

# Venoosne tromboos lastel: kirjanduse ülevaade ja andmed Tallinna lastehaiglast

Katrin Köbas<sup>1</sup>

Juhendaja: Mari Laan<sup>2</sup>

Kriitilises seisundis ja krooniliste haigustega laste ravivõimaluste paranemise tulemusel diagnoositakse venoosset tromboosi lapse- ja noorukieas üha sagedamini. Artiklis on antud ülevaade lapsea venoosse trombemboolia (VTE) (v.a sinovenoosne tromboos) epidemioloogiast, riskiteguritest, kliinilisest pildist, diagnoosimisest ja ravist ning Tallinna Lastehaiglas diagnoositud süvaveenitromboosi juhtudest.

Venoosne tromboos lapseas tekib mingi haiguse või mitme soodustava teguri toimetel. Riskitegurid on enamasti tuvastatavad, olles pärilikud, omandatud või seotud kindlate haigusseisundite ja nende raviga. VTE kliiniline pilt sõltub trombi lokalisatsioonist. Lastel kasutatakse süvaveenitromboosi (SVT) diagnoosimiseks sageli ultraheliuuringut, vajaduse korral täpsema meetodina ka magnetresonantsvenograafiat (MRV). Ravi planeerimisel tuleb arvestada mitmeid laste eripärasid.

Tallinna Lastehaigla 10 aasta andmete analüüs näitab, et venoosse tromboosi käsitlus ühtib haiglas nii diagnostika kui ka ravi poolest suuresti kirjanduses soovitatuga.

Venoosse trombemboolia (VTE) all mõistetakse klassikaliselt jäsemete süvaveenide tromboosi ja/või kopsuarteri trombembooliat (KATE), aga ka n-ö atüüpilise lokalisatsiooniga tromboosi (nt intraabdominaalne või sinovenoosne tromboos).

VTEd esineb lapseas küll harva, kuid selle sagedus siiski suureneb. Haigusjuhtude sagenemise põhjuseid on mitu: ühest küljest kriitilises seisundis ja krooniliste haigustega laste ravivõimaluste paranemine, teisest küljest aga suurenenud teadlikkus venoosse tromboosi esinemisest ja selle diagnoosimisvõimaluste paranemine.

Olenevalt asukohast võib süvaveenitromboos (SVT) põhjustada ägedas faasis elundikahjustuse või KATE ning pikemas perspektiivis ka kroonilise venoosse puudulikkuse ja posttrombootilise sündroomi (PTS).

Suurimaks probleemiks VTE käsitlemisel pediaatrias on lastel tehtud uurimustööde vähesus. Raviotsused tehakse sageli täiskasvanute uuringute alusel või arsti enda kliinilisele kogemusele tuginedes. Siinkohal on aga oluline meeles pidada, et laste organism on pidevas arengus ning nende hemostaatiline süsteem erineb paljuski täiskasvanute omast.

Käesolev artikkel on esimene eestikeelne ülevaade lapse- ja noorukiea venoosset tromboosist. Artiklis ei ole puudutatud sinovenoosset tromboosi, mille kohta on Eesti Arstis juba varem ülevaade ilmunud (1).

## EPIDEMIOLOOGIA

VTE esinemissagedus lapse- ja noorukieas on oluliselt väiksem kui täiskasvanueas. Siiski on erinevad uuringud kinnitanud VTE esinemissageduse suurenemist lastel ja seda eriti kõrgema etapi haiglates (2–4).

Suur osa epidemioloogilistest andmetest pärinevad Kanada, Saksamaa ja Hollandi registritest (5–7). Kui 20 aastat tagasi oli lapsea VTE esinemissagedus üldpopulatsioonis hinnanguliselt 0,07 / 10 000 ja hospitaliseeritud laste hulgas 5,3 / 10 000, siis viimastel aastakümnetel on täheldatud esinemissageduse kolme- kuni kümnekordset kasvu (5, 8). USAs korraldatud retrospektiivne uuring on näidanud VTE esinemissageduseks koguni 34–58 juhtu 10 000 hospitaliseeritud lapse kohta, viidates trombembooliale kui epideemiale kõrgema etapi haiglates (2).

Põhjused, miks lapseas esineb VTE-d harvemini kui täiskasvanueas, ei ole päriselt

Eesti Arst 2018; 97(9):493–501

Saabunud toimetusse: 31.03.2018  
Avaldamiseks vastu võetud: 02.07.2018  
Avaldatud internetis: 27.10.2018

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkond, <sup>2</sup> Tallinna Lastehaigla

Kirjavahetajaautor: Katrin Köbas  
katrin.koebas@gmail.com

Võtmesõnad: venoosne trombemboolia, lapsea tromboos, süvaveenitromboos, pediaatria

Eesti Arstiteadus-üliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artikliskonkursil „Minu esimene publikatsioon” tunnustatud artikkel.

selged. Arvatakse, et oma roll võib olla nii kahjustamata veresoonte endoteelil kui ka näiteks trombiini moodustamise väiksemal võimel füsioloogilistel põhjustel (9).

Lapseea VTE esinemist iseloomustab kahelainelisus: suurim risk tromboosi tekkeks on perinataal-neonataalperioodis ning puberteedieas (8). Imikueale on iseloomulik kiiresti arenev hemostaatiline süsteem, kus pro- ja antikoagulantide sisaldus on täiskasvanutega võrreldes väiksem (10). Kuigi hemostaatiline süsteem püsib üldiselt tasakaalus, kaldumata tromboosile või veritsusele, võivad eri mõjurid, näiteks põletik või häired vedelikubilansis, seda tasakaalu kergesti häirida, viies trombi tekkeni (11). Haigestumise suurenemist teismeeas selgitatakse ühest küljest uute riskitegurite lisandumisega, teisest küljest aga organismi ealiste muutustega, mille tõttu noorukid kaotavad lapseeale iseloomulikud kaitsvad tegurid hemostaatilises süsteemis (12).

## RISKITEGURID

Arvatakse, et üle 80% kõigist lapseea VTE juhtudest on tekkinud mingi raske haiguse või mitme soodustava teguri foonil (5). Idiopaatilist tromboosi esineb lastel harvem kui täiskasvanutel (12). Riskitegurid, mis soodustavad tromboosi teket, võivad olla pärilikud, omandatud või seotud konkreetsete haigusseisundite ja nende raviga (vt tabel 1). Võimalike riskitegurite tuvastamine on oluline nii ravi planeerimiseks kui ka tromboosi kordumise riski hindamiseks (13).

Tsentraalveenikateetrit (TVK) peetakse olulisimaks omandatud riskiteguriks VTE tekkimisel. Sõltuvalt kateetri tüübist, uuritavast populatsioonist ja kasutatud diagnostilistest meetoditest on kateetertromboosi esinemissagedus 2,6–34% (14). Kateetertromboosi teket peri- ja neonataalperioodis soodustavad omakorda nii väike sünnikaal, enneaegsus, nabaveenikateetri vale paigutus kui ka viimase kasutamine vereproduktide ülekandmiseks (11).

Omandatud riskitegurite hulka kuuluvad veel näiteks traumad, immobilisatsioon ja infektsioonid. Neonataalperioodis suurendavad VTE riski tõenäoliselt ka mitmed emapoolsed tegurid nagu erakorraline keisrilõige ja preeklampsia (11). Noorukitel seostatakse VTE esinemissageduse tõusu suukaudsete rasestumisvastaste vahendite

kasutamisega, ülekaalulisuse ja suitsetamisega (15).

Ravi intensiivraviosakonnas ning pikaajalist haiglas viibimist seostatakse samuti VTE tekke suurenenud riskiga. Tõenäoliselt peegeldavad mõlemad ühest küljest põhihaiguse raskust, teisest küljest aga vajadust spetsiifiliste ravimeetodite järele nagu TVK ja mehaaniline ventilatsioon, mis omakorda suurendavad otseselt VTE riski (16).

Antifosfolipiidsündroom (APS) on omandatud autoimmuunhaigus, mis soodustab samuti vere hüperkoagulatsiooni. Kliiniliselt väljendub see korduvate venoosete või arteriaalsete tromboosidena, fertiilses eas naistel ka korduv raseduse katkemises. Iseloomulik on fosfolipiidivastaste antikehade sisalduse suurenemine veres. Kuigi APS kaasneb sageli mõne teise autoimmuunhaigusega, on juhuleiuna täheldatud antifosfolipiid-antikehade sisalduse suurenemist ka muidu tervetel lastel korduvate viirusinfektsioonide foonil. Sellisel juhul peetakse leidu kliiniliselt ebaoluliseks ning trombemboolia riski see ei suurenda (9).

Teistest kroonilistest haigustest peetakse venoosse tromboosi teket soodustavateks eelkõige kaasasündinud südamerikkeid ja kasvaja (14). Kasvajapuhuse tromboosi teke on paljupõhjuseline – oma roll on nii halvaloomulisel protsessil endal, kasutatavatel ravimitel (glükokortikosteroidid, asparginaas), nende kõrvaltoimetel (infektsioonid ja dehüdratsioon) kui ka muutustel hemostaatilise süsteemi tasakaalus (9, 14). Ka erinevad anatoomilised iseärasused võivad põhjustada venostaasi. Näiteks tekib May-Thurneri sündroomi korral vasaku ühisniudeveeni obstruktsioon ja venoosse voolu takistus kohas, kus veen ristub parema ühisniudearteriga (17). Pageti-Schroetteri sündroomi korral põhjustab aga venoosse voolu takistus kostoklavikulaarnurgas nn pingutustromboosi (18).

On olemas ka rühm pärilikke tegureid, mis põhjustavad eluaegse soodumuse hüperkoagulatsiooniks – s.o pärilik trombofiilia. Siia kuuluvad protrombiini geeni 20210GA mutatsioon, Leideni V faktori geeni mutatsioon, MTHFR geeni mutatsioonid, mis tingivad hüperhomotsüsteineemia, antitrombiini defitsiidi ning S- ja C-proteiini defitsiidi (10, 19). Võimalikule pärilikule taustale viitavad ka tromboosijuhud lähisugulastel noores eas ning raseduse katkemised naissoost sugulastel.

**Tabel 1.** Venosse tromboosi riskitegurid lastel

Pärilikud	Haigustega seotud
Antitrombiini defitsiit	Trauma
Proteiin C defitsiit	Immobilisatsioon
Proteiin S defitsiit	Infektsioon (sepsis, osteomüeliit, tselluliit)
Leideni V faktori mutatsioon	Nefrootiline sündroom
Protrombiini geeni 20210A mutatsioon	Dehüdratatsioon/polütsüteemia
Homotsüsteinuuria	Kasvajad
Düsfiibrinogeneemia	Antifosfolipiidsündroom
VIII faktori suurenenud sisaldus	Kaasasündinud südamerikked
Venoosne trombemboolia perekonna anamneesis	May-Thurneri sündroom
	Pageti-Schroetteri sündroom
	Alumise õõnesveeni atreesia
	Põletikuline soolehaigus
	Paroksüsmaalne nokturnaalne hemoglobiinuuria
	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur
	Enneaegsus
	Perinataalne asfüksia
Omandatud	Raviga seotud
Rasvumus	Tsentraal- või nabaveenikateeter
Rasedus	Operatsioon
Suitsetamine	Ravimid (östrogeeni sisaldavad kontratseptiivid, L-asparginaas, hepariin, kortikosteroidid)
	Ravi intensiivraviosakonnas, pikaajaline haiglaravi
	Täielik parenteraalne toitmine

## KLIIINILINE PILT

Süvaveenitromboosi sümptomid on põhjustatud venoosse voolu takistusest ja venoosset hüpertensioonist kindlas kehapiirkonnas ning VTE lokaliseerimise tõttu sümptomaatika.

Jäseme SVT põhjustab enamasti vastava jäseme turse ja valu, naha värvuse muutuse ning temperatuurierisuse. Erinevalt täiskasvanutest, kellel tekib sagedamini alajäseme SVT, esineb 30–50% lapsee jäsemetromboosi juhtudest hoopis ülajäsemetes, eeskätt seotult TVK kasutamisega (20). Samas võivad kateetertromboosi korral olla sümptomid tagasihoidlikud ja pigem kroonilist laadi – näiteks prominentsed kollateraalkaevendid näo, kaela ja rinnaku piirkonnas (9). Kateetertromboosi kujunemisele võib viidata kateetri düsfunktsioon, imikutel ka trombotsütopeenia (14).

Trombi liikumisel proksimaalsele võib tekkida paradoksaalne emboolia, kui embol läbib südame vaheseinas sulgumata jäänud

ovaalulgu, või kopsuarteri trombemboolia (KATE) (13). Üks olulisemaid KATE sümptomeid lastel on tahhüpnöe, samas esineb vanematel lastel sageli ka pleuriitilist valu (21, 22). KATEst annavad märku veel düspnöe, hüpoksia, köha, sh veriköha ja palavik. Ulatusliku emboolia korral võivad tekkida ka hüpotensioon ja südame parema poole puudulikkus, südame rütmihäired ja sünkoop (23). Kuna üldjuhul on laste kardiopulmonaalne reserv väga hea, võivad väiksema emboolia korral sümptomid olla tagasihoidlikud, meenutades pigem muid hingamisteede haigusi (23). Õige diagnoosi eelduseks on kahtlus venoosse tromboosi võimalikkuse suhtes.

*V. cava superior*'i tromboosile on iseloomulik rindkere ülaosa, kaela ja näo valu ja turse, samuti piirkondlik nahavärvuse muutus (14).

Abdominaalse SVT kliiniline pilt võib olla tagasihoidlik või mittespetsiifiline. Näiteks portaalkaevaitromboos, mis esineb

peamiselt neonataalperioodis ning on sageli seotud nabaveenikateetriga, võib muutuda sümptomaatiliseks alles aastaid pärast esialgset tromboseerumist. Kliiniliseks väljenduseks on siis portaalhüpertensioonist tingitud splenomegalia ja seedetrakti ülaosa veritsus (24). Neeruveeni tromboos tekib enamasti neonataalperioodis ning on kõige sagedasem kateetriga mitteseotud SVT imikutel (25, 26). Enamasti diagnoositakse see kolme esimese elupäeva jooksul. Kliiniliseks väljenduseks on erinevas raskusastmes neerufunktsioonihäire. Viindikul juhtudest esinevad sümptomid triaadina: makrohematuuria, trombotsütopeenia ja palpeeritav mass kõhus (11, 24).

## DIAGNOOSIMINE

Venoosse tromboosi diagnostikas kasutatakse nii laboratoorseid kui ka piltdiagnostilisi meetodeid. Viimase valik sõltub kehapiirkonnast, patsiendi vanusest ja seisundist.

Värvidopleruuring on eelistatumaid diagnostilisi meetodeid lastel, võimaldades nii jäsemete veenide, kõhukoopa elundite kui ka näiteks *v. jugularis'e* ja *v. subclavia* esialgset hindamist (8, 27). Trombi aitavad tuvastada otsene visualiseerimine, kompressioon ja voolu hindamine värvidopleruuringuga (14). Uuringu eelisteks on eelkõige selle hea kättesaadavus ja mitteinvasiivsus. Lisaks võimaldab see eristada ägedat ja kroonilist tromboosi (28). Ultraheliuuringu tõlgendamist võivad raskendada mõned laste eripärad, näiteks veresoone väike diameeter (29). Uuringu tundlikkust vähendavad ka tursed uuritavas kehapiirkonnas (30).

Vaagna ja rindkerepiirkonna VTE korral tuleks trombi täpsemaks visualiseerimiseks eelistada kontrastainega magnetresonantsvenograafiat (MRV) (27). Täiskasvanutel tehtud uuringud on näidanud MRV suurt tundlikkust ja spetsiifilisust, lisaks on uuringumeetod mitteinvasiivne ja sellel puudub kiirguskoormus (27). Küll aga võivad lapsed uuringu läbiviimiseks vajada anesteediat, mis on seotud kindlate riskidega (31).

Lastel tehakse KATE korral muude haiguste välistamiseks esmase uuringuna sageli kopsu röntgeniülesvõte. Kuni 88%-l võivad röntgenipildil visualiseeruda haiguslikud muutused, näiteks südame suuremine ja pleura efusioon, või klassikalised radioloogilised tunnused (Westermarki, Hamptoni küüru ja Fleischneri tunnused)

(23). Esmavalikuks KATE diagnoosimisel on kompuuterangiograafia (KTA) (23, 32). KTA eelisteks on selle hea kättesaadavus, lühike uuringuaeg, suur spetsiifilisus ja tundlikkus ning võimalus piltide 2D ja 3D rekonstruktsiooniks (33). Uuringu peamiseks miinusteks on isoniseeriv kiirgus ja vähene tundlikkus väikeste subsegmentaalsete embolite suhtes (34).

Ehhokardiograafiat saab kasutada nii südame parema koja, ülemise õõnesveeni proksimaalse osa kui ka alumise õõnesveeni visualiseerimiseks (13). KATE-le viitavad ehhokardiograafial pulmonaalhüpertensioon ja südame parema poole puudulikkus (23).

Laboratoorseid teste, mis aitavad VTEd diagnoosida, napib. Täpsustavad uuringud on vajalikud nii hemostaatilise süsteemi hindamiseks kui ka võimalike süsteemsete haiguste välistamiseks (27). D-dimeeride olemasolu veres viitab fibrinolüüsi käivitumisele. Kuigi D-dimeeride sisaldus ei ole spetsiifiline ainult tromboosile, on leitud, et sellel on täiskasvanute populatsioonis tugev negatiivne ennustav väärtus. Lastel seevastu jääb nii veenitromboosi kui ka KATE korral D-dimeeride sisaldus sageli referentspiiresse ja seega ei välista normaalne D-dimeeride tase lapsel SVT/KATE võimalust (9, 13).

Trombofiiliauuringute tegemisel peab arvestama, et nende tulemused ei mõjuta esialgset VTE ravi (27). Üksikud nihked hemostaatilise süsteemi komponentides ei pruugi olla ka kuigi informatiivsed, kuivõrd tromboosi teke sõltub pärilike ja omandatud tegurite koostoimetest. Samuti ei ole tromboosi ägedas faasis mitmete uuringute tulemused usaldusväärsed – näiteks antitrombiini ning C- ja S-proteiini sisaldus võib olla väike tulevalt nende aktiivsest ärakasutamisest (13). Praegu puudub konsensus, kas geneetiliste riskitegurite kindlakstegemine esmase tromboosi korral on näidustatud. Olemasolevate juhiste kohaselt ei mõjuta päriliku trombofiilia tuvastamine antitrombootilist ravi haiguse ägedas faasis. Teisalt võimaldavad geenitestid hinnata tromboosi tekkeriski asümptomaatilistel sugulastel (19).

## RAVI

Antikoagulantravi eesmärgid lastel ja täiskasvanutel on samad: a) trombimassi formeerumise pidurdamine; b) tromboosiboolia ennetamine; c) tromboosi kordumise ennetamine (35). Samas tuleb antikoagu-

lantravi planeerimisel võtta arvesse ka laste eripärasid (36):

- Lastel on mitmete diagnostiliste uurin-gute tegemine võimalik vaid üldanestee-sias, mis võib vähendada arstide kindlust raviotsuste tegemisel.
- Laste ja noorukite hemostaatiline süsteem on pidevas arenemises ning antitrombootiliste ravimite jaotumine, seostumine ja elimineerumine sõltuvad lapse vanusest.
- Teatud juhtudel võivad ravi planeerimisel olla määravaks piiratud vaskulaarsed juurdepääsuteed või spetsiaalselt lastele mõeldud ravimvormide puudumine (näiteks ei ole K-vitamiini antagonistidel vedelaid ravimvorme).
- Iseärasused dieedis muudavad K-vita-miini antagonistide kasutamise imikueas eriti keeruliseks, kuna rinnapiimas on K-vitamiini sisaldus väike, samas kui piimasegudes ja parenteraalsetes toite-lahustes on see üldjuhul suur.
- Ravisoostumus on lapseas varieeruv, alustades väikelastest, kes ei pruugi ravi vajalikkust mõista, lõpetades nooruki-tega, kes küll mõistavad seda, kuid ei soovi emotsionaalselt alati koostööd teha. Lisaks on hulk lapsi, kellel vanemlik hoolitsus puudub ja see mõjutab ravi.

Vaatlusuuringutele tuginevates raviju-hendites (27, 36) on soovitatud esmase VTE korral ravi alustada fraktsioneerimata või madalmolekulaarse hepariiniga. Juhul kui tromboosi teket provotseerinud tegurid on elimineeritud, peaks antitrombootilise ravi kestus olema kolm kuud – seda ka korduva tromboosi korral. Kui riskitegur on potentsiaalselt pöörduv, kuid ei ole veel elimineeritud (nt käigusolev ravi aspar-ginaasiga), peaks antitrombootiline ravi kestma, kuni vastav tegur kaob. Idiopaatilise VTE korral soovitatakse antikoagulantravi kestuseks 6–12 kuud; korduva idiopaatilise trombemboolia korral aga eluaegset anti-koagulantravi K-vitamiini antagonistidega.

Fraktsioneerimata hepariin (UFH) avaldab inhibeerivat toimet eelkõige trombiinile (13). Selle eelisteks on lühike poolväärtusaeg ning antidoodi (protamiin) olemasolu, puudusteks aga vajadus veenitee ning sagedase jälgimise järele (8). Oluline on meeles pidada, et vastündinutel on füsioloogiliselt madalam antitrombiini tase, mistõttu vajavad nad suuremaid hepariini annuseid (13). Peale selle on imikueas ka

aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (APTT) pikem ja seega tuleks UFH kasuta-mise korral määrata ravi jälgimisel peale APTT ka anti-Xa aktiivsus (13, 37).

Madalmolekulaarne hepariin (LMWH) toimib eelkõige Xa faktorile. Enoksapa-riinil, mis on kõige sagedamini kasutatav LMWH lastel, on pikem poolväärtusaeg kui fraktsioneerimata hepariinil ning paremini ennustatav doosist sõltuv toime (13). Terapeutilise sisalduse saavutamisel soovitatakse perioodilist anti-Xa aktiivsuse mõõtmist – seda eriti imikueas kiire kasvu perioodis, mil ravimi annused sõltuvad muutuvast kehakaalust.

K-vitamiini antagonistid, mille peami-seks esindajaks on varfariin, pärsvivad II, VII, IX ja X faktori sünteesi maksas (14). Varfariini kasutamine vastündi-nutel ja imikutel on keeruline, kuna neil on a) füsioloogiliselt väiksem K-vitamiini sõltuvate hüübimisfaktorite sisaldus; b) K-vitamiini saamine toiduga varieeruv. Peale selle puuduvad varfariinil vedelad ravimvormid. Probleemseks võib osutada ka ravi jälgimine, kuivõrd sage veenivere võtmine protrombiini aja (PT/INR) määramiseks ei ole alati võimalik. Laboriväliste INR-testide kasutuselevõtt näib praegu paljulubav (38).

Trombolüütiline ravi koe plasminogeeni aktivaatoriga on näidustatud elu või jäset ohustava ulatusliku tromboosi korral (36).

## PROGNOOS

Lapsea VTE kordub hinnanguliselt 4–21%-l juhtudest – tulemuste varieeruvus on tingitud eelkõige jälgimisperioodi erinevust pikkusest uuringutes (8). Tromboosi kordumise risk on suurem päriliku trombofiiliaga patsientidel; geneetiliste riskitegurite olemasolu korral on relapsi ajaliseks mediaaniks leitud 3,5 aastat antikoagulant-ravi lõppemisest (39).

SVT sagedaseks tüsistuseks on PTS – varieeruva kliinilise pildiga krooniline venoosne puudulikkus. PTS tekib hinnanguliselt 26%-l üla- või alajäseme tromboosiga lastest (40). Kliiniliseks väljenduseks võivad olla jäseme turse ja valu, pindmiste kollateraalveenide laienemine, raskematel juhtudel ka venoossest staasist põhjustatud dermatiit ja haavandid. Tingituna valust võib kaasneda ka jäseme funktsioonihäire. PTSi ravi on sümptomaatiline, hõlmates eelkõige kompressiooniskade kasutamist ja valuravi (8).

VTEst tingitud suremus on 9–17%, trombise on surma põhjuseks hinnanguliselt 2,2%-l juhtudest (16, 41). Suremusmäär on suurem noorematel patsientidel (16).

## VENOOSSE TROMBEMBOOLIA JUHUD TALLINNA LASTEHAIGLAS 2007–2017

Et kirjeldada venoosse trombemboolia juhte Tallinna Lastehaiglas, analüüsiti retrospektiivselt ajavahemikul 2007–2017 Tallinna Lastehaiglas statsionaarsel ravil viibinud süvaveenitromboosi diagnoosiga 42 patsiendi haigusjuhtu. Haiguslugude otsimiseks kasutati rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni diagnoosikoode I80–I82.9, I26–I26.9 ja I63.6–I63.7. Juhte analüüsiti kahes etapis: esmalt uuriti patsiente, kellel venoosne trombemboolia oli põhidiagnoos (14 patsienti); teises etapis patsiente, kellel oli tromboos märgitud kaasuvaks haiguseks (28 patsienti).

Käesolevast analüüsist jäi välja 14 juhtu: ajuveresoonte venoossed tromboosid (n = 6), pindmiste veenide tromboos (n = 1), arteriaalsed tromboosid (n = 2), lokaalne infektsioon (n = 1). Lisaks jäid analüüsist kõrvale patsiendid, kelle puhul ei olnud haiguslugude sissekanded piisavalt informatiivsed, et kasutada neid järelduste tegemisel (n = 4).

Jäseme SVT juhte oli kokku 11 (vt tabel 2), neist kaheksal juhul lokaliseerus tromboos alajäseme süvaveenides, kolmel juhul ülajäseme veenides. Jäsemeveenide tromboos esines ülekaalukalt teismeeas – keskmine vanus oli 13 aastat. Jäsemetromboosi sümptomaatika oli varieeruv, kuid kõigil juhtudel esines lokaalne turse. 90,9%-l juhtudest kinnitati diagnoos UH-uuringuga. Kliinilisel laboratoorse leiu alusel diagnoositi SVT ühel juhul. Antikoagulantravi ordineeriti samuti 90,9%-l juhtudest: viiel juhul alus-

**Tabel 2.** Süvaveenitromboosi esinemine soo, vanuse ja lokaliseerimise alusel. Kasutatud diagnostikameetodid ja ravi

Tunnus		Vastsündinud	Lapsed	Kokku
Sugu	Mees	7 (58,3%)	7 (43,75%)	14 (50%)
	Naine	5 (41,7%)	9 (56,25%)	14 (50%)
Vanus	Keskmine	–	13 aastat	–
<b>Tase</b>				
Trombi lokaliseerimine	Ülajäseme SVT	0 (0%)	3 (16,66%)	3 (10%)
	Alajäseme SVT	0 (0%)	8 (44,44%)	8 (26,7%)
	Portaalveeni tromboos	11 (91,67%)	0 (0%)	11 (36,7%)
	Anomaalse kujuga veeni tromboos	1 (8,33%)	0 (0%)	1 (3,3%)
	Ülemise õõnesveeni süsteemi tromboos	0 (0%)	3 (16,66%)	3 (10%)
	KATE	0 (0%)	3 (16,66%)	3 (10%)
	Sinovenosne tromboos	0 (0%)	1 (5,55%)	1 (3,3%)
Diagnostikameetod	Ultraheliuuring	12	12	24
	Ehhokardiograafia	0	1	1
	KTA	0	3	3
	MRA	0	1	1
	Kliiniline pilt + labor	0	1	1
Ravi	LMWH	2 (16,7%)	5 (31,25%)	7 (25%)
	VKA	0 (0%)	1 (6,25%)	1 (3,6%)
	LMWH + VKA	0 (0%)	5 (31,25%)	5 (17,9%)
	Trombolüüs	0 (0%)	1 (2,25%)	1 (3,6%)
	Ilma ravita	10 (83,3%)	4 (25%)	14 (50%)

SVT – süvaveenitromboos; KATE – kopsuarteri trombemboolia; KTA – kompuuterangiograafia; MRA – magnetresonantsangiograafia; LMWH – madalmolekulaarne hepariin; VKA – K-vitamiini antagonist

tati ravi LMWHga ning mindi seejärel üle varfariinravile; ainult LMWH või ainult varfariini kasutati vastavalt neljal ja kahel korral juhtudest.

Neonataalperioodil esines kokku 12 tromboosijuhtu. Neist 11 juhul oli tegemist portaalveeni vasaku haru tromboosiga, ühel juhul lokaliseerus tromb aga anomaalse kujuga maksaveenis. Kõikidel kordadel oli leid UH-uuringul juhuslik ning patsientidel tromboosile viitav sümptomaatika puudus. Antikoagulantravi LMWHga alustati kahel juhul.

Ülemise õõnesveeni süsteemi tromboosi esines kolmel korral: kahel juhul lokaliseerus tromb *v. jugularis*'es, ühel korral *v. subclavia*'s. Ühel juhul oli tegemist hulgitromboosiga, s.t samal ajal esines tromb nii alajäseme süvaveenides, *v. jugularis*'es kui ka aju venoossetes siinustes. Tromboosi esialgseks diagnoosimiseks oli kasutatud UH-uuringut, täpsustavate meetoditena ka MRAd ja KTAd. Ühel juhul tekkis kahtlus

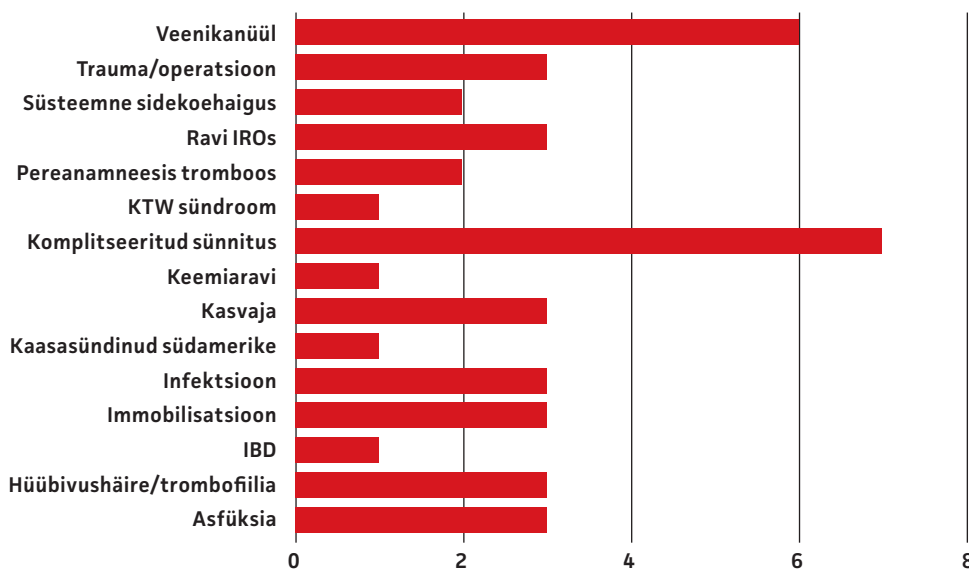
ülemise õõnesveeni süsteemi tromboosi suhtes juhuleiuna ehk hokardiograafial. Kõigil juhtudel rakendati ravi LMWHga.

KATE diagnoos oli kolmel patsiendil. Kõigil juhtudel kinnitati diagnoos KTA-l. Ühel juhul tehti patsiendile trombolüüs, kuid laps siiski suri. Kahel juhul kliinilisel kaalutlusel antikoagulantravi ei rakendatud.

60,7% lapse- ja noorukiea süvaveenitromboosi juhtudest tekkisid kahe või enama riskiteguri olemasolu korral (vt tabel 4). Idiopaatilise tromboosiga oli tegemist 10,7%-l juhtudest. Uuritud rühma kuulunud lastel esinenud riskitegurid on esitatud joonisel 1. Kõige sagedasemad riskitegurid olid veenikateetri (tsentraal- või nabaveenikateetri) olemasolu ning komplitseeritud sünnitus. Viimane hõlmas mitmed emapoolsed riskitegurid nagu preeklampsia, infektsioon, platsentaarsed häired, sünnituseelne lootevee puhkemine (PROM) ja erakorraline keisrilõige. Imikueas olid potentsiaalseteks riskiteguriteks ka perinataalne asfüksia, erinevad

**Tabel 3.** Süvaveenitromboosi riskitegurid neonataalperioodis ning lapse- ja noorukieas

Tuvastatud riskitegurid	n (%) imikueas	n (%) lapseeas	n (%) kokku
1 riskitegur	4 (33,3)	4 (25,0)	8 (28,6)
2 riskitegurit	2 (16,7)	8 (50%)	10 (35,7)
≥ 3 riskitegurit	5 (41,7)	2 (12,5)	7 (25%)
Idiopaatiline tromboos	1 (8,3)	2 (12,5)	3 (10,7)



IRO – intensiivraviosakond; KTW sündroom – Klippeli-Trenaunay-Weberi sündroom; IBD – põletikuline soolehaigus (ingl *inflammatory bowel disease*)

**Joonis 1.** Süvaveenitromboosi riskitegurid uuringurühmas

infektsioonid ja ravi intensiivraviosakonnas. Sagedasemate riskiteguritena tulid välja veel traumad, operatsioonid ja immobiliatsatsioon, mis eelnesid jäsemetroomboosile, ning kasvavad, milleks uuringurühmas olid erinevat tüüpi lümfoomid. Pärilik trombofilia või muud tüüpi hüübivushäire esines kokku kolmel korral.

## KOKKUVÕTE

Pediaatrilise SVT juhte esineb Eestis igal aastal. Maailmas on kirjeldatud lapsea venoosse tromboosi juhtude sagenemist ning sagenev diagnoosimine on tõenäoline ka Eestis lastele spetsialiseeritud kõrgema etapi haiglates. Tallinna lastehaiglas analüüsitud haigusjuhtude alusel saab väita, et sinne venoosse tromboosi käsitus ühtib nii diagnostika kui ka ravi poolest suuresti kirjanduses soovitatuga. Peamiseks analüüsi raskendavaks teguriks oli, et haiguslugudes ei olnud piisvalt andmeid riskitegurite kohta. Erinevate riskitegurite kindlakstegemine iga patsiendi puhul on aga oluline nii ravi planeerimiseks kui ka tromboosi kordumise riski hindamiseks. Õigeaegne kahtlus süvaveenitromboosi suhtes ja varajane diagnoosimine on olulised, et vältida uute tüsistuste tekkimist.

## SUMMARY

### Paediatric venous thrombembolism: an overview of the literature and data from Tallinn Children's Hospital

**Katrin Köbas<sup>1</sup>**  
**Supervisor: Mari Laan<sup>2</sup>**

The incidence of paediatric venous thrombembolism (VTE) is increasing due to improved medical interventions and increasing survival rates of children with chronic illnesses. We present an overview on the epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis and treatment of paediatric VTE, as well as on the VTE cases reported at Tallinn Children's Hospital.

The majority of VTEs in children are associated with serious disease or multiple risk factors. Risk factors for paediatric VTE can be inherited, acquired or related to different medical conditions and their treatment. The clinical presentation of VTE

depends on the localization of thrombi. The main modality used for diagnosing VTE in paediatric patients is ultrasound. When planning the treatment of VTE, it is important to take into account several paediatrics specific aspects.

Evidence from Tallinn Children's Hospital shows that the diagnosis of paediatric VTE as well as its treatment strategies are consistent with available guidelines and recommendations.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. Laugesaar R, Pajusalu S, Toome L jt. Sinovenoosne tromboos lastel: kirjanduse ülevaade ja kogemus Eestis. Eesti Arst 2012;91:604–9.
2. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. Pediatrics 2009;124:1001–8.
3. Vincent E, Faustino S, Raffini LJ. Prevention of hospital-acquired venous thromboembolism in children: a review of published guidelines. Front Pediatr 2017;5:1–9.
4. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Paediatric venous thromboembolism in the United States: a tertiary care complication of chronic diseases. Pediatr Blood Cancer 2012;59:258–64.
5. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood 1994;83:1251–7.
6. Nowak-Göttl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. Arch Dis Child Fetal Neonat Ed 1997;76:163–7.
7. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasig RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. J Pediatr 2001;139:676–81.
8. Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:439–43.
9. Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:86–96.
10. Rühle F, Stoll M. Advances in predicting venous thromboembolism risk in children. Br J Haematol 2017;180:654–65.
11. Haley KM. Neonatal venous thromboembolism. Front Pediatr 2017;5:136.
12. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, et al. Systemic thromboembolism in children: Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. Thromb Haemost 2004;92:722–8.
13. Radulescu VC. Management of venous thrombosis in the paediatric patient. Pediatric Health Med Ther 2015;6:111–9.
14. Jaffray J, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. Pediatr Blood Cancer 2018;65. doi: 10.1002/pbc.26881.
15. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the national hospital discharge survey. J Pediatr 2004;145:563–5.
16. Mahajerin A, Croteau SE. Epidemiology and risk assessment of paediatric venous thromboembolism. Front Pediatr 2017;5:68.
17. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. J Vasc Surg 2009;49:498–501.
18. Illig KA, Doyle AJ. A comprehensive review of Paget-Schroetter syndrome. J Vasc Surg 2010;51:1538–47.
19. van Ommen CH, Nowak-Göttl U. Inherited thrombophilia in paediatric venous thromboembolic disease: why and who to test. Frontiers in Pediatrics 2017;5:50.
20. Avila ML, Duan L, Cipolla A, et al. Postthrombotic syndrome following upper extremity deep vein thrombosis in children. Blood 2014;124:1166–73.
21. Bernstein D, Coupey S, Schonberg SK. Pulmonary embolism in adolescents. Am J Dis Child 1986;140:667–71.
22. van Ommen CH, Heyboer H, Groothoff JW, Teeuw R, Aronson DC, Peters M. Persistent tachypnea in children: keep pulmonary embolism in mind. J Pediatr Hematol Oncol 1998;20:570–3.
23. Thacker PG, Lee EY. Pulmonary embolism in children. Am J Roentgenol 2015;204:1278–88.
24. Kumar R, Kerlin BA. Thrombosis of the abdominal veins in childhood. Front Pediatr 2017;5:188.
25. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. Thromb Haemost 2004;92:729–33.

<sup>1</sup> student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,  
<sup>2</sup> Tallinn Children's Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to:  
Katrin Köbas  
katrin.koebas@gmail.com

**Keywords:**  
venous thrombembolism,  
childhood thrombosis,  
deep venous thrombosis,  
pediatrics



26. Kosch A, Kuwertz-Broking E, Heller C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Gottl U. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood* 2004;104:1356–60.
27. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2011;154:196–207.
28. Spentzouris G, Scriven RJ, Lee TK, Labropoulos N. Pediatric venous thromboembolism in relation to adults. *J Vasc Surg* 2012;55:1785–93.
29. Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:358–74.
30. Male C, Kuhle S, Mitchell L. Diagnosis of venous thromboembolism in children. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:377–90.
31. Oliveira IS, Hedgire SS, Li W, Ganguli S, Prabhakar AM. Blood pool contrast agents for venous magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:508–18.
32. Kritsaneepaiboon S, Lee EY, Zurakowski D, Strauss KJ, Boiselle PM. MDCT pulmonary angiography evaluation of pulmonary embolism in children. *AJR* 2009;192:1246–52.
33. Lee EY, Neuman MI, Lee NJ, et al. Pulmonary embolism detected by pulmonary MDCT angiography in older children and young adults: risk factor assessment. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:1431–7.
34. Zaidi AU, Hutchins KK, Rajpurkar M. Pulmonary embolism in children. *Front Pediatr* 2017;5:170.
35. Malec L, Young G. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Front Pediatr* 2017;5:26.
36. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children. *antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e737S–e801S.
37. Yang JY, Chan AK. Neonatal systemic venous thrombosis. *Thromb Res* 2010;126:471–6.
38. Bauman ME, Bruce A, Jones S, Newall F, Massicotte MP, Mongale P. Recommendations for point-of-care home International Normalized Ratio testing in children on vitamin K antagonist therapy. *J Thromb Haemost* 2013;11:366–8.
39. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001;97:858–62.
40. Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica* 2011;95:1952–9.
41. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47:763–6.

## Aspiriini tarvitamine tervetel vanemaealistel ei vähenda suremust

Mitmes uuringus on näidatud, et väikeses annuses aspiriin on kasulik koronaartõvega patsientidele, kuid andmed aspiriini tõhususe kohta tervete vanemaealiste inimeste jaoks esmase ennetuse eesmärgil on puudulikud. Hoolimata sellest, et aspiriini tarvitamine sellisel eesmärgil on levinud, ravijuhendites seda praegu soovitatud ei ole.

Täpsete andmete puudumise tõttu korraldati juhuslikustatud uuring, kus osales 19 114 tervet üle 70aastast inimest. Uuringuga sooviti selgitada aspiriini tarvitamise tõhusust südame- ja veresoonkonnahaiguste ning tüsistuste ennetamisel. Uuringurühmas olid tarvisid 100 mg aspiriini päevas, kontrollrühm sai platseebot. Keskmiselt jälgiti uuritavaid 4,7 aastat, seejärel uuring lõpetati, sest analüüsi käigus selgus, et aspiriini edasisel tarvitamisel kasu puudub.

Leiti, et aspiriini tarvitamisel ei vähene suremuse ega dementsuse risk (21,5 surmajuhtu 1000 inimese kohta uuringurühmas ja 21,2 juhtu 1000 inimese kohta platseeborühmas). Küll aga oli aspiriini tarvitajatel suurem risk suurte verejooksude tekkeks (3,8% vs. 2,8%). Kliiniliselt olulised verejooksud – defineeritud kui hemorraagilised insuldid, sooletrakti verejooksud vms –, mille korral oli vaja patsiendile teha vereülekanne või ta hospitaliseerida, esinesid 361 aspiriini tarvitajal (3,8%) ja 265 isikul platseeborühmast (2,7%).

Uuringu tulemused kehtivad üksnes esmase ennetuse eesmärgil tarvitatava aspiriini kohta. Aspiriin on näidustatud üle 70aastastele inimestele sekundaarseks ennetusega – kuigi ka siis on aspiriinist tingitud verejooksude risk suurem.

Lisaks selgus, et aspiriini tarvitajatel oli suurem surmarisk mis tahes põhjusel (12,7 vs. 11,1 juhtu 1000 inimaasta kohta, suhteline risk 1,14). See oli valdavalt tingitud suuremast surma-

juhtude hulgast pahaloomuliste kasvajatega patsientidel (3,1% vs. 2,3%, suhteline risk 1,31). Uuringu korraldajate sõnul tuleb aga seda leidu tõlgendada ettevaatlikkusega. Uuringu puhul oli probleemiks lühike jälgimisperiood – võimalik, et uuring lõppes enne, kui pahaloomuliste kasvajatega patsientidel oleks saanud aspiriinist tingitud positiivne toime ilmsiks tulla.

Kliinilistes ravijuhendites on märgitud, et aspiriini tarvitamine on südame- ja veresoonkonnahaigustega patsientidel tõhus südameelihaseinfarktide ja insultide ennetuses (sekundaarne ennetus), kuid tervetel inimesetel ei ole aspiriini tarvitamine primaarse ennetuse eesmärgil tõhus – pigem on sel puhul verejooksude tekkerisk suurem.

### REFEREERITUD:

Mayor S. Daily aspirin doesn't prevent deaths or disability in healthy older people, trial finds. *BMJ* 2018;362:k3923.