

Главный внештатный специалист детский
гематолог Минздрава России
Президент Национального общества детских
гематологов онкологов России
академик РАН, д.м.н., профессор




А.Г. Румянцев

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков

Издание официальное

Москва
2015

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартинформ, 2014.

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жарков П.А., Свирин П.В.

СОДЕРЖАНИЕ

1	Область применения.....	4
2	Нормативные ссылки.....	4
3	Общие положения	5
3.4	Общие подходы (принципы) к диагностике венозного тромбоза у детей.....	7
4	Характеристика требований.....	12
4.1	Модель пациента. Тромбоз вен	12
4.1.1	Критерии и признаки, определяющие модель пациента	13
4.1.2	Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента в зависимости от условий оказания и функционального назначения медицинской помощи.....	14
4.1.3	Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента	36
4.1.4	Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов	64
4.6	Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента	98
4.7	Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации при данной модели пациента	100
5	Графическое и схематическое представления протокола лечения.....	101
6	Мониторинг протокола.....	101
6.1	Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола	101
6.2	Принципы рандомизации.....	102
6.3	Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений	102
6.4	Промежуточная сценка и внесение изменений в протокол.....	102
6.5	Порядок и исключения пациентов из мониторинга.....	102
6.6	Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола.....	102
6.8	Возможные исходы заболеваний для данной модели пациента	103
6.9	Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества	105
6.9	Сравнение результатов.....	105
6.10	Порядок формирования отчета	106

К

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)

Диагностика и лечение венозного тромбоза у детей Clinical recommendations (Protocols for patient's cure). Diagnosis and treatment of venous thrombosis in children

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает общие положения разработки клинических рекомендаций (протоколов лечения) (далее – протоколы), определяющих объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному с венозным тромбозом.

Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р 56034-2014

Примечание – При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодно издаваемому информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим ежемесячно издаваемым информационным указателям, опубликованным в текущем году. Если ссылочный документ заменен (изменен), то при пользовании настоящим стандартом следует руководствоваться замененным (измененным) документом. Если ссылочный документ отменен без замены, то

положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Общие положения

Протокол ведения больных «Диагностика и лечение венозного тромбоза у детей» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и последующей терапии пациентов с данным заболеванием;

- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;

- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации, в том числе в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий в соответствии с ГОСТ Р 56034.

3.1 Ответственные исполнители:

- Жарков Павел Александрович — канд. мед. наук, врач-гематолог консультативного отделения ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

- Свирин Павел Вячеславович — врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, ассистент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.

3.2 Общие вопросы

Венозный тромбоз - прижизненное образование сгустков крови в просвете венозных сосудов и полостях правых отделов сердца. Выделяют три фактора, способствующие развитию тромбоза (классическая триада Вирхова): стаз крови, системный или локальный дисбаланс естественных про- и антикоагулянтов и дисфункция эндотелия. В большинстве случаев, венозный тромбоз у детей развивается на фоне того или иного патологического процесса и, реже, спонтанно, без явных причин.

3.3 Клиническая картина

Клиническая картина венозного тромбоза определяется его локализацией и определяется степенью ухудшения венозного оттока от органа или ткани, находящейся в бассейне тромбированной вены. При выраженном ухудшении оттока, клиническая картина может определяться вторичными, в том числе ишемическими, изменениями в органе или ткани, находящейся в бассейне тромбированной вены.

Клинические проявления, позволяющие заподозрить диагноз венозного тромбоза у детей:

- Отек или пастозность конечности, локально, на стороне стояния катетера.
- Болевой синдром в области предполагаемого тромбоза.
- Выраженность венозных коллатералей, особенно у детей с дефицитом подкожно-жировой клетчатки.
- Умеренная гипертермия конечности.
- Изменение окраски кожи.
- Общая симптоматика гемодинамических нарушений.

Клиника при тромбозе центральных венозных синусов у детей зависит от

этиологии и топике пораженных синусов, часто преобладает общемозговая симптоматика: нарушение сознания, судороги, рвота, головная боль.

3.4 Общие подходы (принципы) к диагностике венозного тромбоза у детей

Во многих случаях, симптоматический тромбоз той или иной локализации имеет характерную клиническую картину, тем не менее, не стоит забывать о диагностических трудностях, ассоциированных с детским возрастом, а также особенностях детского организма, не всегда позволяющих четко дифференцировать клинический диагноз. Объективным методом подтверждения венозного тромбоза является визуализация, в то время как лабораторные методы играют вспомогательную роль.

В тех случаях, когда объективное подтверждение факта тромбоза невозможно или были получены неоднозначные визуализационные данные, необходимо опираться на клинический опыт, а также использовать вспомогательные данные лабораторного обследования, например, определение концентрации D-димеров.

3.4.1 Применение методов визуализации у детей с венозным тромбозом.

Если наличие клинической картины венозного тромбоза у ребенка позволяет заподозрить диагноз, то методы визуализации позволяют подтвердить данное предположение, а также охарактеризовать его локализацию.

Ультразвуковое исследование венозного русла с цветным доплеровским картированием. Данный метод хорошо зарекомендовал себя у взрослых пациентов и является «золотым стандартом» в диагностике тромбозов дистальных вен конечностей.

Безусловными плюсами УЗДГ являются:

- неинвазивность;

- отсутствие рентгеновского излучения;
- отсутствие необходимости седации пациента;
- широкое распространение методики в ЛПУ;
- относительно низкая стоимость.

Минусами данного метода являются:

- низкая разрешающая способность;
- низкая специфичность;
- невозможность адекватной оценки кровотока в сосудах грудной полости, полости таза и головы.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и рентгеновские методы. Высокая разрешающая способность и возможность использования различных режимов сканирования, включая применение контрастных методик, характерные для данного метода, безусловно, позволяют адекватно диагностировать венозный тромбоз в большинстве случаев. Тем не менее, доступность данного метода, а также высокая стоимость и длительность одного исследования ограничивают применение данного метода в педиатрии.

Стандартная рентгенография для диагностики тромбозов практически не используется, за исключением скрининга тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА). Большого внимания заслуживает контрастная рентгеновская ангиография которая может применяться при невозможности проведения МР-ангиографии или КТ-ангиографии, а также в целях диагностики тромбоза кончика ЦВК (контрастная линеграфия). Нередко проведение данных видов исследования требует проведения общей анестезии и привлечения бригады анестезиологов.

Диагностика тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). На сегодняшний день исследований по особенностям диагностики ТЭЛА у детей не опубликовано.

Рекомендации по диагностике ТЭЛА у детей экстраполированы из опыта, полученного у взрослых пациентов.

3.4.2 Лабораторная диагностика

В настоящее время нет убедительных данных, позволяющих применять лабораторные методы диагностики для оценки риска тромбоза у детей. Среди лабораторных методов оценки активации процессов свертывания крови особое распространение получило определение концентрации D-димеров. Являясь косвенным маркером фибринолиза, данный показатель принято использовать для качественной оценки распада тромба, особенно при тромболитической терапии у взрослых пациентов. Тем не менее, было убедительно показано, что тромбоз, особенно окклюзирующий, может протекать и без значимого повышения D-димеров. Повышение концентрации данного маркера в крови может наблюдаться и при состояниях, не связанных с тромбозом (беременность, наличие гематомы, течение инфекционного процесса или послеоперационного периода, наличие опухоли и др.), что может ограничивать его информативность в качестве метода объективного подтверждения венозного тромбоза у ребенка.

Рекомендации:

1. Для подтверждения диагноза венозного тромбоза у ребенка необходимо проведение визуализации (уровень убедительности доказательства **В**).
2. В случае необходимости проведения визуализации, рекомендуется привлечение консультанта, имеющего опыт применения и интерпретации методов визуализации у пациентов с тромбозом (уровень убедительности доказательства **С**).
3. Для выявления тромбоза крупных вен верхних и нижних конечностей, в том числе катетер-ассоциированных, а также подмышечной,

подключичной и внутренней яремной вен мы рекомендуем применять ультразвуковую доплерографию (УЗДГ). Данный метод может иметь ограниченные возможности при выявлении тромбоза центральных внутригрудных вен (уровень убедительности доказательства **В**).

4. В случае наличия клинической картины характерной для тромбоза дистальных вен конечностей и негативных результатах УЗДГ, мы рекомендуем повторить данное исследование (уровень убедительности доказательства **В**).
5. Проведение ультразвуковой диагностики как метода подтверждения тромбоза внутричерепных сосудов не рекомендовано (уровень убедительности доказательства **С**).
6. Метод магнитно-резонансной венографии может быть оптимальным при подозрении на тромбоз внутригрудных, внутрибрюшных вен и вен полости таза (центральных вен), а также при проксимальном распространении тромбоза бедренной вены рекомендовано применять метод (уровень убедительности доказательства **С**), подозрении на тромбоз центральных венозных синусов или вен головного мозга (уровень убедительности доказательства **В**), а также в тех случаях, когда есть противопоказания к ведению йодсодержащего контраста или рентгеновскому излучению (уровень убедительности доказательства **С**). В случае невозможности использования данного метода диагностики, возможно применение мультidetекторной компьютерно-томографической венографии (уровень убедительности доказательства **С**).
7. Рентгеновская ангиография может применяться для диагностики тромбоза центральных вен в том случае, если проведение МР- и КТ- методов невозможно (уровень убедительности доказательства **С**).
8. В случае тромбоза центральных вен, проведение МР- или КТ-

исследований без венографического исследования (контрастной венографии) не может являться подтверждающим(уровень убедительности доказательства С).

9. При наличии признаков сердечно-легочных нарушений и нормальной рентгенограмме, для первичной диагностики ТЭЛА предпочтительно применение изотопной радиографии, в ее отсутствие мы рекомендуем проведение КТ-ангиографии легких (уровень убедительности доказательства В).
10. В случае исключения ТЭЛА методом качественной КТ-ангиографии легких, применение других методов диагностики не требуется (уровень убедительности доказательства В).
11. В случае невозможности проведения подтверждающего исследования (КТ-ангиография, изотопная радиография) лечащему врачу необходимо опираться на данные доступных методов диагностики (уровень убедительности доказательства В).
12. Определение концентрации D-димеров как маркера наличия или отсутствия тромбоза у ребенка не рекомендовано. Оценка концентрации D-димеров может носить дополняющий характер, например, в случаях, когда имеется клиническая картина венозного тромбоза, а по данным визуализации имеет место неспецифическая картина на основании которой нельзя исключить тромбоз (уровень убедительности доказательства С).

3.5 Общие подходы (принципы) к терапии и ведению пациентов с венозным тромбозом.

Венозные тромбозоэмболические эпизоды у детей достаточно редки и не

превышают 0,7 случаев на 100 000 детского населения в год или 5,3 на 10 000 обращений в лечебное учреждение. Тем не менее у детей, страдающих онкогематологическими заболеваниями, имеющих пороки развития сердца или сосудов, глубоко недоношенных и того прочего, число регистрируемых тромбозов гораздо выше. Часто тромбозы у детей приводят к инвалидизации и даже смерти, требуют незамедлительной диагностики и интенсивной терапии.

4 Характеристика требований

4.1 Модель пациента. Тромбоз вен

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Тромбоз вен
Стадия заболевания	нет
Фаза заболевания	нет
Осложнения	Хроническая венозная недостаточность. Нарушение роста конечности Тромбоэмболия легочной артерии Летальный исход Тромбоз нижней полой вены Тромбоз верхней полой вены Острая почечная недостаточность Хроническая почечная недостаточность Синдром верхней полой вены Тромбоз внутричерепных вен

	<p>Инфаркт мозга</p> <p>Острая печеночная недостаточность</p> <p>Хроническая печеночная недостаточность</p> <p>Полиорганная недостаточность</p> <p>Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания</p> <p>Венозный инфаркт селезенки</p> <p>Венозный инфаркт почки</p> <p>Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода</p> <p>Задержка умственного развития</p>
Код по МКБ-10 [1]	I80, I82

4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Анамнестические данные:

Наличие в семье случаев венозного тромбоза в возрасте до 50 лет, повторных невынашиваний беременности или мертворождения морфологически зрелым плодом.

Наличие в анамнезе признаков острой венозной недостаточности

Объективные данные:

Объективные данные будут определяться локализацией тромбоза.

Отечность/пастозность конечности

Изменение окраски конечности

Гипертермия конечности

Трофические нарушения на коже конечности

Различие длин конечностей

Наличие очаговой и общемозговой симптоматики

Боль

Нарушение трофики васкуляризируемого органа.

Одышка

Цианоз

Лабораторные данные:

Повышение концентрации Д-димеров

Повышение концентрации продуктов деградации фибрина или фибриногена

Инструментальные данные

Наличие тромба, в том числе косвенных признаков тромба в просвете сосуда по результатам ультразвукового, магнитнорезонансного или рентгеновского исследования.

4.1.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента в зависимости от условий оказания и функционального назначения медицинской помощи

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для диагностики в стационаре представлен в таблице 1, для диагностики в амбулаторных условиях в таблице 2.

Таблица 1 – Диагностика в стационаре, в том числе дневном стационаре

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях системы крови	1	1
A04.06.001	Ультразвуковое исследование селезенки	0,05	1
A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна	0,05	1

	анатомическая зона)		
A04.06.003	Ультразвуковое исследование вилочковой железы	0,05	1
A04.10.002	Эхокардиография	0,1	1
A04.10.002.001	Эхокардиография чрезпищеводная	0,01	1
A04.10.002.002	Эхокардиография трехмерная	0,05	1
A04.10.002.003	Эхокардиография с фармакологической нагрузкой	0,01	1
A04.10.002.004	Эхокардиография с физической нагрузкой	0,01	1
A04.11.001	Ультразвуковое исследование средостения	0,05	1
A04.12.001	Ультразвуковая доплерография артерий верхних конечностей	0,1	1
A04.12.001.001	Ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей	0,1	1
A04.12.001.002	Дуплексное сканирование артерий почек	0,1	1
A04.12.001.004	Ультразвуковая доплерография артерий методом мониторинга	0,03	1
A04.12.001.005	Ультразвуковая доплерография транскраниальная с медикаментозной пробой	0,01	1
A04.12.001.006	Ультразвуковая доплерография транскраниальная артерий методом мониторинга	0,01	1
A04.12.002	Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) верхних конечностей	0,5	2
A04.12.002.001	Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	0,7	2
A04.12.002.002	Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей	0,5	2
A04.12.002.003	Ультразвуковая доплерография вен верхних конечностей	0,5	2
A04.12.003	Дуплексное сканирование аорты	0,05	1
A04.12.005	Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) верхних конечностей	0,4	2
A04.12.005.001	Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	0,1	1
A04.12.005.002	Дуплексное сканирование артерий верхних конечностей	0,05	1
A04.12.005.003	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с	0,3	2

	цветным доплеровским картированием кровотока		
A04.12.006	Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	0,4	2
A04.12.007	Ультразвуковая доплерография сосудов глаза	0,05	1
A04.12.008	Дуплексное сканирование сосудов мошонки и полового члена	0,05	1
A04.12.009	Дуплексное сканирование сосудов челюстно-лицевой области	0,05	1
A04.12.011	Дуплексное сканирование сосудов поджелудочной железы	0,05	1
A04.12.012	Дуплексное сканирование сосудов печени	0,2	2
A04.12.013	Дуплексное сканирование коронарных сосудов	0,05	1
A04.12.014	Дуплексное сканирование сосудов гепатобиллиарной зоны	0,2	2
A04.12.015	Триплексное сканирование вен	0,05	1
A04.12.017	Дуплексное сканирование сосудов щитовидной железы	0,05	1
A04.12.018	Дуплексное сканирование транскраниальное артерий и вен	0,3	1
A04.12.019	Дуплексное сканирование транскраниальное артерий и вен с нагрузочными пробами	0,1	2
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	0,2	2
A04.14.002	Ультразвуковое исследование желчного пузыря	0,1	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1,0	1
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное	0,1	1
A04.21.002	Ультразвуковое исследование сосудов полового члена	0,05	2
A04.21.003	Ультразвуковая доплерография сосудов семенного канатика	0,05	1
A04.22.001	Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез	0,05	1
A04.22.002	Ультразвуковое исследование надпочечников	0,05	1
A04.23.001	Нейросонография	0,2	1

A04.23.001.001	Ультразвуковое исследование головного мозга	0,05	1
A04.23.002	Эхоэнцефалография	0,05	1
A04.26.005	Ультразвуковая доплерография сосудов орбиты и глазного яблока	0,1	1
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	0,05	1
A04.28.002.001	Ультразвуковое исследование почек	0,2	1
A05.12.004	Магнитно-резонансная ангиография (одна область)	0,05	1
A05.12.005	Магнитно-резонансная венография (одна область)	0,05	1
A05.12.006	Магнитно-резонансная ангиография с контрастированием (одна область)	0,1	1
A05.14.001	Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости	0,05	1
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	0,05	1
A06.09.005.001	Спиральная компьютерная томография грудной полости	0,07	1
A06.12.014	Ангиография бедренной артерии прямая, одной стороны	0,05	1
A06.12.015	Ангиография бедренной артерии прямая, обеих сторон	0,05	1
A06.12.016	Ангиография бедренных артерий ретроградная	0,05	1
A06.12.017	Ангиография артерии верхней конечности прямая	0,05	1
A06.12.018	Ангиография артерии верхней конечности ретроградная	0,05	1
A06.12.020	Флебография верхней полой вены	0,05	1
A06.12.021	Флебография нижней полой вены	0,05	1
A06.12.022	Флебография воротной вены	0,05	1
A06.12.023	Флебография почечной вены	0,05	1
A06.12.025	Флебография таза	0,05	1
A06.12.027	Флебография бедренная	0,05	1
A06.12.028	Флебография нижней конечности прямая	0,05	1
A06.12.030	Ангиография сосудов почек	0,07	1
A06.12.032	Флебография венозных коллекторов (каменистых синусов) головного мозга	0,05	1
A06.12.034	Флебография нижней конечности	0,05	1

	ретроградная		
A06.12.036	Флебография верхней конечности прямая	0,05	1
A06.12.037	Флебография верхней конечности ретроградная	0,05	1
A06.12.039	Ангиография артерий нижней конечности прямая	0,05	1
A06.12.040	Ангиография артерий нижней конечности ретроградная	0,05	1
A06.12.041	Ангиография сосудов органов брюшной полости	0,1	1
A06.12.042	Ангиография сосудов органов забрюшинного пространства	0,05	1
A06.12.044	Ангиография чревного ствола и его ветвей	0,05	1
A06.12.050	Компьютерно-томографическая ангиография одной анатомической области	0,1	1
A06.20.002	Компьютерная томография органов малого таза у женщин	0,01	1
A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга)	0,01	1
A08.05.002	Гистологическое исследование препарата костного мозга	0,01	1
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	0,5	2
A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	0,02	2
A08.30.008.007	Молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в пятом факторе свертывания)	0,7	1
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,3	1
A09.05.009	Определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови	0,3	2
A09.05.024	Исследование уровня общих липидов в крови	0,5	1
A09.05.025	Исследование уровня триглицеридов в крови.	0,5	1
A09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови	0,5	1
A09.05.027	Исследование уровня	1	1

	липопротеинов в крови		
A09.05.028	Исследование уровня липопротеинов низкой плотности	0,5	1
A09.05.029	Исследование уровня фосфолипидов в крови	0,5	1
A09.05.047	Исследование уровня антитромбина III в крови	1	2
A09.05.048	Исследование уровня плазминогена в крови	0,7	1
A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	0,7	1
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	1	2
A09.05.051	Исследование уровня продуктов паракоагуляции в крови	0,7	2
A09.05.052	Исследование уровня гепарина в крови	0,8	2
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,1	1
A09.05.125	Исследование уровня протеина С в крови	0,7	2
A09.05.126	Исследование протеина S в крови	0,7	2
A09.05.182	Исследование уровня прекалликреина в крови	0,05	1
A09.05.183	Исследование уровня высокомолекулярного кининогена в крови	0,05	1
A09.05.184	Определение активности фактора XII в сыворотке крови	0,1	1
A09.05.185	Определение активности фактора XI в сыворотке крови	0,7	1
A09.05.186	Определение активности фактора X в сыворотке крови	0,05	1
A09.05.187	Определение активности фактора IX в сыворотке крови	0,7	1
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,7	1
A09.05.189	Определение активности фактора VII в сыворотке крови	0,05	1
A09.05.190	Определение активности фактора V в сыворотке крови	0,05	1
A09.05.214	Исследование уровня гомоцистеина в крови	0,7	1
A09.05.220	Исследование уровня антигена фактора Виллебранда	0,3	3
A09.20.003	Определение D-димера	1	2
A09.20.004	Анализ крови на	1	1

	тромбофилические мутации		
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,3	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,3	1
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	0,1	1
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,1	1
A12.05.016	Исследование свойств сгустка крови	0,5	2
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	0,7	1
A12.05.018	Исследование фибринолитической активности крови	0,7	1
A12.05.035	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	0,7	1
A12.05.035.001	Определение фактора Виллебранда в тромбоцитах	0,01	1
A12.05.035.002	Анализ мультимеров фактора Виллебранда в плазме крови	0,05	1
A12.05.035.003	Коллагенсвязывающий тест	0,01	2
A12.05.035.004	Специфический тест способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII крови	0,01	1
A12.05.040	Определение резистентности к активированному протеину С	0,7	1
A12.05.041	Определение полиморфизма G20210A протромбина	0,7	1
A12.05.042	Определение полиморфизма C677T метилентетрагидрофолат-редуктазы	0,7	1
A12.05.043	Тест с ядом змеи Рассела или Тайпана	0,7	1
A12.05.044	Определение активности фактора XIII в плазме крови	0,3	1
A12.05.045	Исследование уровня 2-антиплазмина в крови	0,3	1
A12.05.046	Исследование уровня ингибитора активаторов плазминогена (ИАП) в крови	0,3	1
A12.05.047	Исследование уровня бета-тромбоглобулина в крови	0,3	1
A12.05.051	Определение активности антигена	0,3	1

	тканевого активатора плазминогена в крови		
A12.05.054	Исследование адгезии тромбоцитов	0,3	1
A12.06.010	Исследование антител к антигенам ядра клетки и ДНК	0,3	2
A12.06.014	Определение иммунных ингибиторов к факторам свертывания	0,01	2
A12.06.029	Исследование антител к кардиолипину в крови	0,7	2
A12.06.030	Исследование антител к фосфолипидам в крови	0,7	2
B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	0,05	1
B01.003.002	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	0,5	2
B01.003.003	Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом	0,1	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	0,2	2
B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1	1
B01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	10
B01.010.001	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный	0,5	1
B01.010.002	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга повторный	0,3	2
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,3	1
B01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,5	2
B01.024.002	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторный	0,5	2
B01.025.001	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный	0,1	1
B01.025.002	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный	0,5	2
B01.028.002	Прием (осмотр, консультация)	0,5	2

	врача-оториноларинголога повторный		
В01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,5	2
В01.031.002	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра повторный	0,5	2
В01.040.001	Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный	0,1	1
В01.040.002	Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога повторный	0,3	1
В01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	0,1	1
В01.050.002	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда повторный	0,3	2
В03.003.001	Комплекс исследований предоперационный для проведения планового оперативного вмешательства	0,1	1
В03.005.003	Исследование сосудисто- тромбоцитарного первичного гемостаза	0,3	1
В03.005.004	Исследование коагуляционного гемостаза	0,7	1
В03.005.005	Исследование плазминовой (фибринолитической) системы	0,5	1
В03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	2
В03.005.007	Лабораторный контроль за терапией лекарственными препаратами (прямыми антикоагулянтами)	0,3	3
В03.005.008	Лабораторный контроль за терапией лекарственными препаратами (непрямыми антикоагулянтами)	0,3	3
В03.005.009	Исследование крови для диагностики врожденного дефицита факторов свертывания	0,5	1
В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	2
В03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
В03.016.005	Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический	1	1

В03.040.001	Комплекс исследований для диагностики системной красной волчанки	0,1	1
В03.043.001	Комплекс исследований при подозрении на тромбозмболию легочной артерии	0,05	1
А01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях системы крови	1	1
А03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,02	1
А03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	0,02	1
А03.19.002	Ректороманоскопия	0,02	1
А04.06.001	Ультразвуковое исследование селезенки	0,05	1
А04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	0,05	1
А04.06.003	Ультразвуковое исследование вилочковой железы	0,05	1
А04.10.002	Эхокардиография	0,1	1
А04.10.002.001	Эхокардиография чрезпищеводная	0,01	1
А04.10.002.002	Эхокардиография трехмерная	0,05	1
А04.10.002.003	Эхокардиография с фармакологической нагрузкой	0,01	1
А04.10.002.004	Эхокардиография с физической нагрузкой	0,01	1
А04.11.001	Ультразвуковое исследование средостения	0,05	1
А04.12.001	Ультразвуковая доплерография артерий верхних конечностей	0,05	1
А04.12.001.001	Ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей	0,1	1
А04.12.001.002	Дуплексное сканирование артерий почек	0,1	1
А04.12.001.004	Ультразвуковая доплерография артерий методом мониторинга	0,03	1
А04.12.001.005	Ультразвуковая доплерография транскраниальная с медикаментозной пробой	0,01	1
А04.12.001.006	Ультразвуковая доплерография транскраниальная артерий методом мониторинга	0,01	1
А04.12.002	Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) верхних конечностей	0,5	2
А04.12.002.001	Ультразвуковая доплерография	0,7	2

	сосудов (артерий и вен) нижних конечностей		
A04.12.002.002	Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей	0,3	2
A04.12.002.003	Ультразвуковая доплерография вен верхних конечностей	0,5	2
A04.12.003	Дуплексное сканирование аорты	0,05	1
A04.12.005	Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) верхних конечностей	0,4	2
A04.12.005.001	Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	0,1	1
A04.12.005.002	Дуплексное сканирование артерий верхних конечностей	0,05	1
A04.12.005.003	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока	0,3	2
A04.12.006	Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	0,4	2
A04.12.007	Ультразвуковая доплерография сосудов глаза	0,05	1
A04.12.008	Дуплексное сканирование сосудов мошонки и полового члена	0,05	1
A04.12.009	Дуплексное сканирование сосудов челюстно-лицевой области	0,05	1
A04.12.011	Дуплексное сканирование сосудов поджелудочной железы	0,05	1
A04.12.012	Дуплексное сканирование сосудов печени	0,2	2
A04.12.013	Дуплексное сканирование коронарных сосудов	0,05	1
A04.12.014	Дуплексное сканирование сосудов гепатобиллиарной зоны	0,2	2
A04.12.015	Триплексное сканирование вен	0,05	1
A04.12.017	Дуплексное сканирование сосудов щитовидной железы	0,05	1
A04.12.018	Дуплексное сканирование транскраниальное артерий и вен	0,3	1
	Диагностика гепарин-индуцированной тромбоцитопении	0,02	1
A04.12.019	Дуплексное сканирование транскраниальное артерий и вен с нагрузочными пробами	0,1	2
A05.30.005.001	Магнитно-резонансная	0,05	1

	томография брюшной полости с внутривенным контрастированием		
A05.30.006	Магнитно-резонансная томография органов грудной клетки	0,1	1
A05.30.006.001	Магнитно-резонансная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием	0,1	1
A05.30.007	Магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства	0,05	1
A05.30.007.001	Магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием	0,05	1
A05.30.008	Магнитно-резонансная томография шеи	0,05	1
A05.30.008.001	Магнитно резонансная томография шеи с внутривенным контрастированием	0,1	1
A05.30.010.001	Магнитно резонансная томография лицевого отдела черепа	0,02	1
A05.30.010.002	Магнитно резонансная томография лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием	0,01	1
A05.30.011	Магнитно-резонансная томография верхней конечности	0,05	1
A05.30.011.001	Магнитно-резонансная томография верхней конечности с внутривенным контрастированием	0,05	1
A05.30.012	Магнитно-резонансная томография нижней конечности	0,05	1
A05.30.012.001	Магнитно-резонансная томография нижней конечности с внутривенным контрастированием	0,05	1
A06.03.002	Компьютерная томография головы	0,02	1
A06.03.002.001	Компьютерная томография головы с контрастированием	0,01	1
A06.03.002.002	Компьютерная томография головы без контрастирования структур головного мозга	0,02	1
A06.03.002.003	Спиральная компьютерная томография головы	0,05	1
A06.03.002.004	Компьютерная томография	0,05	1

	лицевого отдела черепа		
A06.03.012	Компьютерная томография шеи	0,1	1
A06.03.021.001	Компьютерная томография верхней конечности	0,05	1
A06.03.021.002	Спиральная компьютерная томография верхней конечности с внутривенным болюсным контрастированием	0,05	1
A06.03.021.003	Компьютерная томография верхней конечности с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией	0,05	1
A06.03.036.001	Компьютерная томография нижней конечности	0,05	1
A06.03.036.002	Компьютерная томография нижней конечности с внутривенным болюсным контрастированием	0,1	1
A06.03.036.003	Компьютерная томография нижней конечности с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией	0,1	1
A06.08.009	Компьютерная томография верхних дыхательных путей и шеи	0,05	1
A06.08.009.001	Спиральная компьютерная томография шеи	0,02	1
A06.08.009.002	Компьютерная томография шеи с внутривенным болюсным контрастированием	0,05	1
A06.08.009.003	Компьютерная томография шеи с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией	0,05	1
A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	0,1	1
A06.09.005.001	Спиральная компьютерная томография грудной полости	0,07	1
A06.09.005.002	Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием	0,05	1
A06.09.005.003	Компьютерная томография	0,02	1

	грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией		
A06.09.007	Рентгенография легких	0,2	1
A06.09.007.001	Прицельная рентгенография органов грудной клетки	0,05	1
A06.09.007.002	Рентгенография легких цифровая	0,2	1
A06.09.008	Томография легких	0,1	1
A06.10.002	Рентгенография сердца в трех проекциях	0,05	1
A06.10.003	Рентгенография сердца с контрастированием пищевода	0,02	1
A06.10.009	Компьютерная томография сердца	0,05	1
A06.10.009.001	Спиральная компьютерная томография сердца	0,05	1
A06.12.001.001	Компьютерная томография грудной аорты	0,01	1
A06.12.001.002	Компьютерная томография брюшной аорты	0,01	1

Таблица 2 – Диагностика в амбулаторных условиях

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях системы крови	1	1
A04.06.001	Ультразвуковое исследование селезенки	0,05	1
A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	0,05	1
A04.06.003	Ультразвуковое исследование вилочковой железы	0,05	1
A04.10.002	Эхокардиография	0,1	1
A04.10.002.001	Эхокардиография чрезпищеводная	0,01	1
A04.10.002.003	Эхокардиография с фармакологической нагрузкой	0,01	1
A04.10.002.004	Эхокардиография с физической нагрузкой	0,01	1
A04.11.001	Ультразвуковое исследование средостения	0,05	1
A04.12.001	Ультразвуковая доплерография артерий верхних конечностей	0,1	1
A04.12.001.001	Ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей	0,1	1

A04.12.001.002	Дуплексное сканирование артерий почек	0,1	1
A04.12.001.004	Ультразвуковая доплерография артерий методом мониторинга	0,03	1
A04.12.001.005	Ультразвуковая доплерография транскраниальная с медикаментозной пробой	0,01	1
A04.12.001.006	Ультразвуковая доплерография транскраниальная артерий методом мониторинга	0,01	1
A04.12.002	Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) верхних конечностей	0,5	2
A04.12.002.001	Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	0,7	2
A04.12.002.002	Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей	1,0	2
A04.12.002.003	Ультразвуковая доплерография вен верхних конечностей	1,0	2
A04.12.003	Дуплексное сканирование аорты	0,05	1
A04.12.005	Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) верхних конечностей	0,4	2
A04.12.005.001	Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	0,1	1
A04.12.005.002	Дуплексное сканирование артерий верхних конечностей	0,05	1
A04.12.005.003	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока	0,3	2
A04.12.006	Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	0,4	2
A04.12.007	Ультразвуковая доплерография сосудов глаза	0,05	1
A04.12.008	Дуплексное сканирование сосудов мошонки и полового члена	0,05	1
A04.12.009	Дуплексное сканирование сосудов челюстно-лицевой области	0,05	1
A04.12.011	Дуплексное сканирование сосудов поджелудочной железы	0,05	1
A04.12.012	Дуплексное сканирование сосудов печени	0,2	2
A04.12.013	Дуплексное сканирование	0,05	1

	коронарных сосудов		
A04.12.014	Дуплексное сканирование сосудов гепатобиллиарной зоны	0,2	2
A04.12.015	Триплексное сканирование вен	0,05	1
A04.12.017	Дуплексное сканирование сосудов щитовидной железы	0,05	1
A04.12.018	Дуплексное сканирование транскраниальное артерий и вен	0,3	1
A04.12.019	Дуплексное сканирование транскраниальное артерий и вен с нагрузочными пробами	0,1	2
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	0,2	2
A04.14.002	Ультразвуковое исследование желчного пузыря	0,1	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1,0	1
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное	0,1	1
A04.21.002	Ультразвуковое исследование сосудов полового члена	0,05	2
A04.21.003	Ультразвуковая доплерография сосудов семенного канатика	0,05	1
A04.22.001	Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез	0,05	1
A04.22.002	Ультразвуковое исследование надпочечников	0,05	1
A04.23.001	Нейросонография	0,2	1
A04.23.001.001	Ультразвуковое исследование головного мозга	0,05	1
A04.23.002	Эхоэнцефалография	0,05	1
A04.26.005	Ультразвуковая доплерография сосудов орбиты и глазного яблока	0,1	1
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	0,05	1
A04.28.002.001	Ультразвуковое исследование почек	0,2	1
A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга)	0,01	1
A08.05.002	Гистологическое исследование препарата костного мозга	0,01	1
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	0,5	2

A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	0,02	2
A08.30.008.007	Молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в пятом факторе свертывания)	0,7	1
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,3	1
A09.05.009	Определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови	0,3	2
A09.05.024	Исследование уровня общих липидов в крови	0,5	1
A09.05.025	Исследование уровня триглицеридов в крови.	0,5	1
A09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови	0,5	1
A09.05.027	Исследование уровня липопротеинов в крови	1	1
A09.05.028	Исследование уровня липопротеинов низкой плотности	0,5	1
A09.05.029	Исследование уровня фосфолипидов в крови	0,5	1
A09.05.047	Исследование уровня антитромбина III в крови	1	2
A09.05.048	Исследование уровня плазминогена в крови	0,7	1
A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	0,7	1
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	1	2
A09.05.051	Исследование уровня продуктов паракоагуляции в крови	0,7	2
A09.05.052	Исследование уровня гепарина в крови	0,8	2
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,1	1
A09.05.125	Исследование уровня протеина С в крови	0,7	2
A09.05.126	Исследование протеина S в крови	0,7	2
A09.05.182	Исследование уровня прекалликреина в крови	0,05	1
A09.05.183	Исследование уровня высокомолекулярного кининогена в крови	0,05	1

A09.05.184	Определение активности фактора XII в сыворотке крови	0,1	1
A09.05.185	Определение активности фактора XI в сыворотке крови	0,7	1
A09.05.186	Определение активности фактора X в сыворотке крови	0,05	1
A09.05.187	Определение активности фактора IX в сыворотке крови	0,7	1
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,7	1
A09.05.189	Определение активности фактора VII в сыворотке крови	0,05	1
A09.05.190	Определение активности фактора V в сыворотке крови	0,05	1
A09.05.214	Исследование уровня гомоцистеина в крови	0,7	1
A09.05.220	Исследование уровня антигена фактора Виллебранда	0,3	3
A09.20.003	Определение Д-димера	1	2
A09.20.004	Анализ крови на тромбофилические мутации	1	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,3	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,3	1
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	0,1	1
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,1	1
A12.05.016	Исследование свойств сгустка крови	0,5	2
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	0,7	1
A12.05.018	Исследование фибринолитической активности крови	0,7	1
A12.05.035	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	0,7	1
A12.05.035.001	Определение фактора Виллебранда в тромбоцитах	0,01	1
A12.05.035.002	Анализ мультимеров фактора Виллебранда в плазме крови	0,05	1
A12.05.035.003	Коллагенсвязывающий тест	0,01	2
A12.05.035.004	Специфический тест способности фактора Виллебранда связывать	0,01	1

	фактор VIII крови		
A12.05.040	Определение резистентности к активированному протеину С	0,7	1
A12.05.041	Определение полиморфизма G20210A протромбина	0,7	1
A12.05.042	Определение полиморфизма C677T метилентетрагидрофолат-редуктазы	0,7	1
A12.05.043	Тест с ядом змеи Рассела или Тайпана	0,7	1
A12.05.044	Определение активности фактора XIII в плазме крови	0,3	1
A12.05.045	Исследование уровня 2-антиплазмина в крови	0,3	1
A12.05.046	Исследование уровня ингибитора активаторов плазминогена (ИАП) в крови	0,3	1
A12.05.047	Исследование уровня бета-тромбоглобулина в крови	0,3	1
A12.05.051	Определение активности антигена тканевого активатора плазминогена в крови	0,3	1
A12.05.054	Исследование адгезии тромбоцитов	0,3	1
A12.06.010	Исследование антител к антигенам ядра клетки и ДНК	0,3	2
A12.06.014	Определение иммунных ингибиторов к факторам свертывания	0,01	2
A12.06.029	Исследование антител к кардиолипину в крови	0,7	2
A12.06.030	Исследование антител к фосфолипидам в крови	0,7	2
B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	0,05	1
B01.003.002	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	0,5	2
B01.003.003	Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом	0,1	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	0,2	2
B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1	1
B01.005.003	Ежедневный осмотр врачом-	1	10

	гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара		
B01.010.001	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный	0,5	1
B01.010.002	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга повторный	0,3	2
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,3	1
B01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,5	2
B01.024.002	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторный	0,5	2
B01.025.001	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный	0,1	1
B01.025.002	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный	0,5	2
B01.028.002	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	0,5	2
B01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,5	2
B01.031.002	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра повторный	0,5	2
B01.040.001	Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный	0,1	1
B01.040.002	Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога повторный	0,3	1
B01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	0,1	1
B01.050.002	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда повторный	0,3	2
B03.003.001	Комплекс исследований предоперационный для проведения планового оперативного вмешательства	0,1	1
B03.005.003	Исследование сосудисто-тромбоцитарного первичного гемостаза	0,3	1
B03.005.004	Исследование коагуляционного гемостаза	0,7	1
B03.005.005	Исследование плазминовой (фибринолитической) системы	0,5	1

В03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	2
В03.005.007	Лабораторный контроль за терапией лекарственными препаратами (прямыми антикоагулянтами)	0,3	3
В03.005.008	Лабораторный контроль за терапией лекарственными препаратами (непрямыми антикоагулянтами)	0,3	3
В03.005.009	Исследование крови для диагностики врожденного дефицита факторов свертывания	0,5	1
В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	2
В03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
В03.016.005	Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический	1	1
В03.040.001	Комплекс исследований для диагностики системной красной волчанки	0,1	1
В03.043.001	Комплекс исследований при подозрении на тромбоз легочной артерии	0,05	1
А01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях системы крови	1	1
А03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,02	1
А03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	0,02	1
А03.19.002	Ректороманоскопия	0,02	1
А04.06.001	Ультразвуковое исследование селезенки	0,05	1
А04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	0,05	1
А04.06.003	Ультразвуковое исследование вилочковой железы	0,05	1
А04.10.002	Эхокардиография	0,1	1
А04.10.002.001	Эхокардиография чрезпищеводная	0,01	1
А04.10.002.002	Эхокардиография трехмерная	0,05	1
А04.10.002.003	Эхокардиография с фармакологической нагрузкой	0,01	1
А04.10.002.004	Эхокардиография с физической нагрузкой	0,01	1
А04.11.001	Ультразвуковое исследование	0,05	1

	средостения		
A04.12.001	Ультразвуковая доплерография артерий верхних конечностей	0,05	1
A04.12.001.001	Ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей	0,1	1
A04.12.001.002	Дуплексное сканирование артерий почек	0,1	1
A04.12.001.004	Ультразвуковая доплерография артерий методом мониторинга	0,03	1
A04.12.001.005	Ультразвуковая доплерография транскраниальная с медикаментозной пробой	0,01	1
A04.12.001.006	Ультразвуковая доплерография транскраниальная артерий методом мониторинга	0,01	1
A04.12.002	Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) верхних конечностей	0,5	2
A04.12.002.001	Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	0,7	2
A04.12.002.002	Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей	0,3	2
A04.12.002.003	Ультразвуковая доплерография вен верхних конечностей	0,5	2
A04.12.003	Дуплексное сканирование аорты	0,05	1
A04.12.005	Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) верхних конечностей	0,4	2
A04.12.005.001	Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	0,1	1
A04.12.005.002	Дуплексное сканирование артерий верхних конечностей	0,05	1
A04.12.005.003	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока	0,3	2
A04.12.006	Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	0,4	2
A04.12.007	Ультразвуковая доплерография сосудов глаза	0,05	1
A04.12.008	Дуплексное сканирование сосудов мошонки и полового члена	0,05	1
A04.12.009	Дуплексное сканирование сосудов челюстно-лицевой области	0,05	1

A04.12.011	Дуплексное сканирование сосудов поджелудочной железы	0,05	1
A04.12.012	Дуплексное сканирование сосудов печени	0,2	2
A04.12.013	Дуплексное сканирование коронарных сосудов	0,05	1
A04.12.014	Дуплексное сканирование сосудов гепатобиллиарной зоны	0,2	2
A04.12.015	Триплексное сканирование вен	0,05	1
A04.12.017	Дуплексное сканирование сосудов щитовидной железы	0,05	1
A04.12.018	Дуплексное сканирование транскраниальное артерий и вен	0,3	1
A04.12.019	Дуплексное сканирование транскраниальное артерий и вен с нагрузочными пробами	0,1	2

4.1.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Алгоритм лечения венозного тромбоза определяется возрастом пациента и локализацией тромба и, как правило, рассматривается индивидуально.

Использование антитромботических препаратов у детей и взрослых различается. Диагностика и лечение тромбоза определяется особенностями реакции организма ребенка: лабильностью системы гемостаза, склонностью к генерализации гемодинамических нарушений, спецификой фармакокинетики препаратов, ограниченными возможностями венозного доступа. Мониторинг антикоагулянтного потенциала препарата является затруднительным. Не доступны педиатрические дозировки официальных препаратов. Лечение тромбоза у детей целесообразно проводить гематологам, имеющим опыт ведения таких пациентов; если это невозможно, необходима консультативная поддержка специалиста, имеющего опыт ведения детей с тромбозом (уровень убедительности доказательства С).

Привлечение специалистов другого профиля зависит от локализации тромба: детского невролога при тромбозах центральной нервной системы (ЦНС) или проведении дифференциальной диагностики с заболеваниями нервной системы; сосудистого хирурга при решении вопроса о хирургическом лечении тромбоза, оценке риска эмболизации; анестезиолога-реаниматолога, при жизнеугрожающем тромбозе, высоком риске кровотечения, решении вопроса о применении процедуры тромболизиса; ревматолога (тромбозы при антифосфолипидном синдроме); специалиста лучевой/ультразвуковой диагностики и др. Таким образом, во многих случаях решение о начале лечения венозного тромбоза у ребенка, его интенсивности и длительности должно приниматься коллегиально.

Подходы к терапии и ведению пациентов с венозным тромбозом будут определяться локализацией тромбоза и степенью нарушения функции ткани или органа, находящегося в бассейне тромбированного сосуда.

4.1.3.1 Антикоагулянтная терапия у детей

Гепарин натрия.

Нефракционированный или стандартный гепарин натрия остается наиболее широко распространенным антитромботическим препаратом, применяемым у пациентов детского возраста, около 15% пациентов детских больниц получают гепарин натрия каждый день.

Механизм действия. Механизм действия гепарина натрия обусловлен его способностью специфически связываться с антитромбином III, что резко повышает ингибирующее действие последнего по отношению к тромбину и другим протеазам, участвующим в процессах формирования кровяного сгустка. В табл. 3 перечислены специфические факторы, которые могут оказывать влияние на активность нефракционированного гепарина в организме ребенка.

Таблица 3. Факторы, влияющие на активность нефракционированного гепарина в организме ребенка

Фактор	Различия, связанные с возрастом	Доказательность
Антикоагулянтное действие нефракционированного гепарина обусловлено антитромбин-опосредованным катаболизмом тромбина и фактора Ха	Сниженный уровень антител Сниженная возможность генерации тромбина Различия в соотношении активности нефракционированного гепарина по отношению к тромбину и фактора Ха	Высокая: многочисленные исследования Высокая: многочисленные исследования Низкая
Нефракционированный гепарин связывается с белками плазмы, что ограничивает его активность	Особенности связывания нефракционированного гепарина с белками плазмы	Низкая
ИПТФ продуцируемый эндотелиоцитами	Возрастные различия в продукции ИПТФ в ответ на воздействие одинаковых доз нефракционированного гепарина	Низкая

ИПТФ — ингибитор пути тканевого фактора.

Терапевтические интервалы. Рекомендуемый терапевтический интервал при лечении тромбоземболии у взрослых пациентов основан на определении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое отражает концентрацию гепарина титрованием протамина сульфат в интервале 0,2–0,4 Ед/мл или анти-Ха активность в интервале 0,35–0,7 Ед/мл. Терапевтические интервалы по АЧТВ рассчитаны с использованием плазмы взрослых. Нижняя граница АЧТВ у пациентов детского возраста, особенно новорожденных, часто выше, чем у взрослых. Поэтому у пациентов детского возраста, по сравнению с взрослыми, определяются терапевтические диапазоны с уменьшенным относительным нарастанием АЧТВ. Исследования *in vitro* и *in vivo* определили, что уровень АЧТВ, который может соответствовать анти-Ха активности от 0,35 до 0,7 Ед/мл, также значительно варьирует в зависимости от возраста.

Дозы. Болюсное введение гепарина натрия от 75 до 100 Ед/кг позволяет достичь терапевтического интервала АЧТВ у 90% пациентов через 4–6 ч от момента

введения. Поддерживающие дозы нефракционированного гепарина у детей старше года составляют в среднем 20 Ед/(кг×ч), а дозы для детей старшего возраста сходны с таковыми для взрослых и составляют 18 Ед/(кг×ч). До сих пор, недостаточно данных по оптимальному профилактическому дозированию нефракционированного гепарина. Клиницисты часто рекомендуют использовать 10 Ед/(кг×ч) в виде длительной инфузии.

Исходя из вышеперечисленного, терапевтическая доза нефракционированного гепарина должна быть подобрана в соответствии с уровнем анти-Ха активности в интервале 0,35–0,7 Ед/мл или значении АЧТВ, соответствующем данному диапазону. При подборе терапевтической дозы нефракционированного гепарина путем титрования протамина сульфата терапевтический диапазон будет составлять 0,2–0,4 Ед/мл. В начале терапии нефракционированным гепарином не рекомендуем применять болюсы более 75–100 Ед/кг. В случае наличия значимого риска кровотечения возможно уменьшение дозы болюса, а также отмена болюсного введения нефракционированного гепарина.

Фармакокинетика. Отсутствие единого мнения по поводу использования АЧТВ и анти-Ха активности обуславливает проблематичность мониторинга терапии нефракционированным гепарином у детей. Несмотря на отсутствие опубликованных данных, многие клиницисты используют в своей практике мониторинг анти-Ха активности у детей младше 1 года, а также при контроле терапии нефракционированным гепарином в блоках интенсивной терапии. Это связано с низкой сопоставимостью результатов АЧТВ и анти-Ха активности в этой возрастной группе. Исследователи утвердили использование дозировок нефракционированного гепарина, основанных на номограммах по массе тела (табл. 5).

Таблица 5. Протокол подбора дозы для системного введения нефракционированного гепарина у детей*

АЧТВ, с	Болус, ед/кг	Прекращение введения, мин	Изменение дозы, %	Повторное измерение АЧТВ, ч
<50	50	0	+10	4
50–59	0	0	+10	4
60–85	0	0	0	На следующий день
86–95	0	0	–10	4
95–120	0	30	–10	4
>120	0	60	–15	4

* (1) Нагрузочная доза: гепарин натрия 75 Ед/кг внутривенно за 10 мин; (2) начальная поддерживающая доза: 28 Ед/(кг×ч) для детей младше 1 года и 20 Ед/(кг×ч) для детей старше 1 года; (3) подбор дозы гепарина натрия для достижения интервала АЧТВ 60–85 с (что соответствует урону анти-Ха активности 0,35–0,7); (4) измерить АЧТВ через 4 ч после введения нагрузочной дозы и каждые 4 ч после изменения дозы гепарина натрия; (5) по достижению терапевтического интервала АЧТВ ежедневно общий анализ крови и АЧТВ. Представлено с изменениями Michelson et al., 1995.

Побочные эффекты. Частота кровотечений у детей, получающих терапию нефракционированным гепарином по поводу тромбоза глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии, не превышает 1,5%. Однако в когорте пациентов в тяжелом состоянии, получающих терапию в условиях реанимационного отделения, данный показатель может достигать 24%. При этом наиболее частой причиной кровотечения на фоне гепаринотерапии остается неправильный расчет дозы.

Описано 3 случая индуцированного нефракционированным гепарином остеопороза у детей. В двух из них пациенты параллельно получали терапию стероидами, в третьем случае пациент длительно получал внутривенную терапию нефракционированным гепарином. Однако, учитывая убедительные данные, указывающие на связь развития остеопороза при применении нефракционированного гепарина у взрослых, в случае доступности альтернативных антикоагулянтов следует воздержаться от длительного использования нефракционированного гепарина в терапии у детей.

В литературе описано достаточное количество случаев гепарин-индуцированной тромбоцитопении у детей в возрасте от 3 мес до 15 лет.

Длительность терапии в описанных случаях была неодинакова: начиная с периодических введений малых доз для поддержания проходимости устройств венозного доступа и заканчивая супертерапевтическими дозами при операциях на сердце и при гемодиализе. Данные варьируют от практически отсутствия гепарин-индуцированной тромбоцитопении в группе неотобранных гепаринизированных пациентов до 2,3% среди пациентов блоков интенсивной терапии. Для диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении необходим высокий уровень настороженности, так как у пациентов блоков интенсивной терапии, получающих терапию нефракционированным гепарином, существует множество других причин для развития тромбоцитопении и/или тромбоза. Альтернативными, доступными на территории РФ, препаратами в случае развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении являются фондапаринукс, апиксабан, ривароксабан и дабигатран.

Лечение гепарин-индуцированных кровотечений. У детей в случае необходимости обычно достаточно прекратить инфузию нефракционированного гепарина. Это связано с достаточно быстрым клиренсом нефракционированного гепарина в организме. Для немедленного прекращения действия нефракционированного гепарина может быть введен протамин сульфат, быстро нейтрализующий нефракционированный гепарин. Рекомендуемая доза протамина сульфат зависит от количества гепарина натрия, полученного пациентом за последние 2 ч (табл. 6). Протамин сульфат может применяться в концентрации 10 мг/мл со скоростью введения, не превышающей 5 мг/мин. Риск развития реакций гиперчувствительности может быть повышен у пациентов с известными аллергическими проявлениями на рыбу или у тех, кто получал протамин сульфат или препараты инсулина, содержащие протамин.

Таблица 6. Подбор дозы протамина сульфат у детей*

Время после последнего введения гепарина натрия, мин	Доза протамина сульфат из расчета 1 на 100 Ед введенного гепарина натрия
<30	1,0
30–60	0,5–0,75
60–120	0,375–0,5
>120	0,25–0,375

* Максимальная доза составляет 50 мг. При разведении препарата в концентрации 10 мг/мл скорость введения не должна превышать 5 мг/мин. У пациентов с аллергией на рыбные продукты, а также у тех, у кого наблюдались реакции гиперчувствительности на введение протамин содержащих препаратов инсулина, может развиться повторная реакция в ответ на введение протамина сульфат.

Низкомолекулярные гепарины.

Несмотря на недоказанную эффективность, низкомолекулярные гепарины быстро стали препаратами выбора, как в первичной профилактике, так и в терапии тромбозов у пациентов детского возраста. Потенциальные преимущества применения низкомолекулярных гепаринов у пациентов детского возраста включают минимальные требования по мониторингу терапии, что особенно важно для пациентов с нестабильным или несостоятельным венозным доступом, низкую способность к взаимодействию с другими препаратами или продуктами питания, что выгодно отличает их от антагонистов витамина К, более низкий риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении и, возможно, остеопороза при длительном применении по сравнению с нефракционированными гепаринами. Однако предсказуемость антикоагулянтного эффекта при применении дозировок в зависимости от массы тела у пациентов детского возраста ниже, чем у взрослых, что может быть связано с особенностями связывания низкомолекулярных гепаринов с белками плазмы в организме ребенка.

В данных рекомендациях под термином низкомолекулярные гепарины мы понимаем целый ряд различных препаратов низкомолекулярных гепаринов. Приведенные рекомендуемые дозировки также относятся к нескольким препаратам. Однако большинство данных, говорящих в пользу использования

низкомолекулярных гепаринов в педиатрической практике, относятся к эноксапарину натрия.

Механизм действия. Антикоагулянтные и антитромботические эффекты низкомолекулярных (фракционированных) гепаринов реализуются за счет связывания препаратов с антитромбином III и ускорением процесса торможения активности фактора свертывания крови Ха и тромбина. У низкомолекулярных гепаринов соотношение активности против фактора Ха и активности против фактора Па составляет примерно 3:1. Основные отличия механизма действия низкомолекулярных гепаринов от нефракционированного гепарина представлены в табл. 7. В исследованиях *in vitro* при одинаковых концентрациях низкомолекулярных гепаринов у взрослых и пациентов детского возраста наблюдалась одинаковая генерация тромбина. Однако при концентрации низкомолекулярных гепаринов, равной 0,25 Ед/мл, генерация тромбина практически у половины новорожденных медленнее и меньше, чем у взрослых. Эти особенности объясняются сниженным потреблением протромбина.

Терапевтические диапазоны. Терапевтические дозы низкомолекулярных гепаринов для лечения пациентов детского возраста экстраполированы из взрослой практики и базируются на определении анти-Ха активности. Рекомендованным уровнем анти-Ха активности для терапии низкомолекулярными гепаринами считается 0,5–1,0 Ед/мл при определении в образце, забранном через 4–6 ч после подкожной инъекции препарата.

Дозы. Педиатрические дозы, необходимые для достижения терапевтических интервалов анти-Ха активности, принятых у взрослых, разработаны для таких препаратов, как эноксапарин натрия, ревипарин натрия, тинзапарин натрия и далтепарин натрия (табл. 8).

Таблица 7. Отличия механизма действия низкомолекулярных гепаринов от нефракционированного гепарина

Отличия	Результат
Более выраженное влияние на фактор Ха, чем на фактор Па (тромбин)	Более выраженное подавление образования тромбина (инактивация одной молекулы фактора Ха может предотвратить образование примерно 50 молекул тромбина)
Угнетение высвобождения фактора фон Виллебранда	Способность предупредить острофазовое увеличение фактора фон Виллебранда
Меньшее связывание с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором 4	Меньшая вероятность развития иммунной тромбоцитопении
Меньшее связывание с остеобластами	Меньшая активация остеокластов, более редкое возникновение остеопороза на фоне лечения

Таблица 8. Дозы низкомолекулярных гепаринов, применяемые у детей

Схема	Доза
Доза ревиварина натрия в зависимости от массы тела, Ед/кг каждые 12 ч	
Начальное лечение	
Масса тела менее 5 кг	150
Масса тела более 5 кг	100
Начальная профилактика	
Масса тела менее 5 кг	50
Масса тела более 5 кг	30
Доза эноксапарина натрия в зависимости от возраста, мг/кг каждые 12 ч*	
Начальное лечение	
Возраст менее 2 мес.	1,5
Возраст более 2 мес.	1,0
Начальная профилактика	
Возраст менее 2 мес.	0,75
Возраст более 2 мес.	0,5
Доза далтепарина натрия используемые у детей (вне зависимости от возраста), Ед/кг каждые 24 ч**	
Начальное лечение	129±43
Начальная профилактика	92±52
Доза тинзапарина натрия в зависимости от возраста, Ед/кг каждые 24 часа	
Начальное лечение	
0-2 мес.	275
2-12 мес.	250
1-5 лет	240

5-10 лет	200
10-16 лет	175

* В 1 мг эноксапарина натрия — 110 анти-Ха Ед/мг.

** В 1 мг далтепарина натрия — 100 анти-Ха Ед/мг±SD.

В большинстве случаев пик анти-Ха активности наблюдается через 4–6 ч после подкожного введения препарата. Дозы, представленные в исследованиях наиболее предпочтительны для достижения терапевтического интервала, однако было отмечено, что поддерживающие дозы могут варьировать, что определяет необходимость рутинного контроля анти-Ха активности при терапии низкомолекулярными гепаринами у пациентов детского возраста.

Новорожденные с массой тела менее 5 кг или младше 2–3 мес нуждаются в более высоких дозах из расчета на 1 кг массы тела вследствие повышенного объема распределения препарата. Другими объяснениями повышенной потребности маленьких детей в препарате могут быть возрастные особенности фармакокинетики и/или снижение антикоагулянтной активности низкомолекулярных гепаринов в связи с меньшей концентрацией антитромбина в плазме.

Не рекомендуется рутинное применение низкомолекулярных гепаринов путем внутривенной инфузии, однако в некоторых случаях (например, при недостаточности подкожно-жирового слоя и наличии постоянного венозного доступа) возможно рассмотреть вариант применения низкомолекулярных гепаринов путем длительной инфузии под контролем анти-Ха активности.

Побочные эффекты. По последним данным, частота крупных кровотечений у детей на фоне терапии эноксапарином натрия не превышает 3%, в то время как незначительные кровотечения могут отмечаться у 23% детей. При применении профилактических доз низкомолекулярных гепаринов крупные кровотечения отмечаются не более чем в 1% случаев, а незначительные — в 3%. Отсутствуют данные по частоте развития остеопороза, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, каких-либо реакций гиперчувствительности или иных

побочных эффектов при применении низкомолекулярных гепаринов у пациентов детского возраста.

Лечение кровотечений, вызванных терапией низкомолекулярными гепаринами.

Эквиволярные концентрации протамина сульфата нейтрализуют анти-фактор IIa активность, но лишь частично подавляют анти-Xa активность низкомолекулярных гепаринов. Однако при использовании экспериментальных животных моделей кровотечение, вызванное применением низкомолекулярных гепаринов, было полностью купировано введением протамина сульфата. Количество протамина сульфата зависит от дозы введенного накануне низкомолекулярного гепарина.

Достаточно стабильный фармакокинетический профиль и невысокая частота побочных эффектов позволяют применять их в подавляющем большинстве случаев для лечения тромбозов у детей. Детям с резистентностью к терапии стандартными дозами низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина (невозможностью достижения целевых значений АЧТВ или анти-Xa активности) рекомендуется исключить дефицит антитромбина.

Терапия антагонистами витамина К.

Антикоагулянтный эффект препаратов данной группы заключается в снижении активности плазменных витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X).

При решении вопроса о применении антагонистов витамина К у детей необходимо взвесить плюсы и минусы данного вида терапии. Нестабильность фармакодинамики препарата, множественные лекарственные взаимодействия, зависимость от диеты пациента требуют более тщательного контроля терапии и зачастую изменения дозы. Кроме того, в связи с отсутствием детских

дозировок, при низкой массе пациента, а также повышенной чувствительности ребенка к данным препаратам, возможно, возникнет необходимость в дроблении дозы препарата и даже его аптечной навеске.

Терапевтические интервалы. Для оценки антикоагулянтного эффекта антагонистов витамина К принято определять международное нормализованное отношение (МНО). Установлено, что генерация тромбина у детей, получающих терапию антагонистами витамина К, на 25% медленнее и ниже, чем у взрослых со сходным МНО. Это связано с тем, что до сих пор нет клинических исследований, которые бы оценили оптимальные диапазоны показателя МНО для детей. Таким образом, терапевтическим диапазоном у детей считается показатель 2,5 (2,0–3,0), для низкодозовой профилактики рекомендовано поддерживать МНО около 1,7 (1,5–1,9).

Доза–ответ. Стартовая доза варфарина у детей составляет 0,2 мг/кг массы тела с последующим переходом на поддерживающие дозы в соответствии с номограммами МНО (табл. 9). Было показано, что для поддержания целевого интервала МНО от 2,0 до 3,0 новорожденным требуется около 0,33 мг препарата, тогда как детям в возрасте 13–18 лет — около 0,09 мг варфарина на килограмм массы тела. У взрослых для поддержания МНО в пределах от 2,0 до 3,0 точная дозировка по массе тела не рассчитана, но варьирует от 0,04 до 0,08 мг/кг.

Мониторинг терапии. Контроль терапии антагонистами витамина К у детей достаточно сложен и требует частых лабораторных исследований и коррекции дозы. Только 10–20% детей могут безопасно получать терапию антагонистами витамина К при ежемесячном контроле МНО.

В аппаратах по измерению МНО в цельной крови используются различные методы определения времени от нанесения свежей капиллярной крови до образования в ней сгустка. Такие аппараты имеют проба специфичный

калибровочный код, который переводит полученный результат в МНО. Для работы с педиатрическими пациентами апробировано 2 таких аппарата: *CoaguChek S (Boehringer; Mannheim, Германия)* и *the ProTime Microcoagulation System (International Technidyne Corporation; Edison, Соединенные Штаты Америки)*. Показания обоих аппаратов коррелировали с данными МНО, полученными из образцов венозной крови. К достоинствам относятся снижение травматизации вследствие исключения венепункций, уменьшение вынужденных пропусков школы и работы, а также портативность устройства. Однако стоимость за одно исследование в данном случае значительно повышается по сравнению со стандартным обследованием венозной крови на коагулометре.

Таблица 9. Протокол применения пероральных антикоагулянтов у детей для поддержания международного нормализованного отношения, равного 2,0–3,0

Протокол	Действия
I. 1 день: Если начальное МНО = 1,0-1,3	0,2 мг/кг перорально
II. Дни 2-4 — нагрузочная доза. МНО 1,0–1,3 МНО 1,4–1,9 МНО 2,0–3,0 МНО 3,1–3,5 МНО более 3,5	Повторить нагрузочную дозу 50% от начальной нагрузочной дозы 50% от начальной нагрузочной дозы 25% от нагрузочной дозы Воздержаться от применения препарата пока МНО не станет ниже 3,5; далее — заново начать терапию с 50% от последней дозы
III. Поддержание дозы МНО 1,0–1,3 МНО 1,15–1,9 МНО 2,0–3,0 МНО 3,1–3,5 МНО более 3,5	Увеличение дозы на 20% Увеличение дозы на 10% Воздержаться от изменения дозы Уменьшить дозу на 10% Воздержаться от применения препарата пока МНО не станет ниже 3,5; далее — применить препарат в дозировке на 20% менее чем последняя доза.

Представлено с изменениями Michelson et al., 1995.

Побочные эффекты антагонистов витамина К. Главным осложнением терапии препаратами антагонистов витамина К являются кровотечения. Риск развития серьезных кровотечений у детей, получающих антагонисты витамина К по поводу имплантации механических сердечных клапанов, менее 3,2% на год лечения пациента. Частота кровотечений у некардиохирургических пациентов, получающих терапию варфарином, может достигать 12,2% случаев. Очень редко при длительной терапии отмечаются такие побочные эффекты, как кальцификация трахеи, снижение костной плотности и выпадение волос.

У взрослых пациентов описаны случаи так называемых варфариновых некрозов, связанных с резким падением активности в системе протеинов С и S. Мы считаем, что в случае возникновения некрозов кожи, слизистой оболочки у ребенка на фоне варфаринотерапии необходим незамедлительный перевод пациента на терапию низкомолекулярными гепаринами/нефракционированным гепарином с последующим определением активности протеинов С и S.

Лечение ассоциированных с антагонистами витамина К кровотечений. В случае повышения значения МНО до критических цифр (часто более 8,0) и отсутствия значимого кровотечения для коррекции гипокоагуляции возможно использование препаратов витамина К. В случае возникновения серьезных кровотечений может потребоваться трансфузия свежезамороженной плазмы, введение препаратов активированного фактора VII свертывания или протромбинового комплекса. Мы считаем, что в случае острого кровотечения у ребенка на фоне передозировки варфарином наиболее обосновано применение препаратов протромбинового комплекса, содержащих протеин С, хорошо зарекомендовавших себя у взрослых пациентов.

Таким образом, детям, получающим терапию антагонистами витамина К, рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг дозы препарата, в том числе и индивидуальными коагулометрами, определяя МНО. Целевое значение

МНО составляет 2,5 (диапазон от 2,0 до 3,0).

Другие антикоагулянты.

В небольшом количестве сообщений имеется опыт применения данапароида, гирудина, аргатробана, дабигатрана, апиксабана, ривароксабана и фондапаринукса натрия у пациентов детского возраста. Наибольшее количество данных на сегодняшний день получено по применению фондапаринукса натрия. Учитывая, что эти препараты не разрешены для применения у педиатрических пациентов, они по большей части применялись у детей с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. В настоящее время проводятся клинические испытания по применению ривароксабана и дабигатрана у детей. Результаты данных исследований не опубликованы.

Рекомендации:

1. Терапевтическая доза нефракционированного гепарина должна быть подобрана в соответствии с уровнем анти-Ха активности в интервале 0,35–0,7 Ед/мл или значении АЧТВ, соответствующем данному диапазону. При подборе терапевтической дозы нефракционированного гепарина путем титрования протамина сульфата терапевтический диапазон будет составлять 0,2–0,4 Ед/мл. В начале терапии нефракционированным гепарином не рекомендуем применять болюсы более 75–100 Ед/кг. В случае наличия значимого риска кровотечения возможно уменьшение дозы болюса, а также отмена болюсного введения нефракционированного гепарина(уровень убедительности доказательства С).
2. Рекомендованным уровнем анти-Ха активности для терапии низкомолекулярными гепаринами считается 0,5–1,0 Ед/мл при

определении в образце, забранном через 4–6 ч после подкожной инъекции препарата (уровень убедительности доказательства **В**).

3. Лечение низкомолекулярными гепаринами у пациентов детского возраста требует рутинного контроля анти-Ха (уровень убедительности доказательства **С**).
4. Не рекомендуется рутинное применение низкомолекулярных гепаринов путем внутривенной инфузии, однако в некоторых случаях (например, при недостаточности подкожно-жирового слоя и наличии постоянного венозного доступа) возможно рассмотреть вариант применения низкомолекулярных гепаринов путем длительной инфузии под контролем анти-Ха активности (уровень убедительности доказательства **С**).
5. Детям с резистентностью к терапии низкомолекулярными или нефракционированным гепарином (невозможностью достижения целевых значений АЧТВ или анти-Ха активности) рекомендуется исключить дефицит антитромбина.
6. Детям с доказанной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией показано рассмотреть вопрос о назначении альтернативного антикоагулянта.
7. Детям, получающим терапию антагонистами витамина К, рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг дозы препарата, в том числе и индивидуальными коагулометрами, определяя МНО. Целевое значение МНО для терапевтической антикоагуляции составляет 2,5 (диапазон от 2,0 до 3,0) (уровень 2С).
8. Для купирования острого кровотечения у ребенка на фоне передозировки варфарином обосновано применение концентратов факторов протромбинового комплекса, содержащих протеин С, а также терапия

менадионом. При отсутствии доступа к данным препаратам, возможно введение свежемороженой плазмы, а также терапия менадионом.

4.1.3.2 Тромболитическая терапия у детей

Введение. У детей концентрация плазменного плазминогена составляет около 50% по сравнению с таковой у взрослых (21 мг/100 мл). Относительно низкий уровень плазминогена приводит к замедлению образования пламина и снижает тромболитический эффект стрептокиназы, урокиназы и тканевого активатора плазминогена у детей *in vitro*. Сходные явления наблюдаются у детей с нередко встречающейся приобретенной недостаточностью (дефицитом) плазминогена. Несмотря на то, что стрептокиназа в настоящее время является наиболее дешевым тромболитическим препаратом, его применение потенциально осложняется развитием частых аллергических реакций, кроме того, данный препарат может быть неэффективен у детей с физиологическим или приобретенным дефицитом плазминогена. В настоящее время препаратом выбора для проведения тромболитической терапии у детей является тканевой активатор плазминогена. Тканевой активатор плазминогена обладает фибриноспецифичностью и показал относительно низкую иммуногенность. Тканевой активатор плазминогена считается более дорогим по сравнению с урокиназой и стрептокиназой препаратом. Данных по применению в педиатрической практике других тромболитических препаратов пока мало. Оптимальные дозы тканевого активатора плазминогена у детей, по данным литературы, варьируют. Эффективность данного вида терапии достаточно сложно оценить, что связано с неоднородностью проведенных исследований. Тем не менее, на сегодняшний день наиболее часто применяются дозы порядка 0,5 мг/(кг×ч) в течение 6 ч. Тем не менее имеются данные об эффективном и относительно безопасном применении более длительных (12 ч и более) и низкодозовых [0,03–0,3 мг/(кг×ч)] режимов. Авторы проведенных исследований

подчеркивают необходимость параллельной инфузии нефракционированного гепарина и заместительной терапии свежезамороженной плазмой.

Противопоказания к тромболитической терапии у взрослых хорошо известны, однако у детей сходные патологические состояния следует рассматривать не как абсолютные, но как относительные противопоказания.

Терапевтические интервалы и мониторинг. Для тромболитической терапии не существует терапевтического интервала. У пациентов с кровоточивостью характер и дозы препаратов крови могут диктоваться адекватным гемостазиологическим мониторингом. Единственным, наиболее ценным в диагностическом плане, показателем в данном случае можно считать концентрацию фибриногена, который может быть быстро определен и может помочь оценить необходимость введения препаратов криопреципитата и/или плазмы. Нижняя граница нормы фибриногена, как правило, составляет 100 мг/дл. В случаях снижения концентрации фибриногена, применения препаратов нефракционированного гепарина, а также повышения содержания продуктов деградации фибрина/фибриногена тест АЧТВ может быть не информативен. Для оценки наличия фибринолитического эффекта может быть полезным измерение таких показателей, как продукты деградации фибрина/фибриногена и D-димеры. Кроме того, необходимо поддерживать количество тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ (100 тыс в мкл).

Эффективные дозы. Как правило, тромболитические препараты используются в низких дозах при необходимости возобновления проходимости катетеров, в высоких — при необходимости лизиса тромба при тромбозах и тромбоемболиях. В табл. 10 приведены обобщенные сведения по дозированию данных препаратов, полученные в ходе клинических исследований. В настоящее время для пациентов детского возраста оптимальные дозы урокиназы, стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена неизвестны.

При исследовании эффективности и безопасности применения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена у взрослых пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было показано, что применение данного препарата в дозе 150 мг по сравнению со 100 мг чаще осложнялось кровоизлияниями в головной мозг. Исходя из этих данных, максимальной безопасной дозой рекомбинантного тканевого активатора плазминогена у детей может быть 100 мг.

Пути введения. Одним из наиболее значимых осложнений тромболитической терапии у детей является кровотечение. В зависимости от режима терапии частота кровотечений может достигать 70%, при этом большинство (около 60–80%) из проявлений геморрагического синдрома можно отнести к незначительным кровотечениям, не требующим заместительной терапии эритроцитной массой.

Однако около 20% пациентов, получающих тромболитические агенты, могут страдать от труднокупируемых жизнеугрожающих кровотечений. При этом риск таких кровотечений повышается при более продолжительных инфузиях тромболитических препаратов.

Таблица 10. Тромболитическая терапия у детей*

Терапия	Действия
I. Локальные инстиляции тканевого активатора плазминогена	
При массе тела менее 10 кг: Однопросветные центральные венозные катетеры	0,5 мг разведенного в 0,9% растворе хлорида натрия в объеме необходимом для заполнения катетера.
Двупросветные центральные венозные катетеры	0,5 мг разведенного в 0,9% растворе хлорида натрия на 1 линию в объеме необходимом для заполнения катетера. Проводить поочередно для каждого просвета.
Подкожный порт	0,5 мг разведенного в 0,9% растворе хлорида натрия в объеме до 3 мл.
При массе тела более 10 кг: Однопросветные	

центральный венозный катетер	1 мг на 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида в объеме необходимом для заполнения просвета катетера но не более 2 мг=2 мл.
Двупросветные центральный венозный катетер	1 мг на 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида на 1 линию в объеме необходимом для заполнения просвета катетера, но не более 2 мг=2 мл. Проводить поочередно для каждого просвета.
Подкожный порт	2,0 мг разведенного в 0,9% растворе хлорида натрия в объеме до 3 мл.
II. Системная тромболитическая терапия**	
Урокиназа Нагрузочная доза Поддерживающая доза Мониторинг	4400 Ед/кг 4400 Ед/кг/час в течение 6–12 ч Фибриноген, тромбиновое время, протромбин, АЧТВ
Стрептокиназа Нагрузочная доза Поддерживающая доза Мониторинг	2000 Ед/кг 2000 Ед/кг/час в течение 6–12 ч Фибриноген, тромбиновое время, протромбин, АЧТВ
Тканевой активатор плазминогена Нагрузочная доза Поддерживающая доза Мониторинг	Нет 0,1–0,6 мг/кг/час в течение 6 ч Фибриноген, тромбиновое время, протромбин, АЧТВ

* Параллельно или тотчас после введения тромболитического препарата необходимо начать терапию гепарином, нагрузочная доза которого может различаться.

Оптимальная длительность поддерживающей терапии не определена.

Лечение кровотечений, связанных с тромболитической терапией у детей.

Перед началом тромболизиса необходима коррекция возможных гемостазиологических нарушений, таких, например, как тромбоцитопения и дефицит витамина К. В случае легких кровотечений (кровоточивость из мест пункций) возможно применение локальной компрессии и поддерживающей терапии. При тяжелых, жизнеугрожающих кровотечениях возможна отмена введения тромболитического препарата с последующей трансфузией криопреципитата (обычно 1 доза/5–10 кг) и/или антифибринолитиков. Кроме того, необходимо провести переливание и других необходимых компонентов крови, как это описано ранее.

Таким образом, не рекомендуется проведение рутинного тромболизиса у детей с тромбозом глубоких вен или тромбоэмболией легочной артерии. Данный вид

терапии может применяться в случаях жизнеугрожающего тромбоза, приводящего к критической ишемии или угрожающего потерей конечности или органа, и может рассматриваться в некоторых случаях тромбоза легочной артерии, а также распространения тромбоза на верхнюю/нижнюю полую вену, вены таза и сосуды сердца в условиях реанимационного отделения или блока интенсивной терапии. У пациентов с физиологическим/патологическим дефицитом пламиногена предварительно необходимо вводить свежезамороженную плазму. Мы рекомендуем осуществлять тщательный коагулологический мониторинг (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, пламиноген, антитромбин, D-димеры) и определение количества тромбоцитов крови у детей, получающих тромболитическую терапию.

При этом при проведении системного тромболитического лечения мы склоняемся к более коротким режимам инфузии (менее 12 ч) с оценкой эффективности терапии каждые 3–6 ч.

В случае проведения локального тромболитического лечения данная терапия должна проводиться с участием опытного сосудистого хирурга и гематолога.

Алгоритм проведения системной тромболитической терапии у детей.

В случае сомнительного исхода для конечности или органа необходимы все возможные обследования и консультации специалистов. Не исключено, что терапия тромбоза в данном случае может выполняться с модификациями, в каждом конкретном случае будет необходим индивидуальный подход. Тромболитическая терапия должна проводиться специалистами, имеющими опыт в данном направлении. Учитывая относительно малый диаметр сосудов, мы не рекомендуем проведение контактного катетер-ассоциированного тромболитического лечения как приоритетного, за исключением случаев катетер-ассоциированного тромбоза.

Противопоказания. Активное некорректируемое кровотечение, значительный риск локального кровотечения, крупное хирургическое вмешательство в течение 10 предыдущих дней, нейрохирургическое вмешательство в течение предыдущих 3 нед, артериальная гипертензия, артериовенозные мальформации, недавняя крупная травма.

В некоторых случаях необходимо проводить тромболитическую терапию, несмотря на противопоказания.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ

- Тромболизис должен проводиться в условиях блока интенсивной терапии/реанимационного отделения.
- Во время тромболизиса противопоказаны внутримышечные инъекции.
- Максимальный покой для пациента. Все необходимые процедуры/манипуляции необходимо свести к минимуму.
- Недопустимо параллельное использование препаратов антагонистов витамина К или антиагрегантов.
- Противопоказана постановка мочевого катетера, артериальные пункции, а также ректальное измерение температуры тела.
- Образцы крови могут забираться из доступной периферической вены или персистирующего катетера. Если доступ к периферическим венам затруднителен, перед началом тромболизиса необходима катетеризация.

ПОДГОТОВКА К ИНФУЗИИ

- **Анализы.** Общий клинический анализ крови, подсчет количества тромбоцитов, протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген, плазминоген, D-димеры. Группа крови, резус-фактор, обследование, необходимое для заготовки донорской эритроцитной массы/плазмы.

Убедиться, что доступны препараты свежезамороженной плазмы, криопреципитата, эритроцитной массы, концентрата активированного фактора свертывания крови VII, при тромбоцитопении менее $100 \times 10^9/\text{л}$ (100 тыс в мкл) — тромбоконцентрата.

- Перевод пациента в блок интенсивной терапии/реанимационное отделение.
- Решить вопрос о необходимости седации пациента.
- Обозначить на постели пациента/на медицинской документации, что ребенку проводится тромболитическая терапия.
- Подготовить марлевые компрессы для остановки возможного кровотечения.
- Обеспечить стабильный венозный доступ. Постановка центрального венозного катетера до тромболизиса.

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Системный тромболизис тканевым активатором плазминогена (предпочтительнее).

- Начать внутривенную инфузию гепарина из расчета $10 \text{ Ед}/(\text{кг} \times \text{ч})$.
- У детей младшего возраста, а также при известном дефиците плазминогена — ввести свежезамороженную плазму (источник плазминогена) из расчета $10\text{--}20 \text{ мл}/\text{кг}$ каждые $8\text{--}12 \text{ ч}$ или чаще (по требованию).
- Провести непрерывную 6-часовую инфузию препаратом тканевого активатора плазминогена (тканевой активатор плазминогена или рекомбинантный тканевой активатор плазминогена) из расчета $0,3\text{--}0,5 \text{ мг}/(\text{кг} \times \text{ч})$.
- Радиологический и клинический контроль эффективности терапии через $3\text{--}6 \text{ ч}$.
- Не рекомендовано применение стрептокиназы.

МОНИТОРИНГ

- Протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген, плазминоген, D-димеры,

количество тромбоцитов — через 3 ч от начала инфузии, далее каждые 3–6 ч.

- Ожидаемое снижение концентрации фибриногена составляет 20–50%. Для продолжения инфузии тканевым активатором плазминогена необходимо поддерживать уровень фибриногена выше 1,0 г/л [криопреципитат 1 доза/5–10 кг]. При снижении концентрации фибриногена менее 1,0 г/л необходимо прекратить инфузию тканевым активатором плазминогена до тех пор, пока не будут достигнуты значения выше 1,0 г/л.
- Необходимо поддерживать количество тромбоцитов в периферической крови более $100 \times 10^9/\text{л}$ (100 тыс/мкл).
- По завершении 6-часовой инфузии тканевым активатором плазминогена в случае эффективности терапии необходимо рассмотреть возможность гепаринотерапии в дозе 18–20 Ед/(кг×ч) в течение 24 ч. В таком случае через 24 ч необходимо решить вопрос о проведении повторного курса тромболитической терапии. В случае повторного введения тканевого активатора плазминогена необходимо повторить исследование протромбинового времени, АЧТВ, фибриноген, плазминоген, D-димеры, количество тромбоцитов и, при необходимости возместить существующие дефициты.

СИСТЕМНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС ПРЕПАРАТАМИ УРОКИНАЗЫ

- Начать внутривенную инфузию гепарина натрия из расчета 10 Ед/(кг×ч).
- У детей младшего возраста, а также при известном дефиците плазминогена ввести свежемороженную плазму (источник плазминогена) из расчета 10–20 мл/кг каждые 8–12 ч или чаще (по требованию).
- Ввести препарат урокиназы из расчета 4400 МЕ/кг болюсом.
- Провести непрерывную инфузию препаратом урокиназы/рекомбинантной урокиназы из расчета 4400 МЕ/(кг×ч) в течение 6–12 ч (оптимальная

длительность терапии не определена).

- Радиологический и клинический контроль эффективности терапии через 6–12 ч.

МОНИТОРИНГ

- Протромбиновое время/МНО, АЧТВ, фибриноген, плазминоген, D-димеры, количество тромбоцитов через 3 ч от начала инфузии, далее каждые 3–6 ч.
- Ожидаемое снижение концентрации фибриногена составляет 20–50%. Для продолжения инфузии тканевым активатором плазминогена необходимо поддерживать уровень фибриногена выше 1,0 г/л (Криопреципитат 1 доза/5–10 кг). При снижении уровня фибриногена менее 1,0 г/л необходимо прекратить инфузию тканевым активатором плазминогена до тех пор, пока не будут достигнуты значения выше 1,0 г/л.
- Необходимо поддерживать количество тромбоцитов в периферической крови более $100 \times 10^9/\text{л}$ (100 тыс/мкл).

ГЕПАРИНОТЕРАПИЯ

Параллельно инфузии тромболитического препарата (тканевой активатор плазминогена/урокиназа) рекомендовано непрерывное внутривенное введение гепарина натрия из расчета 10 Ед/(кг×ч). Если во время тромболитической терапии введение гепарина было приостановлено, необходимо возобновить инфузию после окончания тромболизиса или по достижении концентрации фибриногена более 1,0 г/л. Не рекомендуется болюсное введение гепарина натрия в целях пролонгирования АЧТВ.

ОСЛОЖНЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Кровоточивость наблюдается у 20–70% пациентов. Обычно наблюдается

кровоточивость из ран или мест пункций, которая может быть устранена наложением давящей повязки и сопроводительной терапией.

В случае возникновения тяжелого кровотечения необходимо остановить инфузию тромболитического агента и гепарина натрия. Для повышения концентрации фибриногена используйте криопреципитат из расчета 1 доза/5–10 кг. Для остановки кровотечения также может понадобиться переливание свежемороженой плазмы или введение препаратов рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII (решение о введении данного препарата принимается при участии гематолога).

В случае возникновения жизнеугрожающего кровотечения необходимо прекратить введение гепарина и тромболитического агента и принять решение о введении препаратов рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII. Если данный препарат не может быть введен, ввести криопреципитат. Введение криопреципитата можно повторять каждые 8 ч. Для прекращения антикоагулянтного эффекта гепарина может понадобиться протамин сульфат.

Рекомендации:

2. Тромболитическую терапию рекомендовано проводить в условиях реанимационного отделения или блока интенсивной терапии (уровень убедительности доказательства С).
3. В настоящее время препаратом выбора для проведения тромболитической терапии у детей является тканевой активатор плазминогена (уровень убедительности доказательства С).
4. У пациентов с физиологическим/патологическим дефицитом плазминогена предварительно необходимо вводить свежемороженную (уровень убедительности доказательства С).

5. Детям, которым проводится тромболитическая терапия, показан тщательный коагулологический мониторинг (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, плазминоген, антитромбин) и определение количества тромбоцитов крови (уровень убедительности доказательства С).
6. При проведении системного тромболитического лечения рекомендовано применять короткие режимы инфузии (менее 12 ч) с оценкой эффективности терапии каждые 3–6 ч (уровень убедительности доказательства С).
7. В случае проведения локального тромболитического лечения данная терапия должна проводиться с участием опытного сосудистого хирурга и гематолога (уровень убедительности доказательства С).

4.1.3.3 Хирургическое лечение венозного тромбоза у детей.

Хирургическая тромбэктомия, достаточно редко применяемая в детском возрасте. При угрожающем жизни венозной тромбоэмболии возможно проведение тромбэктомии или, если тромбэктомия невозможна — применение тромболитического лечения. После тромбэктомии показана обязательная антикоагулянтная терапия.

КАВА-ФИЛЬТРЫ

Системы ограничения кровотока по нижней полой вене (кава-фильтры) используют при особых показаниях у взрослых пациентов как дополнение к антитромботической терапии. Осложнениями данного вида терапии могут являться рост существующего тромба с его распространением выше уровня фильтра, формирование тромбоза корзины фильтра и перфорация нижней полой вены. Общая смертность среди детей, перенесших операцию по установке кава-фильтра, достигает 7,9%. В настоящее время не разработано специфических

рекомендаций по применению кава-фильтров у детей, и соотношение пользы и риска от такого лечения должно оцениваться индивидуально.

При высоком риске тромбоэмболии легочной артерии и невозможности проведения антикоагулянтной терапии у детей с массой тела более 10 кг могут быть использованы временные фильтры (уровень 2C). Одним из важнейших факторов, определяющих благоприятный исход установки кава-фильтра у ребенка, является наличие обученного, квалифицированного и имеющего опыт рентгенолога. При отсутствии признаков тромбоза в корзине фильтра и снижении риска проведения антикоагулянтной терапии необходимо как можно скорее извлечь кава-фильтр (уровень 2C) и начинать проводить адекватную антикоагулянтную терапию так, как это показано при тромбозе глубоких вен (уровень 1B).

Рекомендации:

1. После тромбэктомии показана обязательная антикоагулянтная терапия (уровень убедительности доказательства C).
2. У детей не применяются постоянные кава-фильтры (уровень убедительности доказательства C).
3. При отсутствии признаков тромбоза в корзине фильтра и снижении риска проведения антикоагулянтной терапии необходимо как можно скорее извлечь кава-фильтр и начинать проводить адекватную антикоагулянтную терапию так, как это показано при тромбозе глубоких вен (уровень убедительности доказательства B).

4.1.4 Характеристика алгоритмов и особенностей применения

медикаментов

Основным методом лечения и вторичной профилактики симптоматических не угрожающих жизни венозных тромбозов у детей является антикоагулянтная терапия. В большинстве случаев препаратами выбора для проведения антикоагулянтной терапии у детей являются низкомолекулярные гепарины (уровень убедительности доказательства В). Применение нефракционированного гепарина может быть предпочтительнее в ситуациях высокого риска кровотечений и когда необходима управляемая гипокоагуляция с применением препаратов с коротким периодом полувыведения. В случае доступности альтернативных антикоагулянтов следует воздержаться от длительного использования нефракционированного гепарина в терапии у детей (уровень убедительности доказательства С).

В тех случаях, когда ребенку необходима длительная (более 6 мес.) антикоагулянтная профилактика возможно применение препаратов из группы антагонистов витамина К. Однако, применение антагонистов витамина К у пациентов с высоким риском кровотечений не рекомендовано. Лечение данными препаратами требует тщательного лабораторного мониторинга и частой коррекции дозы (уровень убедительности доказательства С).

В случаях жизнеугрожающего тромбоза, приводящего к критической ишемии или угрожающего потерей конечности или органа рекомендовано срочное удаление тромба из пораженной вены. В данном случае целесообразно применение хирургической тромбэктомии или, если тромбэктомия невозможна — применение тромболизиса. После тромбэктомии показана обязательная антикоагулянтная терапия (уровень убедительности доказательства С). Проведение рутинного тромболизиса не рекомендовано. Данный вид терапии может применяться только в случае

тромбоза, приводящего к критической ишемии органа или ткани (уровень убедительности доказательства С).

Детям с массой тела более 10 кг высоким риском тромбоэмболии легочной артерии и наличии абсолютных противопоказаний к антикоагулянтной терапии возможна установка временного кава-фильтра (уровень убедительности доказательства С).

Подходы к терапии венозного тромбоза у ребенка во многом зависят от специфической картины тромбоза. Далее будут представлены особенности тактики ведения и применения медикаментов у пациентов с венозными тромбозами в специфических ситуациях.

4.1.4.1 ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН У ДЕТЕЙ

У детей выделяется 2 пика распространенности тромботических эпизодов. 1 пик приходится на возрастную группу младше одного года, 2 — на подростковый период. В отличие от взрослых около 70–95% вторичных тромбозов у детей вторичны по отношению к какому-либо серьезному патологическому состоянию (опухоль, травма или хирургическое вмешательство, врожденный порок сердца, системная красная волчанка), а при обследовании выявляется 1 и более (медиана 2) факторов риска, предрасполагающих к тромбозу. Спонтанный тромбоз, как правило, развивается в сосудах нижних конечностей. Рецидивы венозной тромбоэмболии, по некоторым данным, наблюдаются у 7,5–12% детей, перенесших венозную тромбоэмболию.

Посттромботический синдром характеризуется отечностью, пигментацией кожи и образованием язв на конечности, кровоснабжаемой тромбированной веной. Посттромботический синдром возникает у 12–65% детей, перенесших венозный тромбоз. В настоящее время нет четко охарактеризованной системы оценки

тяжести посттромботического синдрома у детей, однако 10–20% детей, страдающих посттромботическим синдромом, имеют два и более симптома данного осложнения, что в ряде случаев ведет к снижению качества их жизни. Было показано, что поздний старт антитромботической терапии, а также повторные эпизоды являются факторами риска тяжелого посттромботического синдрома.

Начинать терапию у детей с тромбозом необходимо как можно раньше. При этом мы рекомендуем проводить начальную терапию препаратами низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина, по крайней мере, 5–10 дней (уровень убедительности доказательства **B**).

. В случае необходимости назначения антагонистов витамина К начать терапию данными препаратами непосредственно в первый день и закончить лечение низкомолекулярными гепаринами/нефракционированным гепарином на 6 день либо позднее в случае недостижения МНО 2,0 (уровень убедительности доказательства **B**). По завершении первоначальной 5–10-дневной терапии в тех случаях, когда сложно поддерживать должную терапевтическую антикоагуляцию препаратами антагонистов витамина К или данная терапия неудобна/невыполнима для ребенка и его семьи, предпочтительнее использовать низкомолекулярные гепарины (уровень убедительности доказательства **C**).

У детей с вторичными тромбозами и после прекращения действия факторов риска рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии препаратами низкомолекулярных гепаринов (анти-Ха активность 0,5–1,0 ед/мл) или как альтернатива антагонисты витамина К (МНО=2,5; 2,0–3,0) в течение не менее 3 мес (уровень убедительности доказательства **C**).

У детей с существующими потенциально обратимыми/разрешаемыми факторами риска (нефротический синдром, лечение аспарагиназой и др.) мы

предлагаем продолжить антикоагулянтное лечение в терапевтических или профилактических дозах до разрешения фактора риска (уровень убедительности доказательства С).

Если тромбоз у ребенка произошел на фоне персистирования сосудистой аномалии, мы рекомендуем проводить антикоагулянтную терапию в течение минимум 3 мес, до тех пор пока данный фактор риска не будет нивелирован. Необходимо решить вопрос о возможности коррекции выявленной аномалии. В случае возникновения повторного тромбоза мы рекомендуем проводить антикоагулянтную терапию до тех пор, пока не будет проведена хирургическая коррекция сосуда (уровень убедительности доказательства С).

Вопрос о вторичной тромбопрофилактике у ребенка с впервые выявленным вторичным тромбозе при возобновлении действия факторов риска остается дискуссионным. В данном случае возможны 2 подхода: первый — проводить антикоагулянтную профилактику, второй — осуществлять мониторинг состояния пациента (уровень убедительности доказательства С).

4.1.4.2 ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ТРОМБОЗ

До сих пор нет исследований, напрямую сопоставляющих особенности течения и риск рецидивов у детей со вторичными и идиопатическими тромбозами. Тем не менее при экстраполяции имеющихся данных было показано, что идиопатические тромбозы у детей склонны к более частому рецидивированию и более тяжелым исходам (в том числе летальной тромбоэмболией легочной артерии). Основываясь на этих данных, а также результатах исследований, полученных в популяции взрослых пациентов, в случаях возникновения идиопатического венозного тромбоэмболизма целесообразно использовать терапию низкомолекулярными гепаринами под контролем анти-Ха активности (0,5–1,0 Ед/мл) или альтернативное применение препаратов антагонистов

витамина К с поддержанием МНО 2,5 (2,0–3,0) в течение 6–12 мес (уровень убедительности доказательства С).

Предложение использовать антикоагулянтную терапию для лечения идиопатического тромбоза у детей в течение 6–12 мес, по сравнению с пожизненной терапией, предполагает относительно высокое значение предотвращения ассоциированных с терапией неудобств и риска кровотечений и относительно низкое значение предотвращения неизвестных факторов риска по возникновению рекуррентных тромбозов при отсутствии действующего фактора риска.

В случае возникновения повторных идиопатических тромбозов у детей предлагается использовать терапию антагонистами витамина К (МНО=2,5; 2,0–3,0), срок которой в настоящее время не определен (уровень убедительности доказательства А).

Для некоторых пациентов, возможно, более предпочтительно использовать препараты низкомолекулярных гепаринов, однако существует недостаточно данных по безопасности длительной терапии низкомолекулярными гепаринами у детей.

4.1.4.3 КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫЙ ТРОМБОЗ У ДЕТЕЙ

Наиболее частым фактором, предрасполагающим к развитию венозной троимоземболии у детей, является постановка центрального венозного катетера.

Как правило, ассоциированный с центральным венозным катетером тромбоз развивается у детей, имеющих сопутствующую патологию, особенно такую, как злокачественное новообразование, врожденный порок сердца или травма. При этом может нарушаться проходимость катетера.

Радиографическое подтверждение факта возникновения

асимптоматического тромбоза у детей имеет высокую клиническую значимость по ряду причин. Во-первых, появляется все больше данных, связывающих возникновение ассоциированного с центральным венозным катетером тромбоза с катетерассоциированным сепсисом. Во-вторых, ассоциированный с центральным венозным катетером тромбоз — наиболее частый источник развития тромбоэмболии легочной артерии у детей, которая может приводить к смерти. В связи с возможностью персистирования межжелудочковых коммуникаций и сбросом крови справа налево при наличии ассоциированного с центральным венозным катетером тромбоза возможна парадоксальная тромбоэмболия сосудов, в том числе и сосудов головного мозга. Кроме того, рецидивирующий ассоциированный с центральным венозным катетером тромбоз может быть препятствием для проведения жизнесохраняющих манипуляций, в том числе трансплантации органов.

Для детей с подтвержденным ассоциированным с центральным венозным катетером тромбозом рекомендуем проводить антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами или начать терапию нефракционированным гепарином с переходом на низкомолекулярные гепарины общей длительностью не менее 3 мес (уровень убедительности доказательства С). По прошествии 3–5 дней от начала терапии необходимо удалить катетер (уровень убедительности доказательства С). В том случае, если катетер не был удален или все еще функционирует и необходим, мы предлагаем по завершении первоначальной 3-месячной терапии проводить дальнейшее лечение в профилактической или терапевтической дозе (уровень убедительности доказательства С). В том случае, если у пациента, получающего профилактическую антикоагулянтную терапию, зарегистрирован новый тромбоз, мы рекомендуем перейти к

терапевтической дозировке и продолжать терапию не менее 3 мес (уровень убедительности доказательства С). Детям с ассоциированным с центральным венозным катетером тромбозом в области правого предсердия необходимо удалять центральный венозный катетер до или после начала антикоагулянтной терапии, в зависимости от индивидуальных факторов риска (уровень убедительности доказательства С). Детям, у которых выявлен крупный (более 2 см) мобильный тромб в области правого предсердия, мы рекомендуем проводить первоначальную антикоагулянтную терапию с последующим удалением катетера. Учитывая потенциальный риск тромбоземболии, в данном случае необходимо решить вопрос о возможности проведения хирургической тромбэктомии или тромболизиса (уровень убедительности доказательства С).

4.1.4.4 ПРОФИЛАКТИКА КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННОГО ТРОМБОЗА У ДЕТЕЙ

Немногочисленные исследования, посвященные данной теме, не выявили преимуществ назначения системной антикоагулянтной профилактики (низкомолекулярные гепарины, варфарин) у детей с центральным венозным катетером по сравнению с плацебо, поэтому в настоящее время проведение системной антитромботической профилактики у детей с центральным венозным катетером, установленными на короткие и средние сроки, не показано (уровень убедительности доказательства В). Тем не менее у детей с тромбозом в анамнезе вопрос о системной тромбопрофилактике на период стояния центрального венозного катетера должен решаться индивидуально (уровень убедительности доказательства С). При решении вопроса о необходимости тромбопрофилактики следует учитывать соматический статус ребенка, наличие других факторов риска тромбоза, а также риск

кровотечения.

При выборе локализации для введения катетера необходимо по возможности избегать постановки центрального венозного катетера в подключичную или бедренную вены, особенно у детей с повышенным риском венозного тромбоза (уровень убедительности доказательства **В**). Это связано с тем, что при использовании данных локализаций тромбозы у детей, особенно с множественными факторами риска, наблюдаются гораздо чаще.

Для поддержания состоятельности центрального венозного катетера мы рекомендуем промывание катетера физиологическим раствором/гепарином или периодическое введение рекомбинантной урокиназы (уровень убедительности доказательства **С**). В случае блока катетера для восстановления его просвета мы рекомендуем применение препаратов тканевого активатора плазминогена или рекомбинантной урокиназы (уровень убедительности доказательства **С**).

В том случае, если восстановление функции катетера не произошло в течение по крайней мере 30 мин, мы рекомендуем повторное введение. При отсутствии эффекта после введения второй дозы тромболитика мы рекомендуем проведение радиологического исследования для исключения ассоциированного с центральным венозным катетером тромбоза (уровень убедительности доказательства **С**).

Детям, получающим длительное тотальное парентеральное питание, мы предлагаем проведение тромбопрофилактики антагонистами витамина К с целевым значением МНО 2,5 (2,0–3,0) (уровень убедительности доказательства **С**).

4.1.4.5 ТРОМБОЗ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ У ДЕТЕЙ

Суммарная частота тромбозов центральных венозных синусов у детей

составляет 0,6/100 000 детского населения в год, причем более 40% данных эпизодов регистрируется у новорожденных. Диагностика тромбозов центральных венозных синусов, как правило, затруднительна, поэтому реальная распространенность может быть выше. Клиническая картина тромбозов центральных венозных синусов у детей часто включает такие симптомы, как судороги, головную боль, повышение активности, кроме того, могут наблюдаться и очаговые симптомы, характеризующие поражение локальных вен. В начальном периоде данного состояния обычно выявляется псевдотуморозная симптоматика. Необходимо учитывать, что такие состояния, как гидроцефалия или другие нарушения оттока, могут смазывать клиническую картину тромбозов центральных венозных синусов. При лучевом исследовании около половины случаев тромбозов центральных венозных синусов не представлены изменениями со стороны паренхимы головного мозга; если же данные изменения и присутствуют, то они, как правило, неспецифичны, поэтому радиографическим критерием верификации диагноза служит выявление тромба в просвете синуса или вены. Тромбоз каналов венозных синусов при компьютерно-томографическом или магнитно-резонансном томографическом исследованиях представляет собой линейный участок измененного сигнала, при дополнительном введении контрастного вещества может быть визуализирован дефект наполнения венозного канала, включая такой характерный радиографический признак, как «пустая дельта». Однако до сих пор даже при проведении контрастной компьютерной томографии диагноз: «Тромбоз центральных венозных синусов» часто пропускается, в связи с чем зачастую возникает необходимость более широкого исследования венозной системы головного мозга, включая такие методы, как магнитно-резонансная или компьютерно-томографическая венография (ангиография). В связи с тем что на снимках, полученных при магнитно-резонансной венографии, нередко

артефакты, во многих случаях данный метод приходится дополнять компьютерно-томографической ангиографией высокой четкости или цифровой субстрационной ангиографией.

Летальный исход при тромбозе центральных венозных синусов у детей регистрируется в 9–29% случаев, более половины выживших пациентов в дальнейшем страдают персистирующими головными болями, судорожным синдромом или развивают неврологический дефицит той или иной степени тяжести. Двигательные нарушения наблюдаются реже. Прогностически неблагоприятными состояниями при тромбозе центральных венозных синусов являются наличие судорог, картина венозных инфарктов при объективном исследовании, риск летального исхода возрастает при наступлении комы. По данным канадского регистра, около 25% пациентов нуждаются в последующей длительной медицинской помощи и наблюдении, что связано с наличием отдаленных неврологических осложнений, при этом повторный церебральный или системный тромбоз наблюдается у 13% детей, перенесших тромбозы центральных венозных синусов. Показано, что максимальная степень реканализации тромбоза у взрослых пациентов наступает к 4 мес антикоагулянтной терапии и коррелирует с улучшением прогноза, тогда как у детей реканализация может наблюдаться даже в течение двух недель от момента тромбоза центральных венозных синусов. Треть пациентов имеют признаки реканализации к 3 мес, а к 6 мес признаки реканализации наблюдаются у 50% детей, перенесших тромбоз центральных венозных синусов. При попытке отмены антикоагулянтной терапии увеличение размеров тромба наблюдается у 1/3 пациентов, причем в 50% данный процесс протекает асимптоматично, тогда как в 40% случаев имело место возникновение новых венозных инфарктов. Многие центры проводят рутинную антикоагулянтную терапию тромбозов центральных венозных синусов. Несмотря на отсутствие

данных в пользу повышения риска кровоточивости при длительном применении антикоагулянтов, она, как правило, носит лимитированный по времени характер. По данным доступной литературы, у взрослых, развивших картину тромбозов центральных венозных синусов с сопутствующей кровоточивостью, польза от применения антикоагулянтной терапии превышает возможные риски ее проведения. Помимо антитромботической, применяется гидратационная и противосудорожная терапия (при наличии показаний), а также меры, направленные на снижение внутричерепного давления, проводится тщательный мониторинг возможной компрессии зрительного нерва. При выявлении интракраниальных очагов инфекции применяются антибактериальные препараты или нейрохирургическое вмешательство.

Кохрановский метаанализ демонстрирует статистически недостоверно значимую роль гепарина в снижении риска смерти и невозможности самостоятельного обслуживания взрослых пациентов, перенесших тромбоз центральных венозных синусов. Детям с тромбозами центральных венозных синусов без признаков значимого внутричерепного кровоизлияния необходимо проводить антикоагулянтную терапию первоначально препаратами нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов с последующим переходом на низкомолекулярные гепарины или антагонисты витамина К в течение минимум 3 мес (уровень убедительности доказательства В).

. В случае выявления радиологической картины неполной реканализации тромбозов центральных венозных синусов по истечении 3 мес или если имеет место характерная клиническая симптоматика, мы предлагаем продолжить антикоагулянтную терапию еще в течение 3 мес (уровень убедительности доказательства С). Антикоагулянтная терапия возможна, даже если у ребенка имеет место значимое кровоизлияние (уровень убедительности доказательства

С). Если же проведение антикоагулянтной терапии в данном случае невозможно, необходимо проведение радиологического мониторинга тромбоза в течение 5–7 дней. В случае выявления в этот период роста и распространения тромба, мы рекомендуем проведение антикоагулянтной терапии (уровень убедительности доказательства С). В случае наличия потенциально возобновляющихся факторов риска (например, нефротический синдром, терапия аспарагиназой) мы предлагаем возобновлять у пациентов с тромбозом центральных венозных синусов проведение профилактической антикоагулянтной терапии во время повторного возникновения таких факторов риска (уровень убедительности доказательства С). Проведение рутинной тромболитической терапии, тромбэктомии или хирургической декомпрессии у детей с тромбозом центральных венозных синусов нецелесообразно, так как эти манипуляции резко повышают риск летального исхода. Данные методы лечения могут применяться лишь в случаях тяжелых тромбозов центральных венозных синусов, при которых не было получено улучшения от терапии нефракционированным гепарином (уровень убедительности доказательства С).

Возможность развития псевдотуморозной симптоматики с риском нарушения функции зрения, а также формирование отогенной гидроцефалии, которое может быть не замечено ребенком или его родителями, является поводом для последующего (в течение 1 года) неврологического и офтальмологического мониторинга у детей, перенесших тромбоз центральных венозных синусов. Наличие головных болей, тошнота и рвота (особенно в ночное и утреннее время) могут потребовать проведения нейровизуализации для исключения гидроцефалии и необходимости шунтирующей операции. Псевдотуморозная клиника может нивелироваться при назначении стероидных гормонов или ацетазоламида, однако может потребовать и люмбоперитонеального шунтирования. Посттромботические когнитивные и другие виды

неврологических расстройств требуют проведения дальнейшего лечения и реабилитации. Кроме того, необходимость дальнейшего наблюдения пациентов, перенесших тромбоз центральных венозных синусов, продиктована случаями поздней манифестации основного заболевания, приведшего к тромбозу, например болезни Бехчета. Было показано, что отсутствие реканализации повышает риск повторных эпизодов, поэтому в программу мониторинга также должны быть включены магнитно-резонансная томография и венография.

4.1.4.6 ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

Наиболее распространенным злокачественным заболеванием в детском возрасте является острый лимфобластный лейкоз. Частота выявления вторичных тромбозов при данном заболевании у детей значительно колеблется в пределах от 1,1 до 36,7% и составляет в среднем 5,2%, причем так же, как и у взрослых, основная часть эпизодов наблюдается в течение терапии индукции. Не вызывает сомнений, что терапия препаратами аспаргиназы увеличивает риск вторичных тромбозов у пациентов с острым лимфобластным лейкозом. В зависимости от производителя и характеристик препарата вторичные тромбозы наблюдались в 0–8,7% случаев, причем большее количество эпизодов отмечено при использовании *E. coli-ASP*. Использование высоких доз данного препарата в комбинации со стероидами может еще больше повышать риск венозной тромбоэмболии у детей. Риск вторичных тромбозов также высок у детей, страдающих лимфомой, саркомой и опухолями ЦНС.

Для лечения тромбозов у детей, страдающих онкологическим заболеванием, препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины. Это связано с тем, что при помощи препаратов данной группы достаточно просто поддерживать уровень необходимой антикоагуляции при проведении частых манипуляций,

таких, например, как люмбальная пункция. В данном случае необходимо пропустить введение 2 доз препарата и возобновить терапию через 12–24 ч после процедуры. Как правило, у детей применяются достаточно интенсивные курсы химиотерапии, приводящие к длительной тромбоцитопении. В течение первых 2 нед терапии необходимо поддерживать количество тромбоцитов на уровне более $50 \times 10^9/\text{л}$ (50 тыс в мкл), после чего доза вводимого низкомолекулярного гепарина рассчитывается в зависимости от уровня тромбоцитов. При количестве пластинок, превышающем $50 \times 10^9/\text{л}$ (50 тыс в мкл), может применяться полная доза низкомолекулярного гепарина, при $20\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ (20–50 тыс в мкл) — 50% дозы, а при снижении уровня тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ (20 тыс в мкл) необходимо отменить введение препарата. Данные рекомендации исходят из накопленного клинического опыта, однако не подтверждены результатами систематических исследований.

В отличие от взрослых пациентов по разрешению провоцирующего фактора дети могут не нуждаться в длительных (более 3 мес) курсах антитромботической терапии, и она может быть прекращена по разрешению факторов риска, например, окончание терапии аспаргиназой, разрешение объемного образования средостения и др. (уровень убедительности доказательства С).

Наличие злокачественного новообразования и необходимость проведения химиотерапевтического, хирургического или иного вида лечения могут изменять соотношение риска и пользы при проведении терапии тромбоза глубоких вен. В таком случае врачу необходимо учитывать данные факторы в каждом случае индивидуально.

4.1.4.7 ТРОМБОЗ ПОДКОЖНЫХ ВЕН У ДЕТЕЙ

Тромбоз подкожных вен является достаточно распространенной патологией

у взрослых пациентов. Различие патофизиологических механизмов и частоты возникновения данной патологии у детей и взрослых, а также отсутствие контролируемых исследований, проведенных в группе пациентов младше 18 лет, не позволяет напрямую экстраполировать рекомендации по терапии тромбоза подкожных вен, принятые у взрослых пациентов, на педиатрический контингент.

При решении вопроса о терапии тромбоза подкожных вен у детей мы рекомендуем (уровень убедительности доказательства С):

В случаях непротяженного катетер-ассоциированного тромбоза подкожных вен или тромбоза подкожных вен, возникшего на фоне тромбофлебита, который локализован в пределах одной подкожной вены у ребенка без сопутствующих факторов риска тромбоза (иммобилизация, катетер, тяжелый инфекционный процесс, онкологическое заболевание или его терапия и др.), возможно ограничиться применением местных противовоспалительных средств при тщательном радиографическом (ультразвуковая доплерография) мониторинге регионарного венозного русла. В случае роста размеров тромба в пределах поверхностной венозной сети мы предлагаем начать лечение антикоагулянтами в профилактической или терапевтической дозе;

- в случаях непротяженного катетер-ассоциированного тромбоза подкожных вен или тромбоза подкожных вен, возникшего на фоне тромбофлебита, который локализован в пределах одной подкожной вены у ребенка с сопутствующей патологией или факторами риска тромбоза, рекомендуется начать лечение антикоагулянтами в профилактической дозе при тщательном радиографическом (ультразвуковая доплерография) мониторинге регионарного венозного русла. В случае роста размеров тромба в пределах поверхностной венозной или распространения тромбоза на глубокую венозную сеть мы рекомендуем следовать рекомендациям по ведению пациентов с тромбозом подкожных вен;

- в случаях протяженного тромбоза подкожных вен в пределах одной вены или тромбоза подкожных вен, затрагивающего 2 и более вены, распространения тромбоза на глубокую венозную сеть целесообразно следовать рекомендациям по ведению пациентов с тромбозом подкожных вен;

- при идиопатическом тромбозе подкожных вен мы предлагаем начать лечение антикоагулянтами в профилактической или терапевтической дозе. Длительность такого лечения не определена, но должна составлять минимум 6 нед;

- рутинное хирургическое лечение тромбоза подкожных вен у детей не рекомендовано.

4.1.4.8 ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЗОМ ПРИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

В некоторых случаях, когда применение антикоагулянтов ассоциировано с высоким риском жизнеугрожающих кровотечений, например при тромбоцитопении, наличии активного кровотечения, ведение пациентов с венозным тромбозом представляет большие сложности. В данном случае мы рекомендуем тщательный радиографический/ультразвуковую доплерографию мониторинг состояния тромба (уровень убедительности доказательства С). В случае подростков и детей с массой тела более 40 кг возможно применение компрессионного трикотажа (уровень убедительности доказательства С). Решение о возобновлении и режиме антитромботической терапии принимается исходя из данных о росте тромба при отсутствии абсолютных противопоказаний к антикоагулянтной терапии (например, наличии или высоком риске жизнеугрожающего кровотечения). При высоком риске тромбоэмболии легочной артерии и невозможности проведения антикоагулянтной терапии у детей с массой тела

более 10 кг могут быть использованы временные кава-фильтры (уровень убедительности доказательства С).

В тех случаях, когда у пациента с венозным тромбозом и противопоказаниями к антикоагулянтной терапии имеется центральный венозный катетер, для поддержания его состоятельности и снижения риска повторного катетер-ассоциированного тромбоза возможно применение постоянной инфузии с физиологическим раствором/низкими концентрациями нефракционированного гепарина [1–3 Ед/(кг×ч)], или применение низкодозовой системной профилактики нефракционированным гепарином [10 Ед/(кг×ч)] в режиме постоянной инфузии. Безусловно, в каждом случае вопрос о тромбопрофилактике у пациента с кровоточивостью должен решаться индивидуально.

Течение наследственного геморрагического заболевания у пациента с венозным тромбозом, например гемофилией, болезнью Виллебранда и др., не должно являться противопоказанием к антикоагулянтной терапии. В данном случае необходимо решить вопрос об адекватной гемостатической терапии пациента.

В тех случаях, когда у пациента имеет место геморрагический синдром или сохраняется высокий риск кровоточивости и принято решение о назначении антикоагулянтной терапии, следует отдавать предпочтение препаратам нефракционированного гепарина в виде постоянной инфузии (уровень убедительности доказательства С). Это связано с более коротким периодом полужизни данного препарата по сравнению с другими антикоагулянтами.

4.1.4.9 НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ

Применение трикотажа с градуированной компрессией, перемежающаяся аппаратная компрессия и венозные помпы улучшают венозный отток и уменьшают явления стаза в нижней конечности. Тем не менее применение данных методов, как правило, возможно у детей, масса которых превышает 40 кг, а также подростков (уровень убедительности доказательства С).

Ввиду трудности (невозможности) добиться нужной степени и градиента компрессии при эластичном бинтовании мы рекомендуем использовать фабричный компрессионный трикотаж с необходимой степенью компрессии, которая подбирается врачом-флебологом/сосудистым хирургом (уровень убедительности доказательства С).

Не стоит забывать, что физические методы антитромботической профилактики не снижают риска развития тромбоза легочной артерии и летального исхода.

4.1.4.10 Тромбофилия у детей

Тромбофилия — врожденное (наследственное) или приобретенное состояние, длительно, возможно, на протяжении всей жизни, предрасполагающее к патологическому тромбообразованию. Тромбофилия не является болезнью в классическом понимании и может реализоваться в виде тромбозов или длительно протекать бессимптомно. Учитывая, что патогенез тромбозов почти всегда комплексный, наличие тех или иных стойких нарушений в системе гемостаза может значительно изменять риск тромбоза при действии различных пусковых факторов. Данный феномен наиболее ярко продемонстрирован у взрослых носителей полиморфизма FV-Leiden. Если носительство данного полиморфизма в гомозиготном состоянии повышает риск спонтанных тромбозов в разы, то при наличии сопутствующей патологии этот риск может повышаться в десятки раз.

На сегодняшний день доказано повышают риск тромбозов у детей (группа А):

- дефицит естественных антикоагулянтов (протеин С, S, антитела);
- резистентность к активированному протеину С;
- носительство протромботических полиморфизмов FV-Leiden, FIIIG20210A, MTHFR C677T;
- повышение концентрации липопротеина (а);
- наличие положительной пробы на волчаночный антикоагулянт;
- повышение титра антифосфолипидных антител (анти- β 2-гликопротеин 1 иммуноглобулинов G и M и антикардиолипиновые антитела иммуноглобулины G и M).

Недоказанные, но потенциальные маркеры тромбофилии (группа В):

- повышение активности факторов II, VII, VIII, IX, XI, XIII свертывания, а также фактора Виллебранда;
- снижение активности протеина Z;
- дисфибриногенемия;
- не 0 группа крови;
- дефицит XII фактора свертывания;
- дефицит ингибитора пути тканевого фактора;
- повышение активности ингибитора активатор плазминогена 1-го типа;
- повышение активности тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза.

Недоказанные, но возможные маркеры тромбофилии (группа С):

- гиперхолестеринемия;
- гипераггрегационный синдром;
- гиперфибриногенемия;
- носительство множественных полиморфизмов системы гемостаза.

Опубликованные рекомендации у взрослых пациентов не предусматривают рутинного поиска маркеров тромбофилии у взрослых пациентов, тем не менее

подчеркивают пользу их выявления, в том числе для оценки риска повторных эпизодов у лиц молодого (до 40 лет) возраста, а также в случаях отягощенного по тромбозам семейного анамнеза.

К настоящему времени проведено немалое количество исследований, определяющих влияние тех или иных факторов тромбофилии на риск развития тромбозов у детей. Опубликованные мета-анализы демонстрируют, что некоторые факторы тромбофилии значимо и статистически достоверно повышают риск повторных тромбозов у детей, однако до сих пор имеются лишь единичные исследования, характеризующие роль тромбофилии в формировании риска первого эпизода тромбоза у детей, причем большинство из них носят ретроспективный характер.

Все дети, с тромбозом, неассоциированным с ЦВК, подлежат обследованию на носительство маркеров тромбофилии из группы А (уровень убедительности доказательства С). Наша позиция основана на высокой настороженности в отношении повторных тромботических эпизодов, особенно у детей с хроническим или длительно протекающим заболеванием, в том числе требующим агрессивной терапии (например, онкологическое заболевание или системное заболевание соединительной ткани), а также у пациентов с идиопатическим тромбозом.

Дефицит естественных антикоагулянтов и фульминантная пурпура у детей. Наследственный дефицит естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III, протеины С и S, является доказанным фактором риска как первичных, так и повторных венозных тромбозов у детей. Распространенность дефицита антитромбина III колеблется от 2 до 20 на 10 000 населения, а частота обнаружения у детей с тромбозами — от 1,4 до 12,5%. Дефицит протеина С у детей с тромбозами встречается в 5,4–13,9% случаев при средней распространенности 1:16 000–32 000 населения. Ожидаемая распространенность

дефицита протеина S в популяции не менее 5:100 000 человек, у детей с тромбозами дефицит этого естественного антикоагулянта обнаруживается у 1,0–14,3% больных. Может встречаться и приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов. Чаще всего его причинами служат инфекции: менингококцемия, вирусом иммунодефицита человека, сепсис; поражение печени, прием непрямых антикоагулянтов, дефицит витамина K, системные и онкологические заболевания. Возможно приобретенное снижение уровня антитромбина III, протеинов C и S при неспецифическом язвенном колите. Описано развитие ингибитора естественных антикоагулянтов. Несмотря на убедительные данные о повышении риска тромбозов у детей с дефицитом/снижением активности естественных антикоагулянтов, до сих пор не определено, могут ли являться данные состояния поводом для изменения длительности или режима антикоагулянтной терапии. Однако, учитывая высокий риск повторных эпизодов, детям с тромбозом и при доказанном дефиците протеина C, S или антитромбина показано проведение заместительной терапии концентратами протеина C и антитромбина или свежезамороженной плазмой (в случае невозможности введения концентратов или при дефиците протеина S) (уровень убедительности доказательства C).

Кожная фульминантная пурпура — острый, быстро прогрессирующий, потенциально летальный синдром диссеминированного свертывания крови, связанный с дефицитом протеина C/S и характеризующийся почти 100% летальностью при отсутствии патогенетической терапии. В начале заболевания кожные элементы характеризуются как мелкие экхимозы, которые впоследствии увеличиваются в диаметре, приобретают пурпурно-черную окраску, и в их центре формируется булла, после чего наблюдаются некротические и гангренозные явления. Такие элементы, как правило, формируются на конечностях, однако могут наблюдаться и на ягодицах,

животе, в паху, а также на коже головы. Кроме того, пурпурозные элементы возникают в местах пункций, давления или травматизации. Необходимо отметить, что, помимо тромботических явлений, наблюдается ассоциированная с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием кровоточивость. Детям с клинической картиной фульминантной пурпуры показано незамедлительное определение активности протеинов С и S (уровень убедительности доказательства В).

Степень поражения при этом зависит от уровня активности данных естественных антикоагулянтов. У всех детей, развивших клиническую картину фульминантной пурпуры в период новорожденности, показатели протеина С/S были близки к нулю, в то время как у детей с длительным или замедленным течением уровень протеина С находился в пределах 0,05–0,20 Ед/мл. Классическими клиническими признаками гомозиготного дефицита протеина С/S являются внутриутробное поражение головного мозга и/или глаз, кожная пурпура, возникающая в течение первых часов–дней жизни, и гораздо реже тромбоз крупных сосудов.

Как правило, постановка правильного диагноза не откладывается и соответствует времени манифестации клинических проявлений. В настоящее время для лечения фульминантной пурпуры у детей применяются препараты концентрированного протеина С в дозах от 20 до 100 Ед/кг. Альтернативным методом является введение свежзамороженной плазмы в дозе 10–20 мл/кг каждые 6–12 ч, при этом сразу после введения уровень протеина С в плазме составляет 15–32%, а через 12 ч — 4–10%. Уровень протеина S, который по большей части связан с С4b, на 2 ч после введения свежзамороженной плазмы составляет 23%, а через 24 ч — 14%, что соответствует ожидаемому периоду полураспада в 36 ч. Заместительная терапия должна проводиться до тех пор, пока не будут разрешены клинические признаки заболевания, что обычно

наблюдается в течение 6–8 нед, при этом для оценки эффективности лечения может применяться оценка концентрации D-димера. В дальнейшем детям с доказанным гомозиготным дефицитом протеина С показана длительная терапия антагонистами витамина К (уровень 2С), низкомолекулярными гепаринами (уровень убедительности доказательства С), введение препаратов протеина С (уровень убедительности доказательства В) или трансплантация печени (уровень убедительности доказательства С). Для предотвращения некроза кожи при начале приема антагонистов витамина К должна проводиться заместительная терапия, длительность которой определяется в зависимости от достижения целевых, терапевтических значений МНО (обычно от 2,5 до 4,5). Для предотвращения таких осложнений пероральной антикоагулянтной терапии, как кровотечения, которые могут возникнуть при высоких значениях МНО, а также повторных симптомов пурпуры, возникающих при низких значениях МНО, данный показатель должен тщательно мониторироваться.

При мониторинге пациентов с дефицитом естественных антикоагулянтов также показан тщательный контроль уровня D-димеров. Основанием проведения заместительной терапии дефицита естественных антикоагулянтов является повышение концентрации D-димеров более 1000 нг/мл (уровень убедительности доказательства С).

Персистенция антифосфолипидных антител у детей с вторичными тромбозами. Наличие антифосфолипидных антител у детей повышает риск тромботических эпизодов, однако до сих пор остается неясным, является ли этот риск сопоставимым с таковым у взрослых пациентов. В то же время на сегодняшний день не существует специфических рекомендаций ни по оптимальным режимам терапии тромбоза глубоких вен, ни по необходимости проведения первичной антитромботической профилактики у детей с антифосфолипидными антителами. У детей с венозными тромбозами при

выявлении персистирующих антифосфолипидных антител мы предлагаем следовать общим рекомендациям по терапии венозных тромбозов у детей (уровень убедительности доказательства С) и проводить данную терапию с участием ревматолога. В зависимости от возраста пациента возможны ситуации, в которых будет более правильным следовать рекомендациям для взрослых пациентов.

Гипергомоцистеинемия является доказанным фактором риска повторных тромбозов у детей. Уровень гомоцистеина кодируется множественными генетическими последовательностями, продукты которых участвуют в метаболизме фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в организме, наиболее значимой из которых является полиморфизм МТНFR С677Т. Показано, что прием фолиевой кислоты позволяет в большинстве случаев снижать концентрацию гомоцистеина, тем самым уменьшая риск повторных тромбозов. Поэтому у детей с гипергомоцистеинемией целесообразно длительное курсовое применение фолиевой кислоты или ее комбинации с пиридоксином и цианокобаламином под контролем уровня гомоцистеина (уровень убедительности доказательства С).

Другие маркеры гематогенной тромбофилии. В настоящее время нет специфических показаний для модуляции режимов антитромботической терапии или профилактики у детей с тромбозами на фоне персистенции протромботических полиморфизмов, гиперлипопротеинемией (а), резистентностью к активированному протеину С без носительства FV-Leiden или выявленном волчаночном антикоагулянте без антифосфолипидных антител. У пациентов с перенесенным вторичным тромбозом и тромбофилией (группа А) в случае воздействия потенциальных факторов риска тромбоза (центральный венозный катетер, нефротический синдром, онкологическое заболевание и др.) вопрос о назначении тромбопрофилактики и ее режиме решается

индивидуально (уровень убедительности доказательства С).

Имеются сообщения о повышенном риске тромбозов у девушек — носителей полиморфизма FV-Leiden при применении эстрогенсодержащих контрацептивов, в связи с этим рекомендуется по возможности воздержаться от применения данных препаратов или оценить риск их применения с участием специалиста, имеющего опыт ведения пациентов с тромбофилией (уровень убедительности доказательства С).

Ведение пациентов с вторичными тромбозами и выявленными маркерами тромбофилии должно осуществляться с участием специалиста, имеющего опыт ведения таких пациентов (уровень убедительности доказательства С). При оценке риска повторных эпизодов необходимо учитывать степень протромботического эффекта действующих факторов риска.

В случае выявления маркеров тромбофилии у детей без тромбоза в анамнезе рутинная антикоагулянтная профилактика не показана (уровень убедительности доказательства С). Решение в пользу не назначения рутинной антитромботической профилактики основано на том, что частота кровотечений, ассоциированных с применением антикоагулянтов, выше, чем частота тромбозов у детей.

Исходя из накопленных данных, а также знаний о патогенезе невынашивания беременности, в настоящее время мы не рекомендуем рутинного обследования детей, рожденных от матерей без отягощенного тромботического анамнеза, страдающих привычным невынашиванием беременности (уровень убедительности доказательства С).

На сегодняшний день однозначно не доказана роль отягощенного по тромбозам семейного анамнеза на риск развития первичных тромбозов у детей. Тем не менее такое обследование может быть полезным, если в семейном анамнезе имеют место множественные спонтанные тромбозы у лиц молодого возраста

(уровень убедительности доказательства С).

Выявление маркеров тромбофилии у ребенка оказывает значимое психологическое воздействие на пациентов подросткового возраста и его родителей/родственников и может нарушать нормальное развитие ребенка.

Несмотря на опубликованные данные, до сих пор нет единого мнения, какое место занимает тромбофилия в формировании риска тромбозов у детей. Зачастую необоснованное ожидание тромбоза у ребенка приводит к повышенной настороженности и необоснованному назначению антикоагулянтной профилактики или модуляции образа жизни. Мы призываем к тому, чтобы врачи, ведущие пациентов с тромбофилией, принимали взвешенное решение в вопросах профилактики тромбозов у детей с тромбофилией.

4.2 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме, представленной в таблице 11.

Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
00000	Эритромакса с удаленным лейкоцитарным слоем	0,01	200 мл	100
00000	Отмытые эритроциты	0,01	300 мл	150
00000	Свежезамороженная плазма аферезная карантинизированная	0,03	200 мл	200
00000	Тромбоконцентрат аферезный	0,01	2 дозы	2
00000	Тромбоконцентрат аферезный вирусинактивированный	0,01	2 дозы	2

B01AA	Аценокумарол	0,01	6 мг	96
B01AA	Варфарин	0,050	3,75 мг	60
B01AB	Гепарин натрия	0,050	14400 Ед	230400
B01AB	Эноксапарин натрия	0,300	60 мг	960
B01AB	Антитромбин III	0,050	1500 МЕ	9000
B01AB	Далтепарин натрия	0,300	5000 МЕ	80000
B01AD	Протеин С человеческий	0,050	500 МЕ	2500
B01AD	Алтеплаза	0,005	30 мг	60
B01AD	Урокиназа	0,005	6336000 Ед	6336000
B02AA	Аминокапроновая кислота	0,05	2000 мг	6000
B02AA	Транексамовая кислота	0,05	750 мг	2250
B02BD	Эптаког альфа {активированный}	0,01	2,4 мг	12
B02BD	Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации {протромбиновый комплекс}	0,01	500 МЕ	1000
B02BX	Этамзилат	0,05	750 мг	12000
B01AX	Фондапаринукс натрия	0,010	2,5 мг	40

Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. В каждом конкретном случае доза препарата должна быть рассчитана пациенту индивидуально. Эквивалентная курсовая доза – рассчитана как доза при средней продолжительности терапии 16 дней.

4.3 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

4.3.1 НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ТРОМБОЗ

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

В стабильном состоянии такие пациенты должны являться на амбулаторный

прием не реже 2 раз в год. При этом решение о необходимости госпитализации пациентов принимается в каждом случае индивидуально. Далее мы представляем минимальный объем обследования пациента, перенесшего венозный тромбоз, вне зависимости от данных обследования на тромбофилию в стабильном состоянии с низким риском повторных эпизодов:

- клинический осмотр не менее 2 раз в год;
- клинический анализ крови не менее 2 раз в год;
- биохимия крови с определением липидного профиля не менее 2 раз в год;
- расширенная коагулограмма крови (скрининговые тесты, определение активности факторов 8 и 9 свертывания, фактора Виллебранда, протеинов C, S, антитела, волчаночного антикоагулянта) не менее 1 раза в год;
- определение уровня гомоцистеина и липопротеина (а) не менее 1 раза в год;
- определение маркеров антифосфолипидного синдрома не менее 1 раза в год;
- определение концентрации D-димеров и фибриногена крови не менее 2 раз в год.

Повторение генетического обследования в большинстве случаев не показано.

При наличии маркеров тромбофилии, а также высоком риске повторных эпизодов объем необходимого амбулаторного и стационарного обследования устанавливается индивидуально.

Необходимость привлечения других специалистов и исследований будет зависеть от локализации тромба.

Проведение профилактической вакцинации у пациентов, перенесших

тромбоз. В настоящее время нет данных о влиянии профилактической вакцинации на риск развития тромбозов у детей. В случае выявления антифосфолипидных антител мы рекомендуем, чтобы данное решение принималось согласно рекомендациям ревматолога/иммунолога.

Занятия спортом и образ жизни. Занятия физической культурой и лечебной физкультурой улучшают трофику тканей, венозный отток и общее состояние пациентов, перенесших тромбоз. Дети, перенесшие венозный тромбоз, должны вести активный и здоровый образ жизни.

Тем не менее мы предлагаем воздержаться от занятий травмоопасными видами спорта, а также рекомендуем избегать ситуаций, связанных с перегреванием, переохлаждением, гипертермией и дегидратацией.

Перечень медицинских, услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 12.

Таблица 12. Медицинские услуги по уходу за пациентом с неосложненным течением

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
В01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1	1
В04.005.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гематолога	1	2
В04.007.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра	1	2
А04.10.002	Эхокардиография	0,1	1
А04.12.002.002	Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей	0,6	1
А04.12.002.003	Ультразвуковая доплерография вен верхних конечностей	0,3	1
А04.12.005	Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) верхних конечностей	0,4	1
А04.12.006	Дуплексное сканирование	0,4	1

	сосудов (артерий и вен) нижних конечностей		
A04.12.007	Ультразвуковая доплерография сосудов глаза	0,01	1
A04.12.008	Дуплексное сканирование сосудов мошонки и полового члена	0,001	1
A04.12.009	Дуплексное сканирование сосудов челюстно-лицевой области	0,001	1
A04.12.011	Дуплексное сканирование сосудов поджелудочной железы	0,001	1
A04.12.012	Дуплексное сканирование сосудов печени	0,1	1
A04.12.014	Дуплексное сканирование сосудов гепатобиллиарной зоны	0,2	1
A04.12.017	Дуплексное сканирование сосудов щитовидной железы	0,001	1
A04.12.018	Дуплексное сканирование транскраниальное артерий и вен	0,05	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	0,2	1
A04.14.002	Ультразвуковое исследование желчного пузыря	0,1	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,2	1
A04.22.001	Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез	0,05	1
A04.28.002.001	Ультразвуковое исследование почек	0,1	1
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1,0	2
A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	0,05	1
A08.30.008.007	Молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в пятом факторе свертывания)	0,7	1 При отсутствии обследования ранее
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	0,05	1

A09.05.009	Определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови	0,05	1
A09.05.024	Исследование уровня общих липидов в крови	0,5	1
A09.05.025	Исследование уровня триглицеридов в крови.	0,5	1
A09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови	0,5	1
A09.05.027	Исследование уровня липопротеинов в крови	1	1
A09.05.028	Исследование уровня липопротеинов низкой плотности	0,5	1
A09.05.029	Исследование уровня фосфолипидов в крови	0,5	1
A09.05.047	Исследование уровня антитромбина III в крови	1	2
A09.05.048	Исследование уровня плазминогена в крови	0,7	1
A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	0,05	1
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	1	1
A09.05.051	Исследование уровня продуктов паракоагуляции в крови	0,1	2
A09.05.052	Исследование уровня гепарина в крови	0,8	2
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	0,1	1
A09.05.125	Исследование уровня протеина С в крови	0,05	2
A09.05.126	Исследование протеина S в крови	0,05	2
A09.05.182	Исследование уровня прекалликреина в крови	0,001	1
A09.05.183	Исследование уровня высокомолекулярного кининогена в крови	0,001	1
A09.05.184	Определение активности фактора XII в сыворотке крови	0,05	1
A09.05.185	Определение активности фактора XI в сыворотке крови	0,1	1
A09.05.186	Определение активности	0,05	1

	фактора X в сыворотке крови		
A09.05.187	Определение активности фактора IX в сыворотке крови	0,1	1
A09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови	0,1	1
A09.05.189	Определение активности фактора VII в сыворотке крови	0,05	1
A09.05.190	Определение активности фактора V в сыворотке крови	0,05	1
A09.05.214	Исследование уровня гомоцистеина в крови	0,1	1
A09.05.220	Исследование уровня антигена фактора Виллебранда	0,1	3
A09.20.003	Определение Д-димера	1	2
A09.20.004	Анализ крови на тромбофилические мутации	0,	1 При отсутствии обследования ранее
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,05	1 При отсутствии обследования ранее
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,05	1 При отсутствии обследования ранее
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	0,05	1 При отсутствии обследования ранее
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	0,1	1
A12.05.016	Исследование свойств сгустка крови	0,05	1
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	0,1	1
A12.05.018	Исследование фибринолитической активности крови	0,2	1
A12.05.035	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	0,05	1
A12.05.035.001	Определение фактора Виллебранда в тромбоцитах	0,001	1
A12.05.035.002	Анализ мультимеров фактора Виллебранда в плазме крови	0,001	1
A12.05.035.003	Коллагенсвязывающий тест	0,001	2

A12.05.035.004	Специфический тест способности фактора Виллебранда связывать фактор VIII крови	0,001	1
A12.05.040	Определение резистентности к активированному протеину С	0,05	1
A12.05.041	Определение полиморфизма G20210A протромбина	0,7	1 При отсутствии обследования ранее
A12.05.042	Определение полиморфизма C677T метилентетрагидрофолат-редуктазы	0,7	1 При отсутствии обследования ранее
A12.05.043	Тест с ядом змеи Рассела или Тайпана	0,7	2
A12.05.044	Определение активности фактора XIII в плазме крови	0,01	1
A12.05.045	Исследование уровня 2-антиплазмина в крови	0,01	1
A12.05.046	Исследование уровня ингибитора активаторов плазминогена (ИАП) в крови	0,01	1
A12.05.047	Исследование уровня бета-тромбоглобулина в крови	0,01	1
A12.05.051	Определение активности антигена тканевого активатора плазминогена в крови	0,01	1
A12.05.054	Исследование адгезии тромбоцитов	0,05	1
A12.06.010	Исследование антител к антигенам ядра клетки и ДНК	0,1	1
A12.06.014	Определение иммунных ингибиторов к факторам свертывания	0,001	1
A12.06.029	Исследование антител к кардиолипину в крови	0,7	2
A12.06.030	Исследование антител к фосфолипидам в крови	0,7	2
V01.010.001	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный	0,1	1
V01.010.002	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга повторный	0,3	1
V01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,1	1

V01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,7	1
V01.024.002	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторный	0,05	1
V01.025.001	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный	0,05	1
V01.025.002	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный	0,5	1
V01.028.002	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	0,05	1
V01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,5	1
V01.031.002	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра повторный	1,0	2
V01.040.001	Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный	0,1	3
V01.040.002	Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога повторный	0,3	1
V01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда первичный	0,1	1
V01.050.002	Прием (осмотр, консультация) врача – травматолога-ортопеда повторный	0,3	1
V03.005.003	Исследование сосудисто-тромбоцитарного первичного гемостаза	0,05	1
V03.005.004	Исследование коагуляционного гемостаза	0,7	1
V03.005.005	Исследование плазминовой (фибринолитической) системы	0,5	1
V03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	2
V03.005.007	Лабораторный контроль за терапией лекарственными препаратами (прямыми антикоагулянтами)	0,05	3
V03.005.008	Лабораторный контроль за терапией лекарственными препаратами (непрямыми антикоагулянтами)	0,6	3
V03.005.009	Исследование крови для диагностики врожденного дефицита факторов	0,05	1

	свертывания		
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	2
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	2
V03.016.005	Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический	1	2
V03.040.001	Комплекс исследований для диагностики системной красной волчанки	0,1	1
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,02	1
A03.18.001	Толстокишечная эндоскопия	0,02	1
A03.19.002	Ректороманоскопия	0,02	1

кратность выполнения медицинских услуг указана с учетом необходимости длительного лечения пациента из расчета на 6 мес.

4.4 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Основная часть мероприятий проводится амбулаторно под контролем педиатра и врача-гематолога.

4.5 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Пациенты с тромбозом не нуждаются в специальных диетических назначениях кроме случаев тромбоза воротной вены с формированием синдрома Бадда-Киари и гипергомоцистеинемии. Теоретически возможно применение специализированной диеты при тромбозе вен кишечника.

4.6 Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента

Основной перечень

Низкомолекулярный гепарин (уровень доказательности B)

Нефракционированный гепарин (уровень доказательности B)

Антагонисты витамина К (уровень доказательности В)

Урокиназа (уровень доказательности С)

Тканевой активатор плазминогена (уровень доказательности С)

Дополнительный перечень

Основным осложнением антитромботической терапии является кровотечения, поэтому ведущими препаратами из дополнительного перечня являются препараты с антигеморрагическим эффектом. В случае дефицита естественных антикоагулянтов рекомендовано введение концентратов антитромбина или протеина С человеческого. При дефиците протеина S возможно введение СЗП.

Большинство других препаратов будет применяться в зависимости от локализации тромбоза.

Код АТХ	Препарат	Уровень доказательности
00000	Эритромаасса с удаленным лейкоцитомбоцитарным слоем	С
00000	Отмытые эритроциты	С
00000	Свежезамороженная плазма аферезная карантинизированная	С
00000	Тромбоконцентрат аферезный	С
00000	Тромбоконцентрат вирусинактивированный аферезный	С
В01АА	Аценокумарол	С
В01АА	Варфарин	В
В01АВ	Гепарин натрия	В
В01АВ	Эноксапарин натрия	В
В01АВ	Антитромбин III	С
В01АВ	Далтепарин натрия	В
В01АD	Протеин С человеческий	С
В01АD	Алтеплаза	С
В01АD	Урокиназа	С
В02АА	Аминокапроновая кислота	С
В02АА	Транексамовая кислота	С
В02BД	Эптаког альфа {активированный}	С

B02BD	Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации {протромбиновый комплекс}	C
B02BX	Этамзилат	C
B01AX	Фондапаринукс натрия	C

4.7 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации при данной модели пациента

При неосложненном нерицидивизирующем течении венозного тромбоза, при котором не было угрозы жизни пациенту или критической ишемии органа/ткани, тромбозе с полной реканализацией у пациента без тромбофилии ограничений нет. Во всех остальных случаях вопрос о режиме труда, отдыха, лечения и реабилитации пациента будет решаться в зависимости от локализации, тяжести тромбоза и наличия стойкого нарушения функции у пациента.

4.8 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола лечения и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент (опекун пациента) дает в письменном виде.

Пациенту (опекуну) должны быть разъяснены необходимость и возможные осложнения антитромботической и трансфузионной терапии компонентами крови. Также необходимо разъяснить пациенту показания для выполнения операции тромбэктомии и процедуры тромболизиса. Пациент должен быть предупрежден о возможных осложнениях, в том числе потенциально летальных, связанных с применением антитромботических средств и течением основного заболевания (тромбоза).

5 Графическое и схематическое представления протокола лечения

Не предусмотрено

6 Мониторинг протокола

6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола

Мониторинг проводится в медицинских организациях, оказывающих амбулаторную и стационарную помощь гематологическим больным.

Учреждение, ответственное за мониторинг настоящего протокола, назначают в установленном порядке.

Мониторинг протокола включает в себя:

- сбор информации о появлении пациентов, соответствующих данной модели в лечебно-профилактических учреждениях всех уровней;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Федеральный орган исполнительной власти.

Исходными материалами при мониторинге являются:

- медицинская документация — карты пациента (приложение В);
- тарифы на медицинские услуги;
- цены на лекарственные препараты.

При необходимости при мониторинге стандарта могут быть использованы и иные медицинские и немедицинские документы.

Карты пациента (приложение В) заполняются в медицинских учреждениях, определенных перечнем по оказанию медицинских услуг пациентам с орфанными заболеваниями, ежегодно и передаются в учреждение, ответственное за мониторинг, не позднее, чем через 2 недели после окончания указанного срока.

В анализ включаются все карты.

В показатели, анализируемые в процессе мониторинга, входят, критерии включения и исключения из протокола, перечень медицинских услуг, перечень лекарственных средств, исходы заболевания, затраты на выполнение медицинской помощи по протоколу и др.

6.2 Принципы рандомизации

В настоящем протоколе рандомизация (медицинских учреждений, пациентов и т.д.) не предусмотрена.

6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений

Информацию о побочных эффектах лекарственных средств, возникших в процессе ведения больных, регистрируют в карте пациента (приложение В) и передают в соответствии с установленным порядком.

6.4 Промежуточная сценка и внесение изменений в протокол

Оценка выполнения стандарта проводится один раз в год по результатам анализа сведений, полученных при мониторинговании. Внесение изменений в протокол проводится в случае получения информации при получении убедительных данных о необходимости изменений требований протокола обязательного уровня.

6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга

Пациент считается включенным в мониторингование при установлении диагноза венозного тромбоза или тромбофилии. Исключение из мониторингования проводится в случае смерти пациента с обязательным указанием причин смерти. В этом случае карта направляется в организацию, ответственную за мониторингование, с отметкой об исключении пациента из протокола с указанием причины смерти.

6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола

Оценка качества жизни пациента при выполнении настоящего протокола не предусмотрена.

6.7 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращения действия требований протокола

Протокол не перестает действовать при появлении признаков другого заболевания, являющегося осложнением проводимой терапии. При развитии другого заболевания медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями соответствующего протокола ведения больных.

6.8 Возможные исходы заболеваний для данной модели пациента

Возможные исходы НС и их характеристика представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Возможные исходы венозного тромбоза и их характеристика

Наименование исхода заболевания	Частота развития исхода заболевания	Критерии и признаки исхода заболевания при данной модели пациента	Ориентировочное время достижения исхода заболевания	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи при данном исходе заболевания
Полный лизис тромба, отсутствие посттромботического синдрома	65%	Полная нормализация показателей кровотока, отсутствие клинических и лабораторных признаков	1-6 мес	Пациент наблюдается педиатром и гематологом по месту жительства

		венозного стаза		
Посттромботический синдром с субкомпенсацией	20%	Хроническая венозная недостаточность	1 – 3 года	Пациент наблюдается педиатром и гематологом районной поликлиники, при необходимости привлекая узких специалистов и сосудистого хирурга
Посттромботический синдром с декомпенсацией	10%	Прогрессирующая венозная недостаточность . выраженный посттромботический синдром	1 мес-3 года	Диспансерное наблюдение педиатра, гематолога и сосудистого хирурга по месту жительства, профилактика развития прогрессии венозной недостаточности.
Летальный исход	1-3%	Смерть вследствие остро	-	

		развившейся некупируемой ишемии тканей/внутренн их органов		
Рецидивирую щее течение	3-5%	Повторные тромбозы	с начала заболевани я и неогранич енно	Диспансерное наблюдение педиатра , гематолога и других специалистов по месту жительства, агрессивная профилактика рецидивов

6.9 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества

Расчет затрат на выполнение минимального объема медицинской помощи по протоколу проводят по формуле, утвержденной в установленном порядке. При оценке затрат учитываются все медицинские услуги, лекарственные средства, назначенные пациенту.

При включении в план оказания медицинской помощи услуг и лекарственных средств дополнительного ассортимента они включаются в рассчитываемую общую стоимость выполнения протокола.

6.9 Сравнение результатов

При мониторинговании стандарта ежегодно проводится сравнение результатов выполнения требований протокола.

6.10 Порядок формирования отчета

В ежегодный отчет о результатах мониторингования включаются количественные результаты, полученные при разработке медицинских карт, и их качественный анализ, выводы, предложения по улучшению качества оказания медицинской помощи.

Отчет представляет в организацию, ответственную за мониторингование настоящего протокола.

Результаты отчета могут быть опубликованы в открытой печати

Приложение А

(справочное)

Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

Унифицированная шкала оценки включает в себя:

- уровень убедительности доказательства А — доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения;
- уровень убедительности доказательства В — относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;
- уровень убедительности доказательства С — достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств;
- уровень убедительности доказательства D — достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения да иного лекарственного средства в конкретной ситуации;
- уровень убедительности доказательства Е — веские отрицательные доказательства: есть достаточно убедительные доказательства для того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

Приложение В
Форма карты пациента

Наименование Медицинской организации

Наименование отделения

История болезни № _____

(при переводе указать — из _____ в _____)

Фамилия, инициалы пациента

Дата рождения _____ Пол Муж Жен

Возраст начала клинических проявлений

Госпитализация: экстренная, плановая (подчеркнуть)

Направлен _____

Диагноз (указывается полностью).

основной

осложнение основного

сопутствующий

Модель пациента

ДАННЫЕ ОСМОТРА

Физическое развитие:

масса тела _____ кг; рост _____ см

ОБСЛЕДОВАНИЕ

при постановке диагноза

Код услуги	Наименование услуги	Дата	Результат
В01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный		Локализация тромбоза Метод визуализации Характеристика тромбоза Семейный анамнез
А01.05.003	Пальпация при заболеваниях системы крови		Указать особенности клинической картины
В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый		
А09.05.009	Определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови		
А09.05.024	Исследование уровня общих липидов в крови		
А09.05.025	Исследование уровня триглицеридов в крови.		
А09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови		
А09.05.027	Исследование уровня липопротеинов в крови		
А09.05.125	Исследование уровня протеина С в крови		
А09.05.126	Исследование протеина S в крови		
А09.05.187	Определение активности фактора IX в сыворотке крови		
А09.05.188	Определение активности фактора VIII в сыворотке крови		
А09.05.214	Исследование уровня гомоцистеина в крови		
А09.05.220	Исследование уровня антигена фактора Виллебранда		
А12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов		
А12.05.018	Исследование фибринолитической		

	активности крови		
A12.05.035	Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови		
A12.05.040	Определение резистентности к активированному протеину С		
A08.30.008.007	Молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в пятом факторе свертывания)		
A12.05.041	Определение полиморфизма G20210A протромбина		
A12.05.042	Определение полиморфизма C677T метилентетрагидрофолат-редуктазы		
A12.06.029	Исследование антител к кардиолипину в крови		
A12.06.030	Исследование антител к фосфолипидам в крови		
V03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)		
A09.20.003	Определение Д-димера		

Факторы риска приведшие к тромбозу, перечислить:

Назначенная терапия

Препарат

Разовая доза

Путь введения

Режим введения

В случае, если данный эпизод повторный,

Дата первого эпизода

Локализация

Проведенная терапия

Комментарии

В случае достижения одного из ниже перечисленного указать дату:

Исход	Дата наступления	Примечание
Полный лизис тромба, отсутствие посттромботического синдрома		при последующем наблюдении указать сохраняется или нет, дату внесения записи
Посттромботический синдром с субкомпенсацией		при последующем наблюдении указать сохраняется или нет, дату внесения записи
Посттромботический синдром с декомпенсацией		при последующем наблюдении указать сохраняется или нет, дату внесения записи
Летальный исход		указать причину смерти
Рецидивирующее течение		указать дату развития

ЗАПОЛНЯЕТСЯ ЭКСПЕРТОМ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПРИ МОНИТОРИРОВАНИИ	Полнота выполнения обязательного перечня услуг	да	нет	Примечание
	Выполнение сроков выполнения услуг	да	нет	
	Полнота выполнения обязательного перечня лекарственного ассортимента	да	нет	
	Адекватность выбора терапии	да	нет	
	Комментарии:			
_____		_____		
—		_____		

	(дата)	_____ (ПОДПИСЬ) _____
--	--------	---------------------------------

Библиография

1. Chalmers E., Ganesen V., Liesner R. et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children // Br. J. Haematol. — 2011. — Vol. 154, N 2. — P. 196–207.
 2. Baglin T., Gray E., Greaves M. et al. British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia // Br. J. Haematol. — 2010 Apr. — Vol. 149, N 2. — P. 209–220.
 3. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. et al. American College of Chest Physicians. 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 Feb. — Vol. 141, N 2. — Suppl. — P. e737S–801S.
 4. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской.// Москва. Издательская группа « ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656 .
-