

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1798>

Клинический случай успешного тромболизиса у новорожденного с тромбозом левой почечной вены

А.А. Фомушкина¹, О.В. Воронина¹, Е.В. Карпышева¹, Ю.Ю. Митина¹, А.Ю. Елков¹,
П.В. Свиринов², Ю.В. Жиркова¹

¹ Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия;

² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Тромбозы, возникающие в неонатальном периоде — нозология, имеющая большое количество осложнений, нередко приводящих к инвалидности и летальным исходам. Цель публикации данной статьи — поделиться собственным опытом успешного лечения новорожденного ребенка с тромбозом почечной вены путем проведения системного тромболизиса. Представлен клинический случай успешного системного тромболизиса у доношенного мальчика в раннем неонатальном периоде с тромбозом левой почечной вены и переходом флотирующей части тромба в нижнюю полую вену. Ребенок в возрасте 3 сут жизни поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных из родильного дома, где был заподозрен тромбоз. Обращала на себя внимание макрогематурия, в лабораторных данных определялась тромбоцитопения, повышение уровня фибриногена и D-димера, по данным ультразвукового исследования отмечалось резкое увеличение объема левой почки, диффузное изменение ее паренхимы, резкое обеднение кровотока, скопление жидкости в паранефральной клетчатке слева, также отчетливо визуализировался тромб в просвете левой почечной вены с наличием флотирующей части, распространяющейся в нижнюю полую вену. По решению консилиума была начата тромболитическая терапия препаратом алтеплаза в сочетании с инфузией нефракционированного гепарина, дозы подбирались под контролем показателей коагулограммы. На 2-е сутки терапии разрешилась гематурия. На 4-е сутки терапии завершилась инфузия алтеплазы, гепаринотерапия была продолжена. На 13-е сутки ребенок был переведен на терапию низкомолекулярным гепарином. При выполнении ультразвукового исследования в динамике выявлены признаки уменьшения размеров, реканализации и дальнейшего лизиса тромба, нормализации интрааренального кровотока и размеров почки. Почечной дисфункции за время наблюдения зарегистрировано не было. Ребенка перевели в отделение дальнейшего выхаживания в возрасте 14 сут жизни и далее выписали домой в возрасте 25 сут жизни в удовлетворительном состоянии на продолжающейся антикоагулянтной терапии под амбулаторное наблюдение врача-гематолога. При катamnестическом наблюдении в возрасте 1,5 мес. жизни клинико-лабораторных и ультразвуковых показателей нарушений почечной функции не было. В настоящее время отсутствуют утвержденные рекомендации и протоколы по лечению тромбозов у новорожденных детей, хотя именно эта возрастная группа ввиду особенностей гемостаза уязвима по развитию тромботических состояний.

Ключевые слова: неонатальный тромбоз; новорожденный; тромболизис; венозный тромбоз.

Как цитировать

Фомушкина А.А., Воронина О.В., Карпышева Е.В., Митина Ю.Ю., Елков А.Ю., Свиринов П.В., Жиркова Ю.В. Клинический случай успешного тромболизиса у новорожденного с тромбозом левой почечной вены // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2024. Т. 14, № 3. С. 431–440. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1798>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1798>

Clinical case of successful thrombolysis in a newborn with thrombosis of the left renal vein

Anastasiya A. Fomushkina¹, Oksana V. Voronina¹, Elena V. Karpysheva¹, Yuliia Yu. Mitina¹,
Andrei Yu. Yelkov¹, Pavel V. Svirin², Julia V. Zhirkova¹

¹ G.N. Speransky Children's Hospital, Moscow, Russia;

² Morozov Children's Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

Thrombosis occurring in the neonatal period is a nosology with a large number of complications, often leading to disability and death. This article highlights the successful treatment of a newborn child with renal vein thrombosis using systemic thrombolysis. A clinical case of successful systemic thrombolysis in a full-term boy in the early neonatal period with thrombosis of the left renal vein and transition of the floating part of the thrombus to the inferior vena cava is presented. A child aged 3 days was admitted to the neonatal intensive care unit from a maternity hospital, where thrombosis was suspected. Gross hematuria was observed. Laboratory data revealed thrombocytopenia and increased levels of fibrinogen and D-dimer. Ultrasound showed a sharp increase in the volume of the left kidney, a diffuse change in its parenchyma, a sharp depletion of blood flow, and accumulation of fluid in the perinephric tissue on the left, and a thrombus was observed in the lumen of the left renal vein with the presence of a floating part extending into the inferior vena cava. Thrombolytic therapy with the drug alteplase was started in combination with an infusion of unfractionated heparin. Doses were selected based on coagulogram parameters. On day 2 of therapy, hematuria resolved. On day 4 of therapy, the alteplase infusion was completed, and heparin therapy was continued. On day 13, the child was switched to a low-molecular-weight-heparin therapy. Dynamic ultrasound revealed size reduction, recanalization and further thrombus lysis, and normalization of intrarenal blood flow and kidney size. No renal dysfunction was recorded during observation. The child was transferred to the further care unit at aged 14 days and was discharged home at the age of 25 days in satisfactory condition on ongoing anticoagulant therapy under outpatient supervision of a hematologist. During follow-up observation at aged 1.5 months of life, no clinical, laboratory, and ultrasound indicators of renal function disorders were noted. Currently, there are no approved recommendations and protocols for individual thrombosis in newborns, although this particular age group is due to the vulnerability of hemostasis to the development of a thrombotic process.

Keywords: neonatal thrombosis; newborns; thrombolytic therapy; venous thrombosis.

To cite this article

Fomushkina AA, Voronina OV, Karpysheva EV, Mitina YuYu, Yelkov AYU, Svirin PV, Zhirkova JuV. Clinical case of successful thrombolysis in a newborn with thrombosis of the left renal vein. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2024;14(3):431–440. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1798>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1798>

新生儿左肾静脉血栓形成成功溶栓的临床案例

Anastasiya A. Fomushkina¹, Oksana V. Voronina¹, Elena V. Karpysheva¹, Yuliia Yu. Mitina¹,
Andrei Yu. Yelkov¹, Pavel V. Svirin², Julia V. Zhirkova¹

¹ G.N. Speransky Children's Hospital, Moscow, Russia;

² Morozov Children's Hospital, Moscow, Russia

摘要

新生儿期发生的血栓形成是一种具有大量并发症的疾病，往往会导致残疾和死亡。目的。发表这篇文章的目的，是分享我通过全身溶栓疗法成功治疗一名患有肾静脉血栓的新生儿的亲身经历。我们介绍了一例成功全身溶栓的临床病例，患者是一名早产男婴，新生儿早期左肾静脉血栓形成，血栓絮状部分进入下腔静脉。一名出生 3 天的患儿从妇产医院被送入新生儿重症监护室，当时怀疑患儿患上了血栓症。超声波检查显示左肾体积急剧增大，肾实质弥漫性改变，血流急剧减少，左侧肾旁细胞积液，左肾静脉管腔内也清晰可见血栓，血栓有一个絮状部分蔓延到下腔静脉。根据会诊的决定，开始使用阿替普酶联合输注非分叶肝素进行溶栓治疗；剂量是在控制凝血图参数的情况下选择的。血尿在治疗的第二天得到缓解。治疗第 4 天，阿替普酶输注结束，肝素治疗继续进行。第 13 天，患儿转为使用低分子量肝素治疗。超声波检查显示，患儿肾脏体积缩小，血栓再通并进一步溶解，肾内血流量和肾脏体积恢复正常。随访期间未发现肾功能异常。患儿在出生后 14 天转入护理部，在出生后 25 天出院回家，在血液科医生的门诊指导下继续接受抗凝治疗，情况令人满意。在出生后 1.5 个月的随访期间，临床、实验室和超声波检查均未发现肾功能异常指标。目前，虽然新生儿由于止血功能的特殊性很容易出现血栓形成的情况，但在治疗新生儿血栓形成方面还没有获得批准的建议和方案。

关键词：新生儿血栓；新生儿；溶栓；静脉血栓。

引用本文

Fomushkina AA, Voronina OV, Karpysheva EV, Mitina YuYu, Yelkov AYu, Svirin PV, Zhirkova JuV. 新生儿左肾静脉血栓形成成功溶栓的临床案例. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2024;14(3):431–440. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1798>

收到: 21.03.2024

接受: 03.08.2024

发布日期: 20.09.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Частота сосудистых тромбозов среди неонатальной группы пациентов значимо выше, чем среди детей более старшего возраста. Это связано с физиологическими особенностями гемостаза новорожденных, влиянием дополнительных неблагоприятных материнских и перинатальных факторов риска. К примеру, тромбоз почечных вен встречается с частотой примерно 1,3–2,2 случая на 100 000 населения [1], чаще у недоношенных новорожденных. Система гемостаза новорожденного ребенка до конца не изучена. Факторы свертывания крови начинают синтезироваться у плода уже с 10-й недели гестации, их концентрации постепенно возрастают к сроку доношенности. Дефицит прокоагулянтных факторов свертывания (преимущественно витамин К-зависимого звена) [2] относительно пациентов более старшего возраста и сниженная агрегационная функция тромбоцитов [1, 2] «уравновешиваются» физиологической недостаточностью ингибиторов свертывания и низкой фибринолитической активностью у детей раннего возраста [3], сравнительно низкой концентрацией плазминогена [4]. Многие факторы риска, как пренатальные (тромбофилия у матери, преэклампсия, сахарный диабет, хориоамнионит) [4], так и постнатальные (прежде всего, недоношенность, асфиксия, обезвоживание, полицитемия, врожденные пороки сердца и инфекционный процесс) [1, 3], приводят к дисбалансу свертывающей и противосвертывающей систем крови ребенка, следствием чего в условиях интенсивной терапии (постановка центральных венозных катетеров, хирургические вмешательства, назначение некоторых препаратов) могут стать тромбозы и кровотечения. Общепризнанными факторами риска тромбозов считают врожденные нарушения свертывающей системы [5].

Существуют спонтанные венозные тромбозы, среди которых лидируют поражения почечных вен [1], далее следуют тромбозы церебральных вен, воротной и брызжеечной вен [1, 6] и индуцированные, связанные в большинстве случаев с установленным пупочным либо центральным венозным катетером [1, 6, 7].

Тромбозы, возникающие в неонатальном периоде, — нозология, имеющая большое количество осложнений и последствий, в том числе инвалидизирующих и приводящих к летальности, поэтому тема актуальна для врачей, занимающихся лечением новорожденных детей.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Доношенный мальчик от матери с миопией, с перенесенными острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), краснухой в анамнезе. Анамнез матери и ближайших родственников ребенка по тромбозам не отягощен. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза легкой степени в I триместре, ОРВИ с повышением температуры до 38,5 °С во II триместре и анемии легкой степени в III триместре, от первых своевременных самопроизвольных родов на сроке гестации 37–38 нед., с оценкой по шкале Апгар при рождении 8/8 баллов. Рост (52 см) и масса тела (3320 г) соответствовали сроку гестации. Новорожденный находился на совместном пребывании с матерью в отделении физиологии. На 3-и сутки жизни появилась макрогематурия (по данным общего анализа мочи: цвет — красный, эритроциты неизмененные — сплошь). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлены эхографические признаки тромбоза левой почечной вены в виде тромботических наложений в просвете сосуда, увеличения размеров левой почки. С целью верификации диагноза и определения

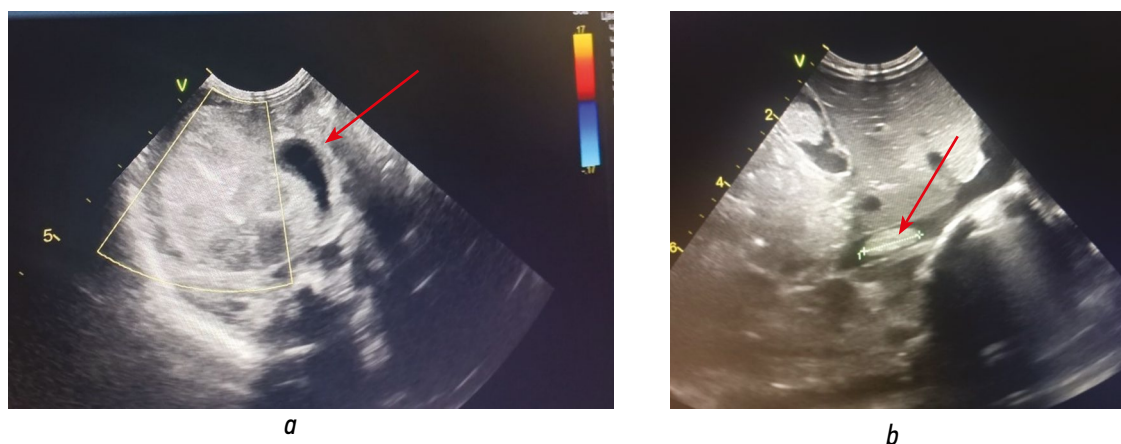


Рис. 1. Эхограммы левой почки при поступлении в стационар. Ультразвуковые признаки: *a* — асимметрии размеров почек, резкого увеличения объема и размера левой почки, диффузных изменений ее паренхимы, резкого обеднения кровотока, скопления жидкости в паранефральной клетчатке слева (указано стрелкой); *b* — тромбоза левой почечной вены с наличием флотирующей части, с распространением в нижнюю полую вену (указано стрелкой)

Fig. 1. Echograms of the left kidney during a trip to the hospital. Ultrasound signs: *(a)* asymmetry in the size of the kidneys, a sharp increase in the volume and size of the left kidney, diffuse changes in its parenchyma, a sharp depletion of blood flow, and accumulation of fluid in the perinephric tissue on the left (arrow); *(b)* left renal vein with the presence of a floating part, spreading into the inferior vena cava (arrow)

дальнейшей тактики ведения осуществлен перевод пациента из родильного дома в отделение реанимации новорожденных ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы» с направляющим диагнозом: «Тромбоз почечных сосудов слева?».

Состояние ребенка при поступлении тяжелое, стабильное. Неврологический статус: ребенок в сознании, преобладает умеренное угнетение, на осмотр реагирует вяло, судорог, очаговых и менингеальных знаков нет. Дыхание самостоятельное, эффективное, гемодинамический статус стабильный. Кожа бледно-розовая на субиктеричном фоне, сухая, тургор мягких тканей снижен. Обращает на себя внимание убыль массы тела до 10,5 % от массы

при рождении, связанная, вероятнее всего, с гипогалактией у матери. Живот мягкий, безболезненный, стул отходит, энтеральное питание усваивает, налажено кормление из бутылочки. Мочится по катетеру, моча цвета «мясных помоев», диурез сохранен.

В первые сутки госпитализации выполнено комплексное обследование. По данным УЗИ выявлены признаки асимметрии размеров почек, резкого увеличения объема и размера левой почки (размеры правой почки 42×20 мм, левой — 62×25 мм), диффузных изменений ее паренхимы, скопления жидкости в паранефральной клетчатке слева, тромбоза пупочной вены, тромбоза левой почечной вены (в области конfluence левой почечной и нижней полой вен тромб овальной формы размерами 21×6 мм,

Таблица 1. Лабораторные показатели ребенка при поступлении

Table 1. Laboratory data indicators of the child on admission

Показатель	Значение
Клинический анализ крови	
Гемоглобин	137,8 г/л
Гематокрит	41 %
Тромбоциты	109×10 ⁹ /л
Лейкоциты	26,8×10 ⁹ /л
Нейтрофилы	76,85 %
Эозинофилы	0,21 %
Нейтрофилы сегментоядерные	71 %
Нейтрофилы палочкоядерные	3 %
Лимфоциты	13 %
Клинический анализ мочи	
Цвет	Красный
Прозрачность	Мутная
Белок	2,0 г/л
pH	7,0
Глюкоза полуколичественно	3,9
Эпителий плоский	Единичные в п/зр.
Эритроциты неизмененные	Сплошь
Лейкоциты	20–30 в п/зр.
Слизь	Умеренно
Биохимические показатели	
Прокальцитонин	1,97 нг/мл
C-реактивный белок	10,1 мг/л
Креатинин	49,7 мкмоль/л
Мочевина	4,2 ммоль/л
Общий белок	60,6 г/л
Калий	2,25 ммоль/л
Кальций	4,7 ммоль/л
Показатели гемостаза	
Активированное частичное тромбопластиновое время	27,3 с
Фибриноген	7,75 г/л
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,15
Активность антитромбина III	70 %
D-димер	16468 нг/мл

обтурирующий просвет нижней полой вены до 3/4 просвета с наличием флотирующей части) (рис. 1, а, б).

В лабораторных данных обнаружено повышение уровня фибриногена и D-димера, умеренная тромбоцитопения, небольшое повышение маркеров воспаления (табл. 1).

Проведен консилиум совместно с врачами-неонатологами, анестезиологами-реаниматологами, детскими хирургами и гематологами, в ходе которого было принято решение о проведении системного тромболизиса с использованием фибринолитического препарата — алтеплазы. Учитывая, что введение алтеплазы сопровождается высокими рисками развития побочных эффектов у детей, было составлено заключение врачебной комиссии и взято согласие законных представителей на терапию данным препаратом. В течение первых 3 сут госпитализации проводилась внутривенная продленная инфузия алтеплазы с нагрузочной дозы 0,1 мг/кг×ч, далее в дозе поддержания 0,05 мг/кг×ч, параллельно проводилась внутривенная продленная инфузия нефракционированного гепарина в дозе 10 Ед/кг×ч. Коррекцию доз проводили в зависимости от показателей гемостаза,

в частности, уровней тромбоцитов, фибриногена и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (табл. 2). Частота контроля в 1-е сутки лечения — каждые 3 ч, начиная со 2-х суток — каждые 6 ч. По истечении 72 ч, на 4-е сут терапии инфузия алтеплазы была прекращена, гепаринотерапия продолжилась в дозах, подбираемых под контролем уровня АЧТВ. За время лечения ребенок по показаниям получал также препараты крови: на 1-е сутки терапии с целью дотации плазменных факторов антикоагуляции (прежде всего, плазминогена) вводилась свежезамороженная плазма из расчета 10 мл/кг, на 2-е сутки терапии по нарастанию тромбоцитопении вводился тромбоконцентрат из расчета 10 мл/кг, на 4-е сутки терапии по нарастанию анемии была произведена трансфузия эритроцитарной взвеси из расчета 15 мл/кг. Гематурия разрешилась на 2-е сутки терапии.

На 5-е сутки терапии при выполнении УЗИ в динамике выявлены признаки уменьшения размеров и реканализации тромба, появления интратенального венозного кровотока в левой почке, а на 7-е сутки терапии просвет левой почечной вены визуализировался четко,

Таблица 2. Показатели лабораторных данных на фоне проводимой терапии

Table 2. Laboratory data indicators during therapy

Препарат / лабораторные показатели	Сутки												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13–14
Алтеплаза, мг/кг×ч	0,1→0,05	0,05	0,05	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Гепарин, Ед/кг×ч	10	15–22	21–27	27–33	33–37	37	37–30	30–35	35–38	38–40	40–20	25–30	–
Низкомолекулярный гепарин, Ед/кг×сут	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	320
Свежезамороженная плазма, мл/кг	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Тромбоконцентрат, мл/кг	–	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Эритроцитарная взвесь, мл/кг	–	–	–	15	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	27	30	31	35	66	38	34	36	44	34	40	34	40
Фибриноген, г/л	7,75	2,26	5,56	3,23	–	–	–	–	–	–	–	2,46	2,71
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	109	62	243	283	–	–	–	–	518	–	–	–	–
Гемоглобин, г/л	137	121	130	96	89	81	83	92	–	98	–	–	106
Анти-Ха, МЕ/мл	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,00	0,65

при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) определялся низкоинтенсивный кровоток венозного спектра. На 13-е сутки лечения была завершена инфузия нефракционированного гепарина, пациент переведен на терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ) — надропарином кальция в дозе 320 Ед/кг×сут подкожно в 2 введения. Для достижения целевого уровня анти-Ха в пределах от 0,5 до 1,0 Ед/мл потребовалась максимальная доза надропарина кальция 378 Ед/кг×сут. Контроль проводился ежедневно или через 1 день через 4–6 ч после подкожной инъекции.

Во время наблюдения ребенок также получал антибактериальную терапию ввиду течения врожденного инфекционного процесса неуточненной этиологии (ампициллин/сульбактам 75 мг/кг×сут в 2 введения в течение 7 сут), инфузионную терапию с целью коррекции водно-электролитных нарушений. За время наблюдения снижения почечных функций, эпизодов гемодинамической нестабильности зарегистрировано не было. На 14-е сутки терапии ребенок в стабильном состоянии переведен в детское отделение. При ультразвуковом контроле перед переводом размеры почек были нормативными (правая почка 45×24 мм, левая почка 44×25 мм), в просвете почечной вены тромб не определялся, в нижней полой вене определялись пристеночные тромботические наложения на протяжении 7 мм, интравенальный артериальный и венозный кровоток в левой почке прослеживался до субкапсулярного слоя (рис. 2).

Исход благоприятный. Ребенок в возрасте 25 сут жизни выписан домой в удовлетворительном состоянии на продолжающейся терапии НМГ в дозе 300 Ед/кг×сут под амбулаторное наблюдение педиатра и гематолога с рекомендациями о дальнейшем медико-генетическом обследовании. При катamnестическом наблюдении в возрасте 1,5 мес. жизни клинических и лабораторных признаков почечной дисфункции не отмечалось, по данным УЗИ почки не изменены, при ЦДК интрапаренхиматозный кровоток симметричный в обеих почках, просвет НПВ свободный, без признаков затруднения кровотока.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство имеющихся в настоящее время протоколов лечения тромбозов в неонатальной группе населения основаны на мнениях экспертов и личном опыте врачей [4]. Однако рекомендации по лечению новорожденных детей не могут быть экстраполированы с иных возрастных групп ввиду «особого» состояния гемостаза маленьких пациентов, высокого риска жизнеугрожающих кровотечений (в том числе, внутричерепных) [8].

Спонтанный тромбоз почечных вен возникает преимущественно у доношенных детей и зачастую проявляется классической триадой в виде увеличения размеров почки, макроскопической гематурии, тромбоцитопении, возможно нарушение почечных функций [8]. При сборе анамнеза



Рис. 2. Цветовое доплеровское картирование. Интравенальный артериальный и венозный кровоток прослеживается до субкапсулярного слоя. Просвет левой почечной вены визуализируется четко

Fig. 2. Color Doppler imaging traces intrarenal arterial and venous blood flow to the subcapsular layer. The lumen of the left renal vein is clearly visualized

и обследовании обычно удается установить по крайней мере один фактор риска тромбоза. Вероятными факторами риска у нашего пациента были обезвоживание и течение врожденного инфекционного процесса.

Эталоном диагностики венозных тромбозов считается венография, что сложно выполнимо у маленьких детей, поэтому обычно используется ультразвуковая диагностика, а в сложных случаях — компьютерная или магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием [8]. Ультразвуковые паттерны включают в себя увеличение почек с неомогенной паренхимой, периренальный отек, заполнение почечных вен тромбами, при ЦДК определяется отсутствие интравенального диастолического кровотока и кровотока в почечной вене [9].

Существуют разные способы лечения венозных тромбозов. Хирургическое вмешательство не показано на ранних стадиях формирования тромбов в почечных венах, более того, тромбэктомия у пациентов неонатального возраста практически невозможна из-за малого калибра кровеносных сосудов [10]. Медикаментозные методы лечения включают антикоагулянтную терапию с использованием гепарина или тромболитис с применением урокиназы, стрептокиназы и рекомбинантного активатора плазминогена (r-tPA) [8]. Низкая концентрация плазминогена у новорожденных может снизить эффективность этих препаратов.

Возможным вариантом терапии при одностороннем тромбозе почечной вены без распространения на нижнюю полую вену и без тяжелых органических поражений является изолированная гепаринотерапия, что препятствует дальнейшему тромбообразованию и распространению тромба в нижнюю полую вену [10]. Согласно рекомендациям, опубликованным в журнале «Chest», тромболитическая терапия при неонатальных тромбозах рекомендована лишь при окклюзии крупных сосудов, вызывающей критическое поражение органа или конечности [11].

Использование пероральных антикоагулянтов является приоритетным, но пока не достижимым вариантом лечения. Прямых пероральных антикоагулянтов, разрешенных к применению в педиатрической практике, в настоящий момент нет [8]. Антагонисты витамина К (непрямые оральные антикоагулянты) трудно использовать ввиду необходимости частого лабораторного мониторинга, отсутствия жидких форм препаратов. Более того, исходно низкий уровень К-зависимых факторов (особенно, у детей на грудном вскармливании), с одной стороны, может приводить к недостаточному эффекту терапии, а с другой — ведет к риску развития значимых кровотечений у детей раннего возраста [8].

В нашем случае коллегиальное решение о проведении системного медикаментозного тромболитического лечения с использованием рекомбинантного активатора плазминогена было принято на основании нескольких факторов: быстрая диагностика заболевания, риск развития острого почечного повреждения, распространение тромба на нижнюю полую вену, невозможность хирургического лечения, отсутствие противопоказаний к проведению системного тромболитического лечения. Среди ограничений, основывающихся на риске кровотечений, выделяют следующее. Во-первых, младенец не должен подвергаться серьезной операции в течение 10 дней до начала лечения. Во-вторых, количество тромбоцитов и уровень фибриногена должны быть выше 100 000 в 1 мкл. и 100 мг/дл соответственно, при необходимости проводится коррекция препаратами крови до начала терапии [6]. Следует поддерживать целевой уровень фибриногена и тромбоцитов на всем протяжении терапии [5]. Во время лечения рекомендуется избегать любых травматичных процедур: артериальные или венозные пункции, катетеризация мочевого пузыря, внутримышечные и/или подкожные инъекции. Дополнительно рекомендуется ежедневное проведение нейросонографии с целью контроля развития внутричерепных кровоизлияний, при которых терапия останавливается [6].

Оптимальные дозы тканевого активатора плазминогена у детей по данным литературы варьируют. Наиболее часто начинают с внутривенного болюсного введения 0,1 мг/кг в течение 10 мин, после чего следует продленная инфузия в дозе 0,01–0,5 мг/кг×ч. Имеются данные об эффективном и относительно безопасном применении низкодозных (0,03–0,3 мг/кг×ч) режимов [6, 12]. В ситуации с нашим пациентом мы избрали усредненную тактику и стартовали с болюса 0,1 мг/кг с переходом на поддерживающую дозу 0,05 мг/кг×ч, продолжая введение в течение 72 ч. Параллельно проводилась инфузия гепарина со стартовой дозы 10 Ед/кг×ч и ее подбором по уровню АЧТВ. Рекомендуемый уровень АЧТВ 60–85 с [5, 12] достигать удавалось не всегда, средний показатель составлял около 40 с. Коррекция ожидаемо низкого уровня плазминогена была проведена путем трансфузии свежемороженой плазмы в первый день терапии. Оценка уровней плазменных антикоагулянтов за исключением

антитромбина III, который был в норме, была для нас не доступна.

Длительная терапия нефракционированным гепарином не является предпочтительной. При данном лечении необходим частый лабораторный контроль (каждые 4 ч при выявлении показателей вне целевого диапазона [12]), что сопряжено с болезненными манипуляциями и флеботомическими потерями. Терапия гепарином не может проводиться амбулаторно и имеет более высокий риск кровотечений и таких осложнений, как остеопороз или гепарин-индуцированная тромбоцитопения, также наблюдаются более частые ошибки со случайным введением избыточных доз [12]. Среди преимуществ использования НМГ можно выделить возможность подкожного введения, необходимость менее частого лабораторного мониторинга, меньший риск кровотечений [8], что позволяет использовать данные препараты амбулаторно.

Помимо тромболитической терапии пациентам рекомендована инфузионная с целью поддержания достаточной гидратации и оптимального электролитного состава крови, поддержка гемодинамики и коррекция респираторных нарушений [9].

Продолжительность антикоагулянтной терапии обычно составляет 3 мес. при индуцированных тромбозах и может продолжаться до 6 мес. при идиопатических [8]. По иным данным, терапию при односторонних тромбозах почечных вен с распространением в систему нижней полой вены рекомендуется продолжать от 6 нед. до 3 мес. [12]. На момент катамнеза в возрасте 1,5 мес. жизни антикоагулянтная терапия у нашего пациента продолжалась.

Крупные базы данных о заболеваемости и смертности новорожденных с тромбозами почечных вен в настоящий момент отсутствуют. Среди отдаленных последствий выделяют атрофию почечной паренхимы, хроническую болезнь почек, нефрогенную артериальную гипертензию, рецидив тромбоза [6, 11]. Смерть является сравнительно редким исходом и, по-видимому, связана скорее с сопутствующими состояниями [13]. По данным литературы, результаты наблюдения за детьми со спонтанными тромбозами почечных вен неутешительны ввиду частых указаний на развитие атрофии почечной ткани [6]. Предполагается, что большинство односторонних тромбозов почечных вен возникает либо внутриутробно, либо при рождении и не распознаются настолько рано, чтобы обеспечить быстрое начало фибринолитической терапии [13].

Частоту рецидивов тромбозов сложно точно определить из-за коротких сроков наблюдения в большинстве исследований. Наиболее важный фактор риска рецидива — наличие врожденного дефекта свертывающей системы, например, при наследственных тромбофилиях [5, 6].

На сегодняшний день доказано, что риск тромбозов у детей увеличивается при дефиците естественных антикоагулянтов (протеин С, S), резистентности к активированному протеину С, носительстве мутации Лейдена и некоторых других мутациях. Всем детям с тромбозами,

не ассоциированными с постановкой центрального венозного катетера, показано обследование на носительство маркеров тромбофилии [5]. Анализ нашего пациента на возможные генетические дефекты коагуляционного звена находится в работе.

После разрешения тромбоза и стабилизации состояния дети, перенесшие эпизод венозного тромбоза, вне зависимости от наличия или отсутствия маркеров тромбофилии подлежат длительному (до 18-летнего возраста) амбулаторному наблюдению детским гематологом [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачам необходимо иметь особую настороженность при обнаружении классической триады клинических признаков (гематурия, нефромегалия, тромбоцитопения) у новорожденных детей со спонтанными тромбозами почечных вен. Своевременная маршрутизация и комплексный мультипрофильный подход к лечению таких пациентов позволяют оказать эффективную помощь и сохранить почечную функцию, избежать развития хронической болезни почек. Требуется дальнейшие наблюдения и клинические исследования для уточнения долговременных последствий у детей с тромбозами почечных вен, выявления факторов рисков с возможностью профилактики их реализации, подбора максимально эффективной и безопасной терапии с целью снижения риска потери почечных функций у маленьких пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: А.А. Фомушкина — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи; О.В. Воронина — лечение пациента, обзор литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Е.В. Карпышева — сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи; Ю.Ю. Митина — лечение пациента,

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kenet G., Cohen O., Bajorat T., et al. Insights into neonatal thrombosis // *Thrombosis Res.* 2019. Vol. 181 (Suppl 1). P. S33–S36. doi: 10.1016/s0049-3848(19)30364-0
2. Байрашевская А.В., Кытько О.В. Неонатальные тромбозы: причины, патогенез, особенности терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021. Т. 66, № 2. С. 21–23. EDN: ENUBSH doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-21-28
3. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. В 2 т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Т. 2. С. 253–255.
4. Sirachainan N., Limrungisikul A., Chuansumrit A., et al. Incidences, risk factors and outcomes of neonatal thromboembolism // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31, N 3. P. 347–351. doi: 10.1080/14767058.2017.1285892
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жарков П.А., Свиринов П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилакти-

наблюдение на этапе катамнеза, предоставление графической информации, обзор литературы, редактирование статьи; А.Ю. Елков — обследование пациента, предоставление графической информации, обзор литературы, редактирование статьи; П.В. Свиринов — консультативная помощь, обзор литературы, редактирование статьи; Ю.В. Жиркова — лечение пациента, обзор литературных источников, редактирование статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contributions of each author: A.A. Fomushkina — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of text, editing the article; O.V. Voronina — treatment of the patient, review of literature sources, preparation and writing of the article; E.V. Karpysheva — collection and analysis of literary sources, editing the article; Yu.Yu. Mitina — treatment of patients, observation at the follow-up stage, provision of graphic information, literature review, editing the article; A.Yu. Elkov — examination of the patient, provision of graphic information, literature review, editing the article; P.V. Svirin — advisory assistance, literature review, editing the article; Ju.V. Zhirkova — treatment of the patient, review of literature sources, editing the article.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

тике и лечению тромбозов у детей и подростков. Москва: Нодго, 2015. 113 с. EDN: VNNPCZ

6. Niada F., Tabin R., Kayemba-Kay's S. Spontaneous neonatal renal vein thromboses: Should we treat them all? A report of five cases and a literature review. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(3):281–287. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.09.009
7. van Ommen C.H., Sol J.J. Developmental hemostasis and management of central venous catheter thrombosis in neonates // *Semin Thromb Hemost.* 2016. Vol. 42, N 7. P. 752–759. doi: 10.1055/s-0036-1592299
8. Haley K.M. Neonatal venous thromboembolism // *Front Pediatr.* 2017. Vol. 5, P. 136. doi: 10.3389/fped.2017.00136
9. Рольф Ф. Майер, Обладен М. Интенсивная терапия новорожденных. Доказательность и опыт. Пер. с нем. Москва: МЕДпрессинформ, 2021. С. 402–404.

10. Aluloska N., Janchevska S., Tasic V. Non catheter induced renal and inferior vena cava trombosis in a neonate: a case report // Open Access Maced J Med Sci. 2018. Vol. 6, N 9. P. 1678–1681. doi: 10.3889/oamjms.2018.306

11. Monagle P., Chan A.K.C., Goldenberg N.A., et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines // Chest.

2012. N 141 (2 Suppl). P. e737S–e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308

12. Hepponstall M., Chan A., Monagle P. Anticoagulation therapy in neonates, children and adolescents // Blood Cells Mol Dis. 2017. Vol. 67. P. 41–47. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.05.008

13. Messinger Y., Sheaffer J.W., Mrozek J., et al. Renal outcome of neonatal renal venous thrombosis: review of 28 patients and effectiveness of fibrinolytics and heparin in 10 patients // Pediatrics. 2006. Vol. 118, N 5. P. e1478–e1484. doi: 10.1542/peds.2005-1461

REFERENCES

1. Kenet G, Cohen O, Bajorat T, Nowak-Göttl U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb Res.* 2019;181(Suppl 1):S33–S36. doi: 10.1016/S0049-3848(19)30364-0

2. Bairashevskaya AV, Kytko OV. Neonatal thrombosis: causes, pathogenesis, treatment features. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(2):21–28. EDN: ENUBSH doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-21-28

3. Shabalov NP. Neonatology. Textbook. In 2 vol. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. Vol. 2. P. 253–255. (In Russ.)

4. Sirachainan N, Limrungsikul A, Chuansumrit A, et al. Incidences, risk factors and outcomes of neonatal thromboembolism. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(3):347–351. doi: 10.1080/14767058.2017.1285892

5. Rumyantsev AG, Maschan AA, Zharkov PA, Svirin PV. *Federal clinical recommendations on diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents.* Moscow: Nodgo; 2015. 113 p. (In Russ.) EDN: VNNNPCZ

6. Niada F, Tabin R, Kayemba-Kay's S. Spontaneous neonatal renal vein thromboses: Should we treat them all? A report of five cases and a literature review. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(3):281–287. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.09.009

7. van Ommen CH, Sol JJ. Developmental hemostasis and management of central venous catheter thrombosis in neonates. *Semin*

Thromb Hemost. 2016;42(7):752–759. doi: 10.1055/s-0036-1592299

8. Haley KM. Neonatal venous thromboembolism. *Front Pediatr.* 2017;5:136. doi: 10.3389/fped.2017.00136

9. Rolf F, Meyer, Obladen M. Neonatal intensive care. Evidence and experience. Transl. from German. Moscow: MEDpressinform, 2021. C. 402–404. (In Russ.)

10. Aluloska N, Janchevska S, Tasic V. Non catheter induced renal and inferior vena cava trombosis in a neonate: a case report. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(9):1678–1681. doi: 10.3889/oamjms.2018.306

11. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College Of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e737S–e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308

12. Hepponstall M, Chan A, Monagle P. Anticoagulation therapy in neonates, children and adolescents. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;67:41–47. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.05.008

13. Messinger Y, Sheaffer JW, Mrozek J, et al. Renal outcome of neonatal renal venous thrombosis: review of 28 patients and effectiveness of fibrinolytics and heparin in 10 patients. *Pediatrics.* 2006;118(5):e1478–e1484. doi: 10.1542/peds.2005-1461

ОБ АВТОРАХ

*Анастасия Александровна Фомушкина;
адрес: Россия, 123317, Шмитовский пр., д. 29;
ORCID: 0009-0000-9713-4264; e-mail: grennkoo@gmail.com

Оксана Викторовна Воронина; ORCID: 0009-0001-5942-2430;
e-mail: tkachukvictor601@gmail.com

Елена Владимировна Карпышева;
ORCID: 0009-0001-8197-4477; eLibrary SPIN: 1945-1842;
e-mail: karpisheva_ev@mail.ru

Юлия Юрьевна Митина; ORCID: 0009-0002-1820-9956;
e-mail: julieta.80@mail.ru

Андрей Юрьевич Елков; ORCID: 0009-0007-1213-2157;
eLibrary SPIN: 7244-8578; e-mail: aelkov@gmail.com

Павел Вячеславович Свирич; ORCID: 0000-0002-8461-6077;
eLibrary SPIN: 7598-3379; e-mail: pavel_svirin@inbox.ru

Юлия Викторовна Жиркова, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7861-6778; eLibrary SPIN: 5560-6679;
e-mail: zhirkova@mail.ru

AUTHORS' INFO

*Anastasiya A. Fomushkina, MD;
address: 29 Shmitovskiy av., Moscow, 123317, Russia;
ORCID: 0009-0000-9713-4264; e-mail: grennkoo@gmail.com

Oksana V. Voronina, MD; ORCID: 0009-0001-5942-2430;
e-mail: tkachukvictor601@gmail.com

Elena V. Karpysheva, MD;
ORCID: 0009-0001-8197-4477; eLibrary SPIN: 1945-1842;
e-mail: karpisheva_ev@mail.ru

Yuliia Yu. Mitina, MD; ORCID: 0009-0002-1820-9956;
e-mail: julieta.80@mail.ru

Andrei Yu. Yelkov, MD; ORCID: 0009-0007-1213-2157;
eLibrary SPIN: 7244-8578; e-mail: aelkov@gmail.com

Pavel V. Svirin, MD; ORCID: 0000-0002-8461-6077;
eLibrary SPIN: 7598-3379; e-mail: pavel_svirin@inbox.ru

Julia V. Zhirkova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-7861-6778; eLibrary SPIN: 5560-6679;
e-mail: zhirkova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author