценки ПТС. В данной работе применялись диагностические шкалы, рекомендованные Международным обществом по тромбозу и гемостазу для оценки ПТС

у детей [Betensky, 2018]. В обзоре Goldenberg et al. [Goldenberg, 2010], показано, что частота ПТС в ретроспективных исследованиях выше. Настоящее исследование было ретроспективным, что может быть одной из причин высокой частоты ПТС.

Даже при использовании одних и те же диагностических инструментов частота развития ПТС может быть разной. Например, в исследовании Kumar et al. она составила – 72% [Kumar, 2015], а в исследовании Creary et al. [Creary, 2012] – 47%; в обоих исследованиях для диагностики ПТС использовалась шкала MVS. Нельзя исключить, что на процесс оценки по шкалам могут оказывать влияние субъективные факторы, например, более внимательная оценка. Также можно предположить, что на частоту ПТС могут влиять различия в схеме наблюдения: пациент обращается только при появлении жалоб или осмотры осуществляются в фиксированные сроки, вне зависимости от субъективных ощущений.

В настоящем исследовании большая часть случаев ПТС представлены легкой формой: 71% как по MVS, так и по CAPTSure, тяжелое течение ПТС отмечалось лишь у 1 (1%) пациента. По данным исследований среди взрослых, частота тяжелого ПТС составляет 5-10% [Baldwin, 2013; Kahn, 2005]. Можно предположить, что есть тенденция к более благоприятному течению ПТС в детском возрасте.

Частота и степень тяжести ПТС у пациентов с сТГВ в данной работе была выше, чем у пациентов с аТГВ, что совпадает с данными литературы как среди детей [Tousovska, 2009], так и среди взрослых пациентов [Ginsberg, 2001].

При проведении анализа внутри подгруппы аТГВ, была отмечена довольно интересная особенность: факт назначения антитромботической терапии при аТГВ не влиял на наличие реканализации, а также частоту развития и тяжесть ПТС. Это наблюдение согласуется с данными ранее проведенных исследований [Жарков, 2019]. При попытке оценить течение ПТС в динамике у пациентов с аТГВ: с течением времени не было тенденции к отрицательной динамике. Можно предположить, что не все тромботические события требуют одинаковых принципов лечения, однако, это требует проверки в будущих исследованиях.

В настоящем исследовании для оценки ПТС применялось 3 оценочные шкалы (MVS, МJI, CAPTSure) с последующим их сравнением. Оценка по шкалам MVS и МJI была сопоставима практически по всех случаях (97%) – полностью согласуются с ранее описанными данными Raffini et al. [Raffini, 2015].

Шкалы MVS и МJI имеют низкий пороговый балл: 1 балл и более соответствует наличию ПТС в обоих шкалах. Пороговый балл по шкале CAPTSure, соответствующий диагнозу

ПТС – 11. Для оценки значимости порогового балла важна область применения шкалы. В случае определения показаний к инвазивному лечению для пациентов с хронической венозной недостаточностью – будет важна высокая специфичность. Но в других ситуациях, например, если есть задача выделить группу пациентов для дальнейшего наблюдения за течением ПТС в динамике или для врача первичного звена стоит вопрос о направлении пациента к узкому специалисту – высокая чувствительность шкалы будет скорее преимуществом [Avila, 2016].

Из особенностей шкалы CAPTSure можно выделить, что она включает в себя более разнообразные клинические симптомы, чем в шкалах MVS и MJL. Также шкала CAPTSure позволяет оценить степень выраженности симптомов. Однако, большая часть симптомов, которые оценивает шкала CAPTSure довольно субъективны. Объективные симптомы, которые оценивает врач при использовании этой шкалы: разница в окружности конечности, поверхностные коллатерали (при ТГВ верхних конечностей), венозные язвы (при локализации ТГВ в нижних конечностях). Остальные симптомы оцениваются пациентом и/или родителем (изменения кожи; чувство тяжести, наличие отека, чувство покалывания, боль в пораженной конечности, изменения толерантности к физической нагрузке; для нижних конечностей: чувство сдавленности, чувство усталости в пораженной конечности).

Шкала MJL уступает двум другим, так как не позволяет оценить тяжесть ПТС. Однако, у нее есть и некоторые преимущества, например возможность довольно подробно оценить ограничения пациента при физической нагрузке и болевые ощущения. В разделе симптомы пациент/законный представитель отвечает на вопросы о болевых ощущениях при физической нагрузке, при повседневной активности, в покое, а также оценивается их интенсивность по шкале Вонга-Бейкера. В шкале MVS подобного раздела нет, а в шкале CAPTSure существуют аналогичные разделы: есть вопросы о том, в какое время симптомы выражены, а также есть вопрос о выносливости, т.е. возможности длительно выполнять физическую нагрузку.

Данное исследование было ретроспективным, это накладывало некоторые ограничения: для оценки течения ПТС в динамике была применена шкала MVS, а не CAPTSure, так как у большинства пациентов, для которых есть данные динамического наблюдения в истории болезни, была представлена оценка ПТС только по шкале MVS.

ПТС является отсроченным осложнением, поэтому большое значение имеет оценка симптомов в динамике. В данной работе было показано, что у пациентов с сТГВ отмечается отрицательная динамика с течением времени: прирост баллов в год по шкале MVS составил 8%. В работе Avila et al., при оценке по шкале CAPTSure, большее время от момента ТГВ до момента

диагностики ПТС повышало риск развития ПТС для пациентов с ЦВК-ТГВ, прирост баллов за год при этом составлял 0,9 в год [Avila, 2021]. Отрицательная динамика в течении ПТС, которая регистрируется по данным исследований, позволяет предположить, что изменения в стенках вен, а также нарушения оттока, возникающие в результате перенесенного ТГВ, носят необратимый характер, или не восстанавливаются полностью. По данным литературы, другие хронические заболевания вен, также являются медленно прогрессирующим состоянием, все терапевтические мероприятия лишь помогают замедлить развитие заболевания [Лобастов, 2022] .

Заключение

На основании проведенного исследования можно заключить, что ПТС у детей является нередким осложнением ТГВ, частота в настоящей работе составила 67% при оценке хотя бы по одной из шкал, которое в большинстве случаев (71% при оценке хотя бы по одной из шкал) протекало в легкой форме. Однако, встречались случаи как среднетяжелого ПТС и тяжелого ПТС.

ПТС был диагностирован как у пациентов после сТГВ, так и после аТГВ. Сравнивая особенности ПТС у пациентов с сТГВ и аТГВ в анамнезе, следует отметить, что у детей после сТГВ, ПТС протекал тяжелее и имел менее благоприятный прогноз в динамике. У пациентов, перенесших аТГВ, встречалась легкая форма ПТС, самым частым симптомом было наличие поверхностных коллатералей.

Катамнестическое наблюдение за пациентами после ТГВ для оценки ПТС очень важно, так как в случае развития данного осложнения, особенно в среднетяжелой форме, они будут страдать от различных физических и социальных последствий в течение многих десятилетий. Необходимо проводить первичную оценку ПТС уже через 6 месяцев от момента ТГВ и далее ежегодно до перехода во взрослую сеть. Педиатрические шкалы оценки ПТС имеют хорошую корреляцию результатов между собой, однако, шкала CAPTSure имеет преимущества при наблюдении пациентов в динамике. Для более объективной оценки ПТС рекомендуется использовать несколько оценочных шкал.

Выводы

1. Частота развития ПТС у детей при оценке по шкале MVS составила 67%, по шкале МЛ – 62%, при оценке по шкале CAPTSure – 45%. Частота развития ПТС у пациентов после симптоматического ТГВ (87% при оценке хотя бы по 1 из шкал) выше, чем у пациентов после асимптоматического ТГВ (46% при оценке хотя бы по 1 из шкал).

2. У 71% пациентов отмечалось легкое течение ПТС. Для пациентов после асимптоматического ТГВ отмечалось отсутствие значимой динамики ПТС с течением времени. Для пациентов после симптоматического ТГВ отмечалась отрицательная динамика: тяжесть ПТС повышалась на 8% за 1 год.
3. Самое большое количество случаев ПТС было выявлено в течение первого года наблюдения от момента тромбоза. Отмечалось повышение количества пациентов со среднетяжелым ПТС после 1 года наблюдения.
4. Риск развития ПТС повышался при наличии полной окклюзии вены (ОШ 6,98; 95% ДИ 2,91-18,1); симптоматического ТГВ (ОШ 6,74; 95% ДИ 3,04-16,0); спонтанного ТГВ (ОШ 18,9; 95% ДИ 3,79-343); возраста старше 13 лет (ОШ 4,42; 95%ДИ 1,93-11,2).
5. Оценка по шкалам MVS и МJI была сопоставима в 97% случаев (коэффициент корреляция Спирмена = 0,89). Данные оценки по шкалам CAPTSure и МJI совпадали в 83% случаев (коэффициент корреляция Спирмена = 0,85); по шкалам CAPTSure и MVS совпадали в 81% случаев (коэффициент корреляции Спирмена = 0,88).

Практические рекомендации

1. Рекомендуется катamnестическое наблюдение пациентов после ТГВ, с целью диагностики ПТС. Первичную диагностику ПТС рекомендуется проводить через 6 месяцев после ТГВ, дальнейшие осмотры возможны 1 раз в год, по показаниям чаще. Наблюдение рекомендуется продолжать до перехода во взрослую сеть.
2. В группу риска по развитию ПТС рекомендуется относить пациентов с симптоматическим ТГВ, окклюзивным тромбозом, спонтанным тромбозом, а также детей с ТГВ в возрасте старше 13 лет.
3. При диагностике ПТС рекомендуется следующий алгоритм: в качестве инструмента для первичной оценки ПТС использовать шкалу MVS. После установки диагноза «ПТС» рекомендуется дополнительно использовать шкалу CAPTSure с целью определения выраженности симптомов в динамике.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Тромбофилии у детей с венозными тромбозами / **Т.Ю. Яфошкина**, Д.В. Федорова, А.В. Полетаев, Е.А. Серёгина, П.А. Жарков // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022. – Т.9. – №3. – С.75-82 (ВАК).
2. **Яфошкина Т.Ю.** Посттромботический синдром у детей (обзор литературы) / **Т.Ю. Яфошкина**, П.А. Жарков // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022– Т. 9. – №1. – С. 45-51 (ВАК).
3. 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 // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024. – Т.11. – №2. – С. 21-27 (ВАК).
4. **Яфошкина Т.Ю.** Посттромботический синдром у детей с симптоматическим тромбозом глубоких вен / **Т.Ю. Яфошкина**, П.А. Левин, П.А. Жарков // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. –Т. 23. – №3. – С. 130-137 (ВАК).
5. Посттромботический синдром у детей: частота встречаемости и клинические особенности / **Т.Ю. Яфошкина**, Д.В. Федорова, Д.Б. Флоринский, А.Е. Руднева, П.А. Жарков // Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике». Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22 – №2. – С.127 (ВАК).
6. **Яфошкина Т.Ю.** Отсроченные осложнения тромбозов у детей / **Т.Ю. Яфошкина**, П.А. Левин, П.А. Жарков // Гематология и трансфузиология. Приложение. Материалы VII конгресса гематологов и IV конгресса трансфузиологов России 11-13 апреля 2024. Москва. – 2024. – Т. 69 – №2. – С.89.
7. **Yafoshkina T.Y.**, Poster Abstracts: Post-thrombotic syndrome in children with incidental thrombosis / **T.Y. Yafoshkina** ; P.A. Levin; P.A. Zharkov // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2024. – Vol.8 – Suplement 2.

Список используемых сокращений и условных обозначений

CAPTSure – Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (шкала CAPTSure) шкала клинической оценки посттромботического синдрома

МJI – Manco-Johnson instrument (шкала Manco-Johnson)

MVS – Modified Villalta Scale (модифицированная шкала Villalta)

АТШ – антитромбин III

аТГВ – асимптоматический тромбоз глубоких вен

АФС – антифосфолипидный синдром

ВА – волчаночный антикоагулянт

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

КОК – комбинированные пероральные контрацептивы

МКИ – межквартильный интервал

не ЦВК-ТГВ – тромбоз глубоких вен, не ассоциированный с центральным венозным катетером

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ОШ – отношение шансов

ПТС – посттромботический синдром

сТГВ – симптоматический тромбоз глубоких вен

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ЦВК-ТГВ – тромбоз глубоких вен, ассоциированный с центральным венозным катетером

Центр - НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева