



Тромбоэмбolicкие осложнения у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Алиева Э.И., Щербакова О.В., Зябкин И.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России», (ул. Москворечье, д. 20, г. Москва, 115409, Россия)

Для цитирования: Алиева Э.И., Щербакова О.В., Зябкин И.В. Тромбоэмбolicкие осложнения у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(6): 83–92 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-83-92

✉ Для переписки:
Алиева Эльмира Ибрагимовна, д.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии
Щербакова Ольга Вячеславовна, д.м.н., заведующая отделением хирургии
Зябкин Илья Владимирович, д.м.н., директор
el-alieva@yandex.ru

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются системным заболеванием, для них характерны внекишечные проявления и различные осложнения. Тромбоэмбolicкие осложнения (ТЭО), включая венозные и артериальные поражения, являются редким внекишечным проявлением ВЗК и изучены недостаточно. У взрослых пациентов с ВЗК ТЭО встречается чаще в три раза, по сравнению с общей популяцией, а во время обострения заболевания их относительный риск возрастает в 15 раз. По данным литературы у детей с ВЗК ТЭО выявляется до 3% случаев. Факторами риска тромбоза являются форма ВЗК (чаще ЯК) и активность заболевания, личный и семейный анамнез тромбоза, а также традиционные факторы риска сосудистых осложнений. Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) – самый серьезный вид ТЭО и чаще встречается у детей. В литературе имеется множество сообщений о развитии ЦВТ на фоне ВЗК у детей, в то же время отсутствуют единые рекомендации о ведении этих пациентов.

EDN: NGNNKH



Целью исследования явилось обобщение и анализ современных данных о частоте ТЭО у детей с ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, тромбоэмбolicкие осложнения, церебральный венозный тромбоз, инсульт, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-238-6-83-92>

Thromboembolic complications in children with inflammatory bowel disease

E.I. Alieva, O.V. Shcherbakova, I.V. Zyabkin

Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency, (20, Moskvorechye Str., Moscow, Russia)

For citation: Alieva E.I., Shcherbakova O.V., Zyabkin I.V. Thromboembolic complications in children with inflammatory bowel disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(6): 83–92. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-83-92

✉ Corresponding author:

Elmira I. Alieva
el-alieva@yandex.ru

Elmira I. Alieva, Dr. Sci (Med.); ORCID: 0009-0001-5863-1556
Olga V. Shcherbakova, Dr. Sci (Med.); ORCID: 0000-0002-8514-3080

Ilya V. Zyabkin, Dr. Sci (Med.); ORCID: 0000-0002-9717-5872

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD), which include ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are systemic diseases characterized by extraintestinal manifestations and various complications. Thromboembolic complications (TEC), including venous and arterial thrombosis, are rare extraintestinal manifestations of IBD and are poorly understood. In adult patients with IBD, TEC occurs three times more often than in the general population, and during an attack of the disease, their relative risk increases 15-fold. According to publications, TEC is detected in up to 3% of children with IBD. Risk factors for thrombosis include the form of IBD (usually UC) and disease activity, personal and family history of thrombosis, as well as traditional risk factors for vascular thrombosis. Cerebral venous thrombosis (CVT) is the most serious type of TEC and is more common in children. There are many reports in the literature on the development of CVT against the background of IBD in children, while there are no uniform recommendations on the management of these patients. The aim of the study was to summarize and analyze modern data on the frequency of thromboembolic complications in children with IBD.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, Crohn's disease, Thromboembolic complications, Cerebral venous thrombosis, Stroke, Paediatric, Children

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) остаются одной из наиболее актуальных проблем в гастроэнтерологии, учитывая непрерывную тенденцию к росту заболеваемости. Все чаще встречаются агрессивные формы ВЗК, приводящие к серьезным осложнениям и инвалидизации. ВЗК – системное заболевание, которое поражает практически все органы и системы, многие внекишечные проявления и осложнения ВЗК и у взрослых, и у детей изучены достаточно хорошо [1, 2]. Одним из грозных осложнений ВЗК являются тромбоэмбolicкие осложнения (ТЭО), которые включают венозные (тромбоз вен нижних конечностей, брыжеечной и воротной вен, церебрального сагиттального синуса) и артериальные (окклюзия мозговых, коронарных, подвздошных и почечных артерий) сосудистые поражения.

У взрослых пациентов с ВЗК ТЭО встречается в три раза чаще, по сравнению с общей популяцией [3], а во время обострения заболевания относительный риск ТЭО возрастает в 15 раз [4]. Возникновение ТЭО значительно утяжеляет течение ВЗК и повышает риск летальности [5, 6]. Со своей стороны, ВЗК увеличивает риск тромбоэмбolicических событий, включая инфаркты центральной нервной системы [7, 8]. Популяционные исследования показывают, что имеется повышенный риск ТЭО у детей с ВЗК по сравнению с контрольной группой, во всех возрастных диапазонах, в основном во время активного заболевания (82,8%), и чаще при язвенном колите (ЯК), чем при болезни Крона (БК) [5].

Цель работы: провести анализ встречаемости и риска тромбоэмбolicических осложнений у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Патогенез

При ВЗК наблюдается неконтролируемое хроническое воспаление кишечника, в усугублении которого играют роль многие медиаторы и цитокины:

метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин Е2, тромбоксан А2 и лейкотриен В4); цитокины, такие как фактор некроза опухоли-α (TNF-α);

интерферон γ и интерлейкины 1, 2 и 8 типов (IL-1, IL-2 и IL-8), фактор активации тромбоцитов и молекула межклеточной адгезии [6]. Высвобождение TNF- α и IL-1, инициирующего тканевой фактор, повышает уровень тромбина, который запускает каскад коагуляции [9].

Некоторые медиаторы, такие как интерлейкины 4, 10 и 13 типов (IL-4, IL-10, IL-13), подавляют воспаление, а IL-8 увеличивает сокращение гладких мышц. Другие медиаторы непосредственно влияют на функцию тромбоцитов, например, фактор активации тромбоцитов и тромбоксан A2 увеличивают агрегацию и стимуляцию тромбоцитов, особенно при ЯК, независимо от активности заболевания [10]. Снижение активности антитромбина является еще одним механизмом ингибирования тромбогемостаза [11].

Дополнительным фактором, который приводит к повышенному риску тромбоза при ВЗК, являются изменения в микробиоме кишечника, которые активируют воспалительную реакцию и инициируют гиперкоагуляцию [9].

Следующим важным фактором коагуляции является повышение уровня гомоцистеина, приводящего к тромбозу за счет активации тромбоцитов из-за увеличения фактора V, тромбоксана A2, трехкратного увеличения продукта перекисного окисления арахидоновой кислоты 8-изопростаглантина F2 α , увеличения тканевого фактора, кофактора фактора свертывания крови VII и синтеза мРНК [12]. Основной причиной

гипергомоцистеинемии является дефицит фолиевой кислоты и витамина B. Малабсорбция в кишечнике на фоне воспаления и диетические ограничения, используемые для лечения ВЗК, приводят к сильной корреляции с гипергомоцистеинемией [13].

Кроме того, развитие тромбоза при ВЗК обусловлено взаимодействием многих наследственных факторов – фактор V, мутация Лейдена, дефицит протеина C, протеина S и антитромбина, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизм гена PAI-1, мутация гена протромбина G20210A, мутация гена фактора XIII [14, 15]. Так, например, в работе T. Marjot и соавт. представлен анализ 26 исследований случай-контроль, изучающих 6 полиморфизмов в 6 генах (включено 1183 случая церебрального венозного тромбоза (ЦВТ) и 5189 контроля) [16]. Авторы сообщают, что ЦВТ имеет генетическую основу – гены, участвующие в каскаде свертывания, обеспечивают более высокий уровень риска тромбоза в венозном кровообращении мозга по сравнению с артериальным кровообращением, и более высокий уровень риска существует для взрослых по сравнению с детьми.

Таким образом, патофизиология тромбоза при ВЗК многофакторная: тромбоцитоз и активация тромбоцитов, гипергомоцистеинемия, высокий уровень фибриногена, нарушенный фибринолиз, аутоантитела, повышенные факторы прокоагуляции, сниженные факторы антикоагуляции и мутации прокоагуляции [17, 18, 19].

Факторы риска

В общей популяции к сосудистым факторам риска тромбозов относятся пожилой возраст, длительное авиапутешествие, длительная иммобилизация, метаболический синдром, беременность, курение, артериальная гипертензия, тромбоз глубоких вен в анамнезе, семейный анамнез инсульта, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет 2 типа и др. [20]. Интерес представляет работа J. Fong и соавт., в которой изучались факторы риска ТЭО при ВЗК. Авторы ретроспективно проанализировали 10134 случаев ВЗК у взрослых пациентов, из них у 103 зарегистрировали ТЭО (включая ЦВТ с инсультом) [21]. Помимо традиционных предикторов риска инсульта и других ТЭО (курение, артериальная гипертензия, тромбоз глубоких вен в анамнезе, семейный анамнез инсульта, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет 2 типа), авторы сообщают о факторах

риска, связанных с ВЗК, среди которых внекишечные проявления (ОШ 2,9; 95%ДИ 0,74–11,6), форма ВЗК (по сравнению ЯК с БК – ОШ 1,3; 95%ДИ 0,66–2,4), назначение иммуносупрессоров (ОШ 1,2; 95%ДИ 0,53–2,7) и биологической терапии (ОШ 1,04; 95%ДИ 0,24–4,5), количество перенесенных операций по поводу ВЗК (ОШ 0,80; 95%ДИ 0,57–1,1).

Некоторые авторы относят к предикторам риска ТЭО, кроме внекишечных и системных проявлений ВЗК [22], молодой возраст (младше 50 лет), который является достоверным риском ишемического инсульта (ОШ 1,10; 95%ДИ 0,85–1,43) [23].

Таким образом, самый высокий риск тромбоза имеется у пациентов с активным воспалительным заболеванием толстой кишки, личным или семейным анамнезом тромбоза, а также с сочетанием традиционных факторов риска [4].

Эпидемиология

Распространенность ТЭО колеблется от 1% до 7% у пациентов с ВЗК, и этот показатель увеличивается до 39%–41% в серии аутопсий [6, 10]. Наиболее жизнеугрожающие осложнения, такие как цереброваскулярные ТЭО, встречается у 1,3–6,4% взрослых и 3,3% детей с ВЗК, и они чаще встречаются во время обострения заболевания [9, 24, 25, 26]. Во многих исследованиях

подчеркивалась связь между ВЗК и повышенным риском цереброваскулярных осложнений, отмечая некоторые различия между пациентами с ЯК и с БК [23, 27].

Впервые сочетание тромбоза и ВЗК описано в 1936 году J.A. Bargen и N.W. Barker [28]. Хотя прошло почти 80 лет, взаимосвязь между ВЗК и ТЭО до сих пор четко не определена.

M.J. Harrison и S.C. Truelove были одними из первых, кто в 1967 году сообщили о двух случаях церебрального венозного тромбоза у взрослых с ЯК [29]. В том же году появилось одно из первых упоминаний о случае ЦВТ у 8-летнего пациента с ЯК [30].

Следующее описание сочетания ВЗК с тромбозом у ребенка появилось спустя 10 лет, S. Yassinger и соавторы опубликовали клиническое наблюдение множественных поражений крупных сосудов у 15-летней девочки с ВЗК [31].

R. Mayeux и соавт., впервые описав сочетание ЯК с церебральным тромбозом у подростка и двух взрослых пациентов, предположили, что причиной могли быть нарушения свертывания на ранних этапах [32].

В следующих клинических наблюдениях уже рассматривалась такая возможная причина тромбозов, как терапия стероидами: K. Paradis с соавт. сообщили о четырех случаях ТЭО у детей с ВЗК (3 – с ЯК, 1 – с БК), двоим пациентам проводилась гормональная терапия [33].

Восьмой случай описан в 1989 году R.L. Markowitz, представив наблюдение мальчика 14 лет с ЯК и тромбозом церебральных вен [34]. Автор отметил значительную роль инструментальной диагностики при ТЭО, так, в данном клиническом случае диагноз подтвержден с помощью магнитно-резонансной томографии.

В этом же году J.D. Lloyd-Still и соавт., подробно изучая сосудистые осложнения у большой когорты детей с ВЗК (180 пациентов), выявили их у 6 (3,3%), летальный исход возник в одном случае [24]. Авторы отмечают, что у четырех из шести пациентов с ТЭО была высокая активность заболевания кишечника. Немаловажным считается тот факт, что в отличие от взрослых, у которых преобладают тромбоэмбolicкие осложнения глубоких периферических вен, у большинства детей имело место поражение центральной нервной системы, включая энцефалопатию, артериит, артериальную окклюзию и тромбоэмболию.

До 2000 года в мировой литературе описано менее 10 случаев тромбоза церебральных вен у детей с ВЗК [35, 36, 37], в то же время у взрослых пациентов опубликовано более 150 случаев [34, 38].

С 2000-х годов появляются статьи, где описываются серии клинических наблюдений сочетания ВЗК с ЦВТ у детей. D.L. Keene с соавторами сообщают о трех детях в возрасте 5, 12 и 13 лет с обострением ЯК [39]; A. Kao и соавт. – о четырех детях с ЯК и тромбозом церебрального венозного синуса, где самому маленькому пациенту с ЯК и ЦВТ было 7 лет [40]. Также появляются работы с описанием единичных клинических случаев сочетания ЦВТ и язвенного колита: церебральный синус-тромбоз у 11-летней девочки [41]; синус-тромбоз у 10-летнего мальчика на фоне обострения ЯК [42]; случай тромбоза церебрального синуса 17-летнего подростка [43]. G. Kutluk и соавт. представили клиническое наблюдение мальчика 9 лет с ЯК и церебральным венозным тромбозом, диагностированными одновременно, по результатам исследования выявлена гетерозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы [44]. В работе

A. Mahmoud Reza было описано успешное лечение 11-летнего ребенка с ЯК, у которого развилась псевдоопухоль головного мозга на фоне тромбоза верхнего сагиттального синуса [45]. В том числе публикуются статьи о сочетании ишемического или геморрагического инсульта, церебрального тромбоза венозного синуса у детей с болезнью Крона [25, 46].

Учитывая тяжелый характер ТЭО и их значимое влияние на течение ВЗК, исследователи стали проводить сравнительный анализ с попыткой выявить предикторы этих осложнений. A.R. Barclay и соавторы опубликовали результаты обследования 154 детей с ВЗК, из них выявлено лишь четыре случая ТЭО (2,6%), и у всех – с разными факторами риска [47].

В популяционном национальном исследовании (Датский регистр 2011 года) изучено около 50 тысяч детей и взрослых с ВЗК (14.211 – с БК, 35.229 – с ЯК) и отмечено, что частота ТЭО в два раза выше, особенно в молодом возрасте, чем у населения в целом [48].

M. Lazzerini с соавт. провели систематический обзор, изучая факторы риска ТЭО у детей с ВЗК [5]. Так, один специфический фактор риска ТЭО был выявлен в 50% случаев; два фактора риска присутствовали в 24% наблюдений. Из 92 описанных случаев тромбоэмбolicкие осложнения имели разную локализацию – головной мозг (54,3%), нижние конечности (26%), сосуды брюшной полости (13%); остальные поражения локализовались в сетчатке и сосудах легких. Общая смертность составила 5,7% и, в основном, была связана с церебральными ТЭО.

В последнее десятилетие в проводимых исследованиях акцентируется внимание не только на факторах риска, но и на необходимости быстрой диагностики ТЭО при ВЗК. В публикации N.L. Zitomersky и соавт. представлен анализ лечения 532 пациентов с ВЗК с поражением толстой кишки, у 10 (1,9%) были ТЭО (9 венозных, 1 – артериальное), у 2-х отмечен рецидивирующий тромбоз, у 4 – цереброваскулярные осложнения и еще у двух – тромбоэмболия легочной артерии [49].

До настоящего времени регулярно продолжают публиковаться работы с описанием клинических случаев ВЗК с церебральными тромбозами у детей, что еще раз доказывает остроту проблемы [50, 51, 52]. В работе O. Selvitop (2015г) представлен случай обширного тромбоза церебрального венозного синуса у 10-летнего ребенка с БК [53]; I. Kim (2015г) описал случай 17-летнего мальчика с БК, с острым инфарктом левой лобной коры и корковым субарахноидальным кровоизлиянием [54].

В 2019 году R. Salloum и соавт. представили случай сирийского ребенка с ЯК (находившимся на терапии антидепрессантами) и остро начавшимся очаговым инфарктом вокруг сегментов M2-M3 правой средней мозговой артерии [55]. Авторы обращают внимание, что симптомы инсульта (внезапное начало онемения, за которым последовала слабость в левых нижних и верхних конечностях, отклонение угла рта вправо и потеря контроля над сфинктерами) на фоне ЯК, могут быть упущены

из виду, особенно в крупных больницах в связи с большим потоком пациентов.

Таким образом, цереброваскулярные осложнения являются наиболее серьезными среди ТЭО при ВЗК, развиваются в течение заболевания и чаще встречаются во время обострения болезни кишечника [17, 19]. Клинические симптомы ЦВТ нельзя игнорировать из-за угрозы быстрого ухудшения состояния и возможного летального исхода. Предполагается, что более высокая распространенность состояния гиперкоагуляции во время активной фазы ВЗК является важным фактором церебрального венозного синус-тромбоза, который является одной из причин инсульта и чаще всего поражает пациентов молодого и среднего возраста. Церебральный венозный синус-тромбоз составляет четверть детских инсультов и поражает примерно 1 из 100 000 детей в год [56].

Интерес представляет работа P. Rohani с ретроспективным анализом 62 случаев ВЗК, осложненных ЦВТ (средний возраст пациентов на момент тромботических событий составил $12,48 \pm 4,13$ года) [57]. Большинство пациентов были с ЯК (43 [70,5%] против 13 с БК [21,3%]) и находились в активной фазе ВЗК на момент ЦВТ (87,9%). Основным симптомом у больных были сильные головные боли (67,85%). Наиболее частой локализацией тромбоза церебральных вен были поперечные синусы (53,48%), преимущественной локализацией инфаркта мозга была правая средняя мозговая артерия (33,34%). На фоне введения нефркционированного или низкомолекулярного гепарина выздоровело большинство пациентов (69,49%).

За последние годы проведено несколько аналитических исследований, в которых активно обсуждаются вопросы ТЭО у детей с ВЗК. В одном крупном мета-анализе, в который были включены двенадцать исследований (7 450 272 пациентов с ВЗК), вновь подчеркивается, что у детей и подростков наблюдался повышенный риск ТЭО (ОШ 2,99; 95%ДИ 1,45–6,18), по сравнению с общей популяцией [58].

J. De Laffolie и соавт. представили данные десятилетнего регистра детей с ВЗК (4153 пациента, возраст 0–18 лет), из них у 12 были выявлены ТЭО (8 – с ЯК, 3 – с БК, у одного – недифференцированный колит) [59]. Средний возраст при постановке диагноза ВЗК составил 10 лет, а при манифестации ТЭО – 13 лет, соответственно, со средним латентным периодом до сосудистых осложнений около 2 лет. Отмечено, что распространенность ТЭО составила 0,3%, причем риск для пациентов с ЯК был значительно выше, чем для детей с БК (ОШ 5,9;

95%ДИ 1,56–22,33; $p=0,008$). Почти у 90% пациентов, так же как было сообщено и в предыдущих работах, ТЭО наблюдались во время активного заболевания; с соответствующим поражением сосудов головного мозга и конечностей у половины пациентов (6/12).

В 2022 году в мультицентровом исследовании приняли участие 129 европейских центров ВЗК, проведен анализ 24 802 пациентов детского возраста, было выявлено 20 случаев ТЭО (из них 30% – у детей с БК) [60]. Частота ТЭО составила 3,72 (95%ДИ 2,27–5,74) на 10 000 человеко-лет, что в 14 раз выше, чем в общей детской популяции – 0,27 (95%ДИ 0,18–0,38; $p<0,001$). Наиболее часто сообщалось о венозном тромбозе церебрального синуса (50%). Практически все пациенты были с обострением ВЗК, каждый второй находился на гормональной терапии (45%).

Большой интерес представляет работа J. Gandhi и соавт., в которой проанализированы источники литературы по ТЭО у детей с ВЗК, опубликованные в период с 1967 по 2023 год [61]. Результаты такого масштабного исследования были получены из 107 публикаций (включено 216 пациентов, средний возраст пациентов – 14 лет). Выявлено, что дети с ТЭО чаще страдали ЯК (70%, $n=216$), ТЭО развивались в течение первого года после постановки диагноза ВЗК (52%, $n=97$), пациенты принимали стероиды в момент сосудистого осложнения (62%, $n=50$) и имели центральные венозные катетеры (38%, $n=42$); тромбоз церебрального венозного синуса был наиболее распространенным типом ТЭО (34%); летальность составила 5% (11 детей).

Последнее, из доступных публикаций 2024 года, крупное исследование от R.C.W. Klomberg с соавт., в котором были собраны ответы 220 детских гастроэнтерологов из 167 центров ВЗК: Европы (121), Северной Америки (23), Азии (17) и Океании (6) [62]. В совокупности общая популяция с педиатрическими ВЗК составила 30193 детей, с продолжительностью наблюдения 114528 человеко-лет. Авторы отметили, что частота заболеваемости на 10 000 человеко-лет выросла до 5,50 (95%ДИ 4,25–6,97), по сравнению с 2022 годом [60]. Из 66 зарегистрированных тромбоэмбологических событий 31 (47%) было связано с тромбозом венозного синуса головного мозга с частотой заболеваемости 2,71 (95%ДИ 1,86–3,77). Еще раз авторы обращают внимание о высоком риске ТЭО у детей с ВЗК и повышенном риске поражения сосудов головного мозга, по сравнению со взрослыми, чтобы повысить осведомленность о частоте нежелательных явлений у детей с ВЗК.

Терапия ВЗК и ТЭО

Взаимосвязь лекарственной терапии ВЗК и возникновение ТЭО до настоящего времени остается спорной. Исследования, проведенные *in vitro* на тромбоцитах пациентов с ВЗК, получающих препараты 5-аминосалициловой кислоты, не доказали их ожидаемый антиагрегантный эффект [6]. Существуют противоречивые мнения по влиянию кортикостероидов, с одной стороны они подавляют

фибринолиз, увеличивая фибриноген, теоретически снижая протромботический риск, с другой стороны, по мнению многих авторов, риск тромбоза увеличивается у пациентов с ВЗК получающих стероиды.

Относительно влияния иммуносупрессантов известно, что метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, он может вызывать гипергомоцистеинемию; азатиоприн ингибирует агрегацию

тромбоцитов, зависимую от аденоциндифосфата, поэтому считается, что он обладает антитромботической активностью [6]. Однако, более важным вопросом, относительно азатиоприна и 6-мер-каптопурина, является то, что эти препараты у некоторых пациентов могут вызывать резистентность к варфарину. Механизм этой резистентности неизвестен, но он требует увеличения дозы варфарина в 2,5 раза, что доказано некоторыми исследователями [63].

По поводу влияния циклоспорина на риск ТЭО существуют противоречивые данные, учитывая, что циклоспорин снижает уровень антитромбина, увеличивает агрегацию тромбоцитов и активацию эндотелиальных клеток *in vitro*. Одни авторы зарегистрировали связанные с циклоспорином тромбоз церебральных и почечных вен, тромбоэмболию легочной артерии [64]; другие – в проспективных

исследованиях – установили, что частота ТЭО не увеличивалась у пациентов, получавших циклоспорин или такролимус после трансплантации органов [65].

Наиболее обсуждаемым вопросом до настоящего времени остается влияние анти-ФНО-альфа на развитие тромбоза [66]. Инфликсимаб и адалимумаб ингибируют ФНО- α , который является провоспалительным и протромботическим цитокином. Блокирующие ФНО- α агенты подавляют путь CD40/CD40L, который является наиболее важным звеном, связывающим воспаление и коагуляцию, увеличивающимися в слизистой оболочке при ВЗК [67]. Некоторые авторы предлагают, что несмотря на эти потенциальные антикоагулянтные свойства, пациенты, получающие анти-ФНО-терапию, должны быть в группе риска ТЭО, как и другие пациенты с ВЗК [68].

Тромбопрофилактика при ВЗК

Использование тромбопрофилактики при ВЗК, особенно в педиатрической популяции, является дискутабельной темой для клинических специалистов [69, 70]. У взрослых пациентов с ВЗК тромбопрофилактика проводится при наличии факторов риска, о которых было упомянуто выше. При этом, к достоверным факторам риска у детей относится только форма ВЗК (ЯК) и тяжесть атаки.

В исследование С.Е. Diamond и соавт. было включено 40 пациентов детского возраста с ВЗК, каждому второму назначалась тромбопрофилактика [69]. Результаты ее применения показали значительное снижение тромбозов, связанных с ЦВК, без усиления кишечного кровотечения.

В одном из первых мета-анализов, включавших более 2000 педиатрических пациентов, было показано, что тромбопрофилактика в детском возрасте безопасна и эффективна [71].

Канадская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует не проводить рутинную тромбопрофилактику у детей с ВЗК, госпитализированных с обострением, а использовать ее только у подростков с факторами риска (ожирение, тяжелая атака колита, послеоперационный период, предшествующий анамнез тромбозов) [72]. Эти рекомендации аналогичны положениям консенсуса Европейского общества по детской гастроэнтерологии, гепатологии и питанию (ESPGHAN), предложенным D. Turner и соавт.: применение

антикоагулянтов для профилактики ТЭО показано при наличии одного или более факторов риска, поскольку относительный риск сосудистых осложнений выше во время атаки ЯК, хотя абсолютный показатель значительно ниже, чем у взрослых [73].

Международная комиссия по оценке целесообразности тромбопрофилактики поддерживает ее использование у детей с впервые возникшим острым тяжелым колитом, с обострением ЯК независимо от факторов риска (за исключением пациентов препубертатного возраста с ограниченным течением заболевания и отсутствием факторов риска), а также у всех пациентов с БК с факторами риска [74].

В последние годы диагностика ТЭО значительно улучшилась за счет внедрения новых протоколов обследования и лечения пациентов и повышения осведомленности врачей о риске ТЭО (своевременное проведение УЗИ-допплер сосудов и назначение низкомолекулярного гепарина) [75].

Хотя тромбопрофилактика безопасна и эффективна, риск тромбоза и кровотечения требует индивидуальной оценки для оптимизации лечения и минимизации осложнений, затрат и исхода заболевания. В настоящее время применение профилактики ТЭО у детей с ВЗК не стандартизовано, ожидается, что внедрение новых руководств и дальнейшие исследования изменят клиническую практику.

Лечение

Лечение ТЭО следует начинать как можно скорее после подтверждения диагноза и воздействовать на разные этапы патогенеза: устранение предрасполагающего фактора, если он известен, контроль судорог и внутричерепной гипертензии, назначение антитромботического лечения для реканализации сосудистой обструкции, предотвращение распространения тромба и лечение протромботического

состояния для предотвращения рецидивов [50]. Антитромботическое лечение во время острой фазы ТЭО у детей аналогично лечению, применяемому у взрослых, но имеет более слабые доказательства из-за отсутствия рандомизированных исследований в педиатрической популяции. Наличие геморрагического венозного инфаркта не является противопоказанием для антикоагулянтной терапии.

Обсуждение

Воспалительные заболевания кишечника – мультисистемные болезни, характеризующиеся кишечными и внекишечными проявлениями и осложнениями [76]. Патогенетическая связь между ВЗК и тромбозом до конца не изучена, известно, что важным фактором является изменение всех звеньев гемостаза – повышение уровня проокоагулянтов и снижение эндогенных антикоагулянтов (активированных протеинов S и C), наличие гипертромбоцитоза и патологии сосудистой стенки. Кроме того, следует принимать во внимание возможность генетических мутаций, которые могут приводить к гиперкоагуляции при выраженной активности ВЗК [13, 77]. Риск ТЭО увеличивается у пациентов с активным заболеванием ВЗК, при обострениях, после хирургического вмешательства, при лечении стероидами и во время госпитализации [9].

Крайне важным для клинической практики является тот факт, что дети с ВЗК подвержены ТЭО [78], так как не менее 3% детей страдают сосудистыми осложнениями в течение заболевания [79, 80].

Церебральный венозный тромбоз является редким, но разрушительным осложнением воспалительного заболевания кишечника, поскольку связан с высокой заболеваемостью и смертностью [53, 81]. Важно отметить, что инсульты

встречаются в 2–4 раза чаще у пациентов с ВЗК по сравнению с общей популяцией [50].

Наиболее частой локализацией церебрального синус-тромбоза у детей является поверхностная венозная система. Эпидемиологические исследования показывают, что ЦВТ поражает около 1 из 100 000 детей в год и составляет 1 из 4 случаев детского ишемического инсульта [56]. По словам авторов – «высокий индекс подозрительности, а также знакомство с результатами нейровизуализации важны для ранней, чувствительной и специфичной диагностики тромбоза церебрального венозного синуса у детей».

Для взрослого населения существуют профилактические рекомендации, которые помогают врачам в лечении пациентов с ВЗК с высоким риском ТЭО [82, 83]. У детей с ВЗК нет четкого консенсуса, как лучше предотвратить эти нежелательные тромбоэмбolicеские осложнения [84]. Хотя K.A. Chien и соавт., изучая осведомленность детских гастроэнтерологов о проблемах ТЭО у детей с ВЗК, пришли к выводу, что практикующие клиницисты достаточно знают о повышенном риске данных осложнений, на наш взгляд – детские врачи малоинформированы, и в отечественной литературе практически отсутствуют сообщения о данной проблеме у детей [85].

Заключение

Несмотря на актуальность ТЭО у детей с ВЗК проблема остается малоизученной. ВЗК является специфическим фактором риска ТЭО, хотя до настоящего времени их патогенетическая связь четко не определена. Известно, что воспалительная реакция у пациентов с ВЗК может привести к гиперкоагуляционному состоянию, значительно увеличивая риск тромбоэмбolicеских событий, которые связаны со значительным ростом летальности. Необходимо провести тщательный сбор анамнеза для оценки индивидуального риска тромбоза у пациентов с ВЗК. Лучшее понимание патофизиологии

ТЭО при ВЗК может выявить предикторы риска сосудистых осложнений и помочь в разработке алгоритмов по тромбопрофилактике и лечению.

В нашей работе мы стремились проанализировать факторы риска, локализацию и клинические формы ТЭО у детей на фоне ВЗК, особенно с церебральными поражениями, информировать врачебное сообщество об этом угрожающем состоянии и призвать к разработке клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике тромбоэмбolicеских осложнений у пациентов детского возраста с ВЗК.

Литература | References

- Yablokova E.A., Gorelov A.V., Sichinava I.V. et al. For extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(8):62–66. (In Russ.) Яблокова Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В. и соавт. Течение внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;(8):62–66.
- Sange A.H., Srinivas N., Sarnaik M.K. et al. Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2021 Aug 15;13(8):e17187. doi: 10.7759/cureus.17187.
- Grainge M.J., West J., Card T.R. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010 Feb 20;375(9715):657–63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2.
- Zitomersky N.L., Verhave M., Trenor C.C. 3rd. Thrombosis and inflammatory bowel disease: a call for improved awareness and prevention. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):458–70. doi: 10.1002/ibd.21334.
- Lazzerini M., Bramuzzo M., Maschio M. et al. Thromboembolism in pediatric inflammatory bowel disease: systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Oct;17(10):2174–83. doi: 10.1002/ibd.21563.
- Alkim H., Koksal A.R., Boga S. et al. Etiopathogenesis, Prevention, and Treatment of Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Sep;23(6):501–510. doi: 10.1177/1076029616632906.
- Al Yarubi Z., Schreiber R., Sargent M. A135 Hemorrhagic cns infarct as a manifestation of ulcerative colitis with liver cirrhosis in an adolescent boy. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2019 March; 2(Suppl.2): 269–270. doi: 10.1093/jcag/gwz006.134.

8. Zamani M., Ebrahimiabar F., Alizadeh-Tabari S. et al. Risk of Common Neurological Disorders in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2024 Jan 25; izae012. doi: 10.1093/ibd/izae012.
9. Gala D., Newsome T., Roberson N. et al. Thromboembolic Events in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Overview. *Diseases.* 2022 Sep 30;10(4):73. doi: 10.3390/diseases10040073.
10. Tezel A., Demir M. Inflammatory bowel disease and thrombosis. *Turk J Haematol.* 2012 Jun;29(2):111–9. doi: 10.5505/tjh.2012.04557.
11. Giannini M.J., Coleman M., Innerfield I. Letter: Antithrombin activity in homocystinuria. *Lancet.* 1975 May 10;1(7915):1094. doi: 10.1016/s0140-6736(75)91870-x.
12. Fryer R.H., Wilson B.D., Gubler D.B. et al. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb.* 1993 Sep;13(9):1327–33. doi: 10.1161/01.atv.13.9.1327.
13. Dilillo A., Del Giudice E., Cucchiara S. et al. Evaluation of Risk for Thromboembolic Events in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 May 1;74(5):599–604. doi: 10.1097/MPG.00000000000003398.
14. Al Tahan A., Mageed S.A., Al Momen A. et al. Cerebral venous thrombosis as a complication of ulcerative colitis associated with protein-S deficiency: case report and review of literature. *Saudi J Gastroenterol.* 1998 Jan;4(1):34–7.
15. Bernstein C.N., Sargent M., Vos H.L., Rosendaal F.R. Mutations in clotting factors and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2007 Feb;102(2):338–43. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00974.x.
16. Marjot T., Yadav S., Hasan N. et al. Genes associated with adult cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2011 Apr;42(4):913–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.602672.
17. Katsanos A.H., Katsanos K.H., Kosmidou M. et al. Cerebral sinus venous thrombosis in inflammatory bowel diseases. *QJM.* 2013 May;106(5):401–13. doi: 10.1093/qjmed/hcs229.
18. Nylund C.M., Goudie A., Garza J.M. et al. Venous thrombotic events in hospitalized children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 May;56(5):485–91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182801e43.
19. Rivera-Suazo Y., Argüello Calderon I., Vázquez-Frias R. Cerebral venous sinus thrombosis in a pediatric patient with inflammatory bowel disease: A case report. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2020 Jul-Sep;85(3):364–366. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2019.07.007.
20. Rumyancev A.G., Maschan M.A., Zharkov P.A., Svirin P.V. Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents. Moscow, 2015. (In Russ.)
Румянцев А.Г., Масчан М.А., Жарков П.А., Свирин П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. М., 2015.
21. Fong J., Rose D., Katzen I. et al. Stroke in patients with inflammatory bowel disease *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Jan;1(14), Suppl 1: S14. doi: 10.1097/00054725-200801001-00045.
22. Yarur A., Sussman D., Deshpande A. et al. Inflammatory bowel disease increases the incidence of stroke. P-175. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 January; 17(1), Suppl 1: S65–S66, doi: 10.1093/ibd/17.supplement1.S65c.
23. Andersohn F., Waring M., Garbe E. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease: a population-based nested case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Aug;16(8):1387–92. doi: 10.1002/ibd.21187.
24. Lloyd-Still J.D., Tomasi L. Neurovascular and thromboembolic complications of inflammatory bowel disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989 Nov;9(4):461–6. doi: 10.1097/00005176-19891100-00012.
25. Standridge S., de los Reyes E. Inflammatory bowel disease and cerebrovascular arterial and venous thromboembolic events in 4 pediatric patients: a case series and review of the literature. *J Child Neurol.* 2008 Jan;23(1):59–66. doi: 10.1177/0883073807308706.
26. Saubermann L.J., Deneau M., Falcone R.A. et al. Hepatic Issues and Complications Associated With Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report From the NASPGHAN Inflammatory Bowel Disease and Hepatology Committees. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Apr;64(4):639–652. doi: 10.1097/MPG.0000000000001492.
27. Bernstein C.N., Wajda A., Blanchard J.F. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jan;6(1):41–5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.09.016.
28. Bargen J.A., Barker N.W. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med.* 1936; 58:17–31.
29. Harrison M.J., Truelove S.C. Cerebral venous thrombosis as a complication of ulcerative colitis. *Am J Dig Dis.* 1967; 12:1025–8.
30. Kalbag R.M., Wolf A.L. Cerebral venous thrombosis. London, UK: Oxford University Press; 1967:2–146.
31. Yassinger S., Adelman R., Cantor D. et al. Association of inflammatory bowel disease and large vascular lesions. *Gastroenterology.* 1976 Nov;71(5):844–6.
32. Mayeux R., Fahn S. Strokes and ulcerative colitis. *Neurology.* 1978; 28:571–574.
33. Paradis K., Bernstein M.L., Adelson J.W. Thrombosis as a complication of inflammatory bowel disease in children: a report of four cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985 Aug;4(4):659–62. doi: 10.1097/00005176-198508000-00029.
34. Markowitz R.L., Ment L.R., Gryboski J.D. Cerebral thromboembolic disease in pediatric and adult inflammatory bowel disease: case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989 Apr;8(3):413–20. doi: 10.1097/00005176-198904000-00028.
35. Calderon A., Wong J.W., Becker L.E. Multiple cerebral venous thromboses in a child with ulcerative colitis. *Clin Pediatr (Phila).* 1993 Mar; 32(3):169–71. doi: 10.1177/000992289303200310.
36. Gormally S.M., Bourke W., Kierse B. et al. Isolated cerebral thrombo-embolism and Crohn disease. *Eur J Pediatr.* 1995 Oct;154(10):815–8. doi: 10.1007/BF01959788.
37. Bridger S., Evans N., Parker A., Cairns S.R. Multiple cerebral venous thromboses in a child with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997 Nov;25(5):533–6. doi: 10.1097/00005176-199711000-00009.
38. Talbot R.W., Heppell J., Dozois R.R., Beart R.W.Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc.* 1986 Feb;61(2):140–5. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65200-8.
39. Keene D.L., Matzinger M.A., Jacob P.J., Humphreys P. Cerebral vascular events associated with ulcerative colitis.

- tis in children. *Pediatr Neurol.* 2001 Mar;24(3):238–43. doi: 10.1016/s0887-8994(00)00264-2.
40. Kao A., Dlugos D., Hunter J.V. et al. Anticoagulation therapy in cerebral sinovenous thrombosis and ulcerative colitis in children. *J Child Neurol.* 2002 Jul;17(7):479–82. doi: 10.1177/088307380201700702.
 41. Jibaly R., Kaddourah A. P-0010: venous sinus thrombosis in a child with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(Suppl 2): S7.
 42. Robison N.J., Dawlabani N., Lastra C.R., Dhall G. Cerebral sinus thrombosis in a child with active ulcerative colitis and factor V Leiden. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Jul;52(7):867–9. doi: 10.1002/pbc.21967.
 43. Diakou M., Kostadima V., Giannopoulos S. et al. Cerebral venous thrombosis in an adolescent with ulcerative colitis. *Brain Dev.* 2011 Jan;33(1):49–51. doi: 10.1016/j.braindev.2010.04.006.
 44. Kutluk G., Hacıfazlıoğlu N.E., Horozoglu H. et al. Cerebral venous thrombosis associated with childhood ulcerative colitis. *Turk Arch Pediatr.* 2013; 48:160–165.
 45. Mahmoud Reza A., Firozeh H., Houman A., Mehri N.S. Pseudotumor cerebri in a case of ulcerative colitis with sagittal sinus thrombosis. *Iran J Pediatr.* 2013 Feb;23(1):109–12.
 46. Rosen I., Berkovitz D., Soudack M. et al. Cerebral vein thrombosis in a child with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J.* 2007 Aug;9(8):620–1.
 47. Barclay A.R., Keightley J.M., Horrocks I. et al. Cerebral thromboembolic events in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Apr;16(4):677–83. doi: 10.1002/ibd.21113.
 48. Kappelman M.D., Horvath-Puhó E., Sandler R.S. et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut.* 2011 Jul;60(7):937–43. doi: 10.1136/gut.2010.228585.
 49. Zitomersky N.L., Levine A.E., Atkinson B.J. et al. Risk factors, morbidity, and treatment of thrombosis in children and young adults with active inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Sep;57(3):343–7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31829ce5cd.
 50. Martín-Masot R., Ortiz Pérez P., Serrano Nieto J. et al. Central Venous Sinus Thrombosis in a Boy With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Front Pediatr.* 2019 Feb 1;7:19. doi: 10.3389/fped.2019.00019.
 51. Rohani P., Javadzadeh M., Khalili M., Zojaji R. Cerebral venous thrombosis in a child with inflammatory bowel disease. *Iran J Child Neurol.* 2021 Summer;15(3):159–166. doi: 10.22037/ijcn.v15i3.32771.
 52. Hamid M., Ahizoune A., Berri M.A. Cerebral venous thrombosis secondary to ulcerative colitis: A case report with a literature review. *Radiol Case Rep.* 2023 Jan 11;18(3):1201–1204. doi: 10.1016/j.radcr.2022.12.009.
 53. Selvitop O., Poretti A., Huisman T.A., Wagner M.W. Cerebral sinovenous thrombosis in a child with Crohn's disease, otitis media, and meningitis. *Neuroradiol J.* 2015 Jun;28(3):274–7. doi: 10.1177/1971400915589688.
 54. Kim I., Min K.H., Yeo M. et al. Unusual Case of Cerebral Venous Thrombosis in Patient with Crohn's Disease. *Case Rep Neurol.* 2015 May 13;7(2):115–20. doi: 10.1159/000430805.
 55. Salloum R., Alhalabi N., Almidani M.A. A Case of Syrian Child with Cerebral Infarction as an Extraintestinal Manifestation of Ulcerative Colitis. *Case Rep Gastrointest Med.* 2019 Feb 26;2019:5984094. doi: 10.1155/2019/5984094.
 56. Bracken J., Barnacle A., Ditchfield M. Potential pitfalls in imaging of paediatric cerebral sinovenous thrombosis. *Pediatr Radiol.* 2013 Jan;43(2):219–31. doi: 10.1007/s00247-012-2402-6.
 57. Rohani P., Taraghikhah N., Nasehi M.M. et al. Cerebrovascular Events in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of Published Cases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022 May;25(3):180–193. doi: 10.5223/pgahn.2022.25.3.180.
 58. Zhang X.Y., Dong H.C., Wang W.F., Zhang Y. Risk of venous thromboembolism in children and adolescents with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2022 Apr 28;28(16):1705–1717. doi: 10.3748/wjg.v28.i16.1705.
 59. De Laffolie J., Ballauff A., Wirth S. et al. CEDATA-GPGE Study Group. Occurrence of Thromboembolism in Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease: Data From the CEDATA-GPGE Registry. *Front Pediatr.* 2022 Jun 3;10:883183. doi: 10.3389/fped.2022.883183.
 60. Aardoom M.A., Klomberg R.C.W., Kemos P. et al. PIBD-SETQuality Consortium. The Incidence and Characteristics of Venous Thromboembolisms in Paediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Prospective International Cohort Study Based on the PIBD-SETQuality Safety Registry. *J Crohns Colitis.* 2022 Jun 24;16(5):695–707. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab171.
 61. Gandhi J., Mages K., Kucine N., Chien K. Venous Thromboembolism in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Scoping Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Oct 1;77(4):491–498. doi: 10.1097/MPG.0000000000003889.
 62. Klomberg R.C.W., Hellendoorn A.E., Kemos P., Rizopoulos D. et al. PIBD-SETQuality Safety Registry collaborators. Rare and severe adverse events in children with inflammatory bowel disease: analysis of data from the PIBD-SETQuality Safety Registry. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024 Jun;8(6):422–432. doi: 10.1016/S2352-4642(24)00078-6.
 63. Vazquez S.R., Rondina M.T., Pendleton R.C. Azathio-prine-induced warfarin resistance. *Ann Pharmacother.* 2008 Jul;42(7):1118–23. doi: 10.1345/aph.1L077.
 64. Murata S., Ishikawa N., Oshikawa S. et al. Cerebral sinus thrombosis associated with severe active ulcerative colitis. *Intern Med.* 2004 May;43(5):400–3. doi: 10.2169/internalmedicine.43.400.
 65. Margreiter R. European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion. Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet.* 2002 Mar 2;359(9308):741–6. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07875-3.
 66. Karmiris K., Bossuyt P., Sorrentino D. et al. ECCO CONFER investigators. Cerebrovascular events in inflammatory bowel disease patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha agents. *J Crohns Colitis.* 2015 May;9(5):382–9. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv042.
 67. Danese S., Sans M., Scaldaferri F. et al. TNF-alpha blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol.* 2006 Feb 15;176(4):2617–24. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2617.
 68. Reddy J.G., Loftus E.V. Jr. Safety of infliximab and other biologic agents in the inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006 Dec;35(4):837–55. doi: 10.1016/j.gtc.2006.09.008.

69. Diamond C.E., Hennessey C., Meldau J. et al. Catheter-Related Venous Thrombosis in Hospitalized Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Characteristics, and Role of Anticoagulant Thromboprophylaxis with Enoxaparin. *J Pediatr.* 2018 Jul;198:53–59. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.039.
70. Story E., Bijelic V., Penney C. et al. Safety of Venous Thromboprophylaxis With Low-molecular-weight Heparin in Children With Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Nov 1;73(5):604–609. doi: 10.1097/MPG.0000000000003231.
71. Bidlingmaier C., Kenet G., Kurnik K. et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparins in children: a systematic review of the literature and meta-analysis of single-arm studies. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Oct;37(7):814–25. doi: 10.1055/s-0031-1297173.
72. Nguyen G.C., Bernstein C.N., Bitton A. et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2014 Mar;146(3):835–848.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.042.
73. Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):292–310. doi: 10.1097/MPG.0000000000002036.
74. Torrente F., Meade S., Benchimol E.I. et al. Thromboprophylaxis Use in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: An International RAND Appropriateness Panel. *J Crohns Colitis.* 2022 Nov 1;16(10):1609–1616. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac073.
75. Hamant L.G., Gonzalez-Llanos L., Patel A.S. et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients Hospitalized With a Central Line. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 May 1;76(5):610–615. doi: 10.1097/MPG.0000000000003747.
76. Mitchel E.B., Rosenbaum S., Gaeta C. et al. Venous Thromboembolism in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 May 1;72(5):742–747. doi: 10.1097/MPG.0000000000003078.
77. Kader H.A., Berman W.F., Al-Seraihy A.S. et al. Prevalence of factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase C677T thrombophilic mutations in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Nov;35(5):629–35. doi: 10.1097/00005176-200211000-00008.
78. McKie K., McLoughlin R.J., Hirsh M.P. et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Children and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *J Surg Res.* 2019 Nov;243:173–179. doi: 10.1016/j.jss.2019.04.087.
79. Bouchal S., Alami B., Chtaou N. et al. Cerebral venous thrombosis during relapse of ulcerative colitis: Case report with review of literature. *J Med Vasc.* 2021 Feb;46(1):22–27. doi: 10.1016/j.jdmv.2020.12.004.
80. Kuenzig M.E., Bitton A., Carroll M.W. et al. Inflammatory Bowel Disease Increases the Risk of Venous Thromboembolism in Children: A Population-Based Matched Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2021 Dec 18;15(12):2031–2040. doi: 10.1093/ecco-jcc/jbab113.
81. De Filippis E.M., Barfield E., Leifer D. et al. Cerebral venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 2015 Feb;16(2):104–8. doi: 10.1111/1751–2980.12212.
82. Lishchinskaya A.A., Kagramanova A.V., Zvyaglova M. Yu. et al. Thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Farmateka.* 2019; 26(2):10–19. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2019.2.10–19.
Лишинская А.А., Каграманова А.В., Звяглова М.Ю., и соавт. Тромбозомбические осложнения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Фарматека.* 2019; 26(2):10–19. doi: 10.18565/pharmateca.2019.2.10–19.
83. Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I. et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologiya.* 2023;22(3):10–49. (In Russ.) doi: 10.33878/2073–7556–2023–22–3–10–49.
Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые. *Колопроктология.* 2023;22(3):10–49. doi: 10.33878/2073–7556–2023–22–3–10–49.
84. Kornienko Elena A., Khavkin Anatoly I., Fedulova Elvira N. et al. Draft recommendations of the Russian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition on Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease in Children. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;171(11): 100–134. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-171–11–100–134.
Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Федулова Е.Н. и др. Проект рекомендаций российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;171(11): 100–134. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-171–11–100–134.
85. Chien K.A., Hammad H.T., Gerber L. et al. Pediatric Gastroenterologists' Approach to Venous Thromboembolism Prophylaxis in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb;66(2):286–288. doi: 10.1097/MPG.0000000000001690.