

# Мультипрофессиональный подход к диагностике нарушений в системе коагуляции у детей с различной патологией

О. Б. Гордеева<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-8311-9506, obr@yandex.ru

М. С. Карасева<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9883-0445, mariakuzubova12@mail.ru

Д. Е. Лаврецкий<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8209-632x, dldl1995@mail.ru

М. А. Бабайкина<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9510-5515, mbabaykina@gmail.com

Н. Д. Вашакмадзе<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-8320-2027, nato-nato@yandex.ru

М. А. Солошенко<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6150-0880, margosoloshenko@mail.ru

Г. В. Ревуненков<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-7834-213X, rgv07@mail.ru

Э. А. Абашидзе<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-5366-89x, 2803abashidze@mail.ru

М. В. Егорова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9805-1938, asegor@rambler.ru

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

**Резюме.** Весьма актуальной проблемой в педиатрии является проблема нарушений функционирования в системе гемостаза, особенно в ее противосвертывающей системе. Дефицит факторов системы фибринолиза и противосвертывающей системы повышает риск развития тромбозов. У детей на фоне хронической патологии, с синдромами заболеваний нервной, сердечно-сосудистой систем, а также у пациентов с наследственными или приобретенными генетическими заболеваниями при дефиците факторов противосвертывающей системы (врожденного или приобретенного генеза) отмечаются эпизоды тромботических событий. Тромбоз у детей с генетически обусловленными тромбофилиями чаще возникает при воздействии дополнительных факторов риска. В раннем неонатальном периоде дефицит антикоагулянтных факторов проявляется в виде фульминантной пурпуры с последующим развитием некрозов кожи. Генетический фактор в развитии тромбофилий приводит к недостатку или дефекту факторов свертывания крови, рецепторов тромбоцитов либо проявляется в виде наследственной предрасположенности. Проводимый в настоящее время скрининг системы гемостаза не обеспечивает должным образом выявление причин тромбоза. Развитие тромботических осложнений у детей является мультифакториальным патологическим состоянием и требует мультидисциплинарного подхода к диагностическим и лечебным мероприятиям. Проблема своевременной диагностики дефицита естественных антикоагулянтов носит социально значимый характер. В настоящее время регулярно пересматриваются международные консенсусы и национальные протоколы лечения и профилактики венозного тромбэмболизма. В представленном исследовании проводилась оценка системы естественных антикоагулянтов у детей с различной патологией. В исследование были включены 33 пациента с подтвержденными диагнозами (кардиоваскулярная патология, синдромы заболеваний нервной системы, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, наследственный моногенный синдром). Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости полиморфизмов в генах коагуляции (у трети детей с различными заболеваниями в исследовании), у части пациентов определено снижение активности протеинов С и S (от 12% до 36%), что подтверждает необходимость проведения представленной диагностики для прогноза состояния и оценки гемостаза у детей.

**Ключевые слова:** гемостаз, протеин С, протеин S, факторы, полиморфизмы, гены, фактор Виллебранда, дети, мультидисциплинарный подход.

**Для цитирования:** Гордеева О. Б., Карасева М. С., Лаврецкий Д. Е., Бабайкина М. А., Вашакмадзе Н. Д., Солошенко М. А., Ревуненков Г. В., Абашидзе Э. А., Егорова М. В. Мультипрофессиональный подход к диагностике нарушений в системе коагуляции у детей с различной патологией // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 59-66. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.010

# Multidisciplinary approach to the diagnosis of disorders of coagulation system in children with various pathologies

Olga B. Gordeeva<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-8311-9506, obr@yandex.ru

Maria S. Karaseva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9883-0445, mariakuzubova12@mail.ru

Daniil E. Lavretsky<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8209-632x, dld1995@mail.ru

Marina A. Babaykina<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9510-5515, mbabaykina@gmail.com

Nato D. Vashakmadze<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-8320-2027, nato-nato@yandex.ru

Margarita A. Soloshenko<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6150-0880, margosoloshenko@mail.ru

Grigory V. Revunenkov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-7834-213X, rgv07@mail.ru

Eka A. Abashidze<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-5366-89x, 2803abashidze@mail.ru

Marina V. Egorova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9805-1938, asegor@rambler.ru

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

**Abstract.** A significant problem in pediatrics is the hemostasis dysfunction, especially its anticoagulant system. The deficiency of fibrinolysis factors and the anticoagulant system increases the risk of thrombosis. Children with chronic diseases, such as cardiovascular, nervous systems, in patients with hereditary genetic diseases with a deficiency of anticoagulant factors (congenital or acquired), may have episodes of thrombotic events. Thrombosis in children with genetically determined thrombophilia often occurs in the context of risk factors. In the early neonatal period, the deficiency of anticoagulant factors manifests as the form of fulminant purpura, followed by the development of skin necrosis. The genetic factor plays one of the most important reasons in the thrombophilia development, which leads to a deficiency or defect in blood coagulation factors, platelet receptors, or manifests itself in the form of a hereditary predisposition. The current screening of hemostasis does not properly identify the causes of thrombosis. The development of thrombotic complications in children is a multifactorial pathological condition and requires multidisciplinary approach in diagnostic and therapeutic measures. The problem of correct in time diagnostics has the socially significant nature. Currently, international consensus and national protocols for the treatment and prevention of venous thromboembolism are regularly reviewing. In the study, the system of natural anticoagulants was evaluated in children with various pathologies. The study included 33 patients with confirmed diagnoses, including cardiovascular pathology, syndromes of nervous diseases, undifferentiated connective tissue dysplasia, hereditary monogenic syndrome. The results obtained indicate a high frequency of occurrence of polymorphisms in coagulation genes (in a third of children with various diseases in the study), in some children a decrease in the activity of natural anticoagulants (NAC) proteins (S, C) (from 12 to 15%) was determined, which confirms the need for the presented diagnostics to predict the condition and assess hemostasis in children.

**Keywords:** hemostasis, protein C, protein S, factors, polymorphisms, genes, von Willebrand factor, children, multidisciplinary approach.

**For citation:** Gordeeva O. B., Karaseva M. S., Lavretsky D. E., Babaykina M. A., Vashakmadze N. D., Soloshenko M. A., Revunenkov G. V., Abashidze E. A., Egorova M. V. Multidisciplinary approach to the diagnosis of disorders of coagulation system in children with various pathologies // *Lechaschi Vrach.* 2022; 12 (25): 59-66. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.010

В течение последних лет стали чаще встречаться тромботические события в детском возрасте, которые у большинства педиатрических пациентов возникают на фоне различных заболеваний — врожденных пороков сердца, кардиомиопатий, ревматической, инфекционной и онкологической патологии, после хирургических вмешательств, травм и т. д. [1].

Однако используемый в настоящее время подход скрининга при исследовании коагулограммы не обеспечивает должным образом выявление причин тромбозов, особенно в группе пациентов детского возраста. Кроме того, не всегда уделяется внимание наследственным факторам — семейному тромботическому анамнезу и наличию клинически значимых полиморфизмов у пациента и его близких родственников. Это порой является определяющим звеном в тактике ведения пациента.

Согласно данным литературы в течение последних лет тромбоз сосудов различной локализации диагностируют у детей все чаще. При этом тромботические и тромбоэмболические осложнения все чаще ведут к инвалидизации и смерти пациентов. Клиническая манифестация различных тромботических осложнений наблюдается у 5,3 пациента на 10 000 детей, госпитализированных в течение года [2].

Известно также, что наиболее значимые полиморфизмы генов свертывающей системы крови матери и новорожденного ассоциируются с развитием перинатальных осложнений. Предпосылками к этому могут служить дефицит факторов систем естественных антикоагулянтов (ЕАК) и наличие полиморфизмов в генах коагуляции.

Среди генетически обусловленных изменений у детей диагностируют тромбофилии, связанные с дефицитом ЕАК — антитромбина III (АТ III), протеинов С и S, а также мутации аллеля G20210A в гене протромбина. Кроме того, выявляют резистентность к активированному протеину С, обусловленную мутацией гена V фактора.

Тромботические события у детей являются мультифакторальным патологическим состоянием и расцениваются как мультидисциплинарная проблема. Тромбоз у детей с генетически обусловленными тромбофилиями чаще возникает при воздействии дополнительных факторов риска: длительного периода иммобилизации, наличия катетера, длительного и устойчивого обезвоживания, гиподинамии, ожирения, приема гормональных препаратов, экстракорпорального кровообращения.

По данным исследования, проведенного в 2017 г. [3] при участии 73 детей до 18 лет с тромботическими и промежуточ-

ными факторами риска развития артериального ишемического инсульта (АИС), были получены следующие данные: десять полиморфизмов в 8 генах-кандидатах, кодирующих коагуляционные и фибринолитические белки. Мутация гена фактора V (фактора Лейдена) была связана с повышенным в 4,72 раза риском АИС и в 8,29 раза — перинатального АИС. У носителей аллеля *FXIII-A Leu34* риск детского АИС был повышен в 2,21 раза. Комбинированная гетерозиготность *FV* Лейдена/*FV* *HR2*, *FV* Лейдена/*MTHFR A1298C*, *FV* Лейдена/*MTHFR*, *C677T/MTHFR A1298C* и *FV* Лейдена/*FV*, *HR2/MTHFR A1298C* была выявлена у детей с АИС, но не обнаруживалась в контрольной группе участников, что выявило статистически значимую разницу. Это исследование «случай — контроль» показывает, что, помимо уже ранее известных, ассоциации между *FV* Лейдена и АИС, другие ранее незарегистрированные полиморфизмы генов коагуляционных факторов (*FXIII-A p.Val34Leu*) и некоторые комбинации полиморфизмов, которые всегда включают в себя еще и гетерозиготные мутации *FV* Лейдена, могут быть связаны с АИС в хорватской популяции [3].

Наследственные тромбофилии впервые были описаны F. L. J. Jordan и A. Nandorff [4]. Термин «тромбофилии» был предложен норвежским клиницистом O. Egeberg [5, 6]. На XV Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу (Иерусалим, 1995) и на XIII собрании Европейского и Африканского отделений Международного общества гематологов (Стамбул, 1996) термины «тромбоэмболический синдром» и «гиперкоагулемия» были объединены в единое понятие «тромбофилия», под которым в настоящее время подразумевают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которых лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза и гемореологии [7].

Генетический фактор в развитии тромбофилий приводит к недостатку или дефекту тех или иных факторов свертывания крови, рецепторов тромбоцитов либо проявляется в виде наследственной предрасположенности [8].

У детей, имеющих ряд заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем, а также с наследственными моногенными синдромами и дисплазией соединительной ткани на фоне эндотелиальной дисфункции могут происходить нарушения в каскаде активации факторов свертывания. Данные изменения, в свою очередь, способны усугублять прогрессирование основного заболевания и вести к развитию тромботических осложнений.

У детей с тромбоэмболическими нарушениями почти в половине случаев имеются врожденные тромбофилические состояния. Разрешающие факторы для проявлений наследственных тромбофилий в большинстве случаев аналогичны причинам приобретенных тромботических состояний: центральные венозные катетеры, катетеры пуповины, опухолевые заболевания, системные васкулиты, ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), химиотерапия, травмы, иммобилизация, инфекции, аутоиммунная патология, шок, сепсис, прием гормональных препаратов, гипергомоцистеинемия и др. [9].

Значительная роль в диагностике претромботических и тромботических состояний принадлежит предшествующему гемостазиологическому анамнезу ребенка и семейному анамнезу: наличию ишемических инсультов, рецидивирующих нарушений мозгового кровообращения, инфарктов

различных органов, тромбоэмболических осложнений. Патогенетическими механизмами тромбофилии могут служить гемореологические нарушения, дефекты сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, дефицит или аномалии антикоагулянтов, плазменных факторов свертывания, нарушения фибринолиза, метаболические расстройства, а также сочетания нескольких видов дефектов. Подобные нарушения могут быть как приобретенными, так и генетически обусловленными, которые в свою очередь подразделяются на гомозиготные и гетерозиготные.

В основе патогенеза артериальных тромбозов лежат нарушения целостности сосудистой стенки и активация адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. Венозные тромбозы в основном обусловлены снижением кровотока и/или нарушением коагуляционного и фибринолитического потенциала плазмы. Тромбоциты также участвуют в развитии венозных тромбозов за счет генерации тромбина внутри сосудов [10], повышения уровня тромбоцитарных микровезикул и снижения уровня простациклина [10, 11].

Распространенность венозных тромбозов в общей детской популяции варьирует от 0,07 до 0,14 случая на 10 000 детей в год, 5,3 случая на 10 000 обращений к врачу или 24 случаев на 1000 госпитализаций в блоки интенсивной терапии новорожденных [12].

Одна из основных причин тромбозов у детей, особенно в раннем возрасте, — это дефицит витамин К-зависимого фактора — протеина С (РС), который инактивирует активность Va и VIIa факторов свертывания крови и системы фибринолиза (рис.). Тяжелая врожденная недостаточность протеина С относится к редким наследственным болезням, возникает у пациентов с гомозиготной или двойной гетерозиготной мутацией гена протеина С — *PROC2*. Гомозиготная

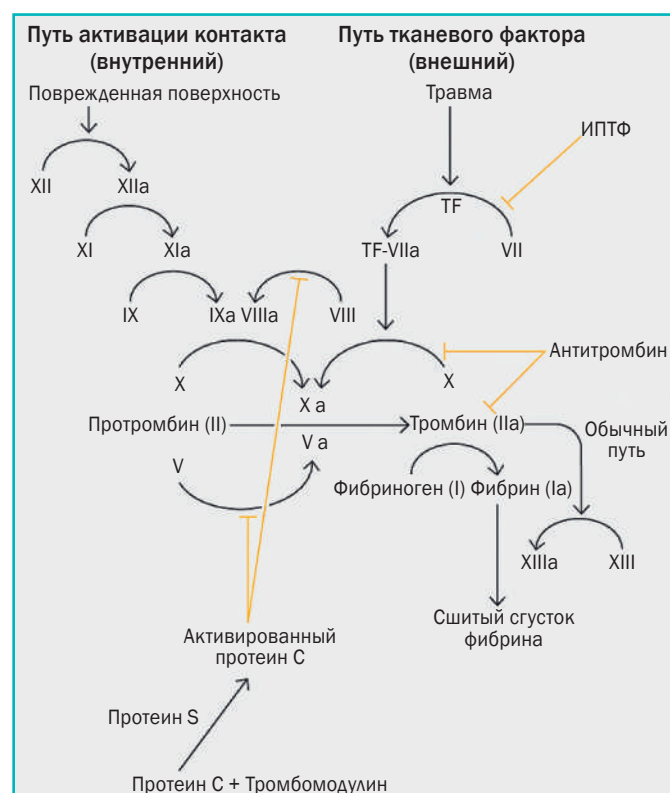


Рис. Роль системы ЕАК в регуляции гемостаза [13] / The role of natural anticoagulants in the regulation of hemostasis [13]



мутация в гене протеина С (*PROC*) несовместима с жизнью и приводит к гибели новорожденного в первые часы, а порой и внутриутробно. Частота встречаемости ~ 1 на 500 000–750 000 живорожденных. Дефицит протеина С способен провоцировать развитие некротических поражений кожных покровов у детей.

Ученые Ч. Эсмон и П. Комп в 1984 г. описали у пациентов дефицит протеина S (PS), являющегося кофактором протеина С, также витамин К-зависимый. Дефицит PS может быть обусловлен различными структурными изменениями кодирующих последовательностей, более 90% клинически значимых мутаций являются точечными однонуклеотидными заменами. Гомозиготные формы дефицита протеина S несовместимы с жизнью [14].

В 1993 г. шведским ученым Бьерном Дальбеком описана семейная форма тромбофилии, возникающая в результате резистентности к активированному протеину С. В 1994 г. доктор R. M. Bertina обнаружил лейденскую мутацию, являющуюся наиболее распространенной тромбофилией и имеющую место у 5% европейцев. Эту мутацию в гене, кодирующем активность проакцелерина (V фактора свертываемости крови), стали называть мутацией Лейдена в честь города Лейден в Голландии, где был впервые описан механизм ее возникновения [15].

Распространенность мутации Лейдена в популяции зависит от расы: у представителей белой расы частота составляет примерно 2–15%, а у монголоидной и негроидной почти не обнаруживается. Наличие данной мутации повышает риск развития тромбозов у гетерозигот в 3–8 раз, у гомозигот — в 80–100 раз (клинически значимый полиморфизм в гене V фактора *R534Q G>A*). При наличии полиморфизмов в генах коагуляции антикоагулянты следует назначать только перед планируемой операцией, при серьезных травмах и гормональной терапии [16, 17].

В настоящее время в РФ отсутствует классификация оценки риска клинически значимых тромбофилий у детей. В зависимости от степени риска, согласно классификации Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013), выделяют тромбофилии высокого и низкого уровня риска (критерии степеней риска тромбофилии представлены в табл. 1).

Проблема своевременной диагностики дефицита ЕАК носит социально значимый характер. В настоящее время регулярно пересматриваются международные консенсусы

и национальные протоколы лечения и профилактики венозного тромбэмболизма.

Целью данной работы было обосновать мультипрофессиональный подход к диагностике нарушений гемостаза у детей с различной патологией.

### Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.8. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при  $n < 50$ ) и Колмогорова — Смирнова (при  $n \geq 50$ ). Во всех случаях распределение отличалось от нормального, по этой причине мы использовали описание количественных показателей, выполненное с указанием медианы (25; 75 перцентили). Сравнение независимых групп проводили при помощи критерия Манна — Уитни (в случае сравнения двух выборок) и критерия Краскела — Уоллиса ( $\geq 3$  выборки). Для сравнения распределения категориальных признаков использовали критерий согласия Пирсона  $\chi^2$  (хи-квадрат) и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы  $2 \times 2 \leq 5$ ). Во всех случаях множественных сравнений проводился перерасчет уровня значимости  $p$  с применением поправки Бонферрони. Проверка гипотез была двусторонней, значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

### Материалы и методы исследования

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст до 18 лет;
- подтвержденный диагноз кардиоваскулярной патологии, синдромов заболеваний нервной системы, недифференцированной дисплазии соединительной ткани, наследственного моногенного синдрома;
- информированное согласие, подписанное законным представителем и участником, достигшим 15 лет.

Критерии исключения из исследования:

- отказ от продолжения исследования по причине технических трудностей, например, обстоятельств, не позволяющих родителям сопровождать ребенка для поездки в исследовательский центр.

Обследованы 33 пациента — 18 девочек и 15 мальчиков в возрасте от 1 до 18 лет. Медиана возраста составила 9,9 года. Пациенты были разделены на несколько групп: первую составили пациенты с заболеваниями нервной системы (5 человек с дегенеративными нервно-мышечными болезнями); вторую — дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (8 человек с гипертрофической кардиомиопатией); третью группу — дети с наследственными моногенными синдромами (5 человек: 2 ребенка с мукополисахаридозом II типа (МПСII), 1 ребенок с синдромом Ретта, 1 — с глазокочным альбинизмом, 1 — с синдромом Пудлака); четвертую группу — дети с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) — 15 пациентов (все с малыми аномалиями развития сердца).

Всем пациентам было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза жизни и болезни, жалобы пациента, общий осмотр с использованием пальпации, перкуссии, аускультации, измерения артериального давления, а также сатурации с использованием пульсоксиметра.

Инструментальные методы обследования включали проведение электрокардиографии, ультразвукового исследова-

Таблица 1 Классификация риска тромбофилии [таблица составлена авторами], [18] / Thrombophilia risk classification [table compiled by the authors], [18]	
Низкий риск	Высокий риск
Мутация гена фактора V (мутация Лейдена), гетерозиготная	Дефицит антитромбина III (снижение активности до уровня менее 60%)
Мутация гена протромбина, гетерозиготная	Двойная гетерозиготная мутация гена протромбина и фактора V (мутация Лейдена)
Дефицит протеина С (снижение активности до уровня менее 50%)	Мутация гена фактора V (мутация Лейдена), гомозиготная
Дефицит протеина S (снижение активности во II и III триместре беременности до уровня менее 30% и 24% соответственно)	Мутация гена протромбина, гомозиготная

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфизмов генов коагуляции в исследовании [таблица составлена авторами] / The frequency of occurrence of coagulation gene polymorphisms in the study [table compiled by the authors]

Полиморфизм генов коагуляции	Гомозигота по полиморфизму (% случаев)	Гетерозигота по полиморфизму (% случаев)	Всего (% случаев от общего числа пациентов)
<i>FGB</i> (455, G>A)	Не встречалось	13	39
<i>PAI-1/SERPINE1</i> (-675, 5G>4G)	3	7	30
<i>F2</i> (20210, G>A)	Не встречалось	3	9%
<i>F5</i> (R534Q, G>A)	Не встречалось	3	9%
<i>F7</i> (R353Q, G>A)	Не встречалось	7	21,2%
<i>MTHFR</i> (E429A, A>C)	2	8	30%
<i>MTR</i> (D919G, A>G)	2	6	24,2%
<i>MTRR</i> (I22M, A>G)	2	7	27,3

ния (УЗИ) органов брюшной полости, почек, щитовидной железы с помощью сканера Acuson S 2000 (Siemens, Германия) и эхокардиографию (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере Vivid E 90 (GE, США).

Лабораторные методы обследования включали: клинический анализ крови, расширенную панель тестов для оценки системы гемостаза с определением протромбина по Квику, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, фибриногена, активности и количества протеинов С (РС) и S (PS), плазминогена, D-димера, фактора Виллебранда на автоматическом коагулографе STA CompactMax (Stago, Франция). В сыворотке крови исследовали уровень витамина B<sub>12</sub> и гомоцистеина иммунохемилюминесцентным методом, а также уровень гормонов щитовидной железы.

Исследование полиморфизмов в генах коагуляции проводилось на образцах ДНК, выделенных из цельной венозной крови методом ПЦР в режиме реального времени. Исследован ряд полиморфизмов в генах гемостаза: *F2* (20210, G>A), *F5* (R534Q, G>A), *F7* (R353Q, G>A), *FGB* (455, G>A), *SERPINE1* (-675, 5G>4G), генах фолатного цикла (*MTHFR* (A222V, C>T), *MTHFR* (E429A, A>C), *MTR* (D919G, A>G), *MTRR* (I22M, A>G).

Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены с помощью двухкомпонентных систем для взятия крови — одноразовых полипропиленовых пробирок с цитратом натрия (3,2%), трикалий этилендиаминтетрауксусной кислотой (K3 EDTA) и активатором свертывания (BD, Vacutainer, США).

## Результаты

При инструментальном исследовании были выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 5 (15,1%) пациентов, в том числе гипертрофия левого желудочка, снижение насосной функции сердца, клапанная патология. При этом сочетанная патология отмечена у 3 (9%) пациентов.

По данным УЗИ брюшной полости были выявлены следующие отклонения: увеличение размеров печени у 12,1% (n = 4); гиперплазия мезентеральных лимфоузлов, изменение сосудистого рисунка печени. При этом сочетанные изменения (гепатомегалия и лимфаденопатия) отмечены у 2 (6%) пациентов.

По данным УЗИ мочевыводящей системы выявлено удвоение лоханки у 2 детей (6%), удвоение почек — у 1 (3%).

Увеличение объема щитовидной железы выявлено у 2 (6%) пациентов, из них в одном случае с диффузными изменения-

ми в щитовидной железе. Расширенные фолликулы, кисты, асимметрия долей выявлены у 3 (9%) пациентов. При этом повышение уровня трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) отмечено у 70% пациентов (14 девочек и 9 мальчиков), интервал значений колебался от 3,24 до 5,94 пг/мл. Уровень тироксина (Т<sub>4</sub> свободный) был повышен у 1 (3%) мальчика; медиана составила 0,88 (0,75–0,95) нг/дл; IQR (0,75–0,95); интервал колебался от 0,064 до 1,17 нг/дл. Полученные данные свидетельствуют о вероятном дефиците йода у детей.

При исследовании ЭКГ выявлены следующие отклонения от нормы: миграция водителя ритма у 5 (15%) пациентов, брадикардия у 5 (15%) пациентов, атриовентрикулярная блокада 1-2 степени — у 1 пациента, экстрасистолия — у 1 пациента (3%). При этом сочетанная патология изменений наблюдалась у 6 детей (18%).

При сравнении показателей между группами статистически значимых различий не выявлено.

При изучении полиморфизмов генов системы гемостаза установлено, что чаще встречались полиморфизмы в гетерозиготном состоянии в генах, оказывающих влияние на фолатный цикл, в генах активатора плазминогена, фибриногена. Эти полиморфизмы при неблагоприятных условиях (длительная иммобилизация конечностей, длительный постельный режим, послеоперационный период менее 4 месяцев, наличие катетера в периферических сосудах) могут способствовать развитию тромботических событий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Исследование полиморфизма 20210 G->A гена протромбина (*F2*) имеет прогностическое значение, позволяющее оценить риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Неблагоприятный вариант полиморфизма (A) наследуется по аутосомно-доминантному типу, при этом повышенный риск тромбофилии имеется при гетерозиготной форме полиморфизма. Носители варианта A полиморфизма имеют высокий риск развития тромботических событий в послеоперационный период.

Полиморфизм в гене V фактора свертывания — мутация Лейдена (*R534Q*, G>AB) приводит к развитию резистентности к активированному протеину С и высокой частоте тромбозов и тромбоэмболий. Гетерозиготная мутация имеет более благоприятный прогноз. В этом случае антикоагулянты назначаются перед планируемой операцией, при серьезных травмах и гормональной терапии.

Полиморфизм 455 G->A гена фибриногена (*FGB*) связан с заменой нуклеотида гуанин (G) на аденин (A) в участке гена. Данный полиморфизм может способствовать увеличению

Таблица 3

Показатели системы плазменного гемостаза [таблица составлена авторами] / Indicators of the plasma hemostasis system [table compiled by the authors]

Показатель	Медиана значений	Межквартильный интервал	Референсные интервалы
ПВ, сек	15,6	14,80, 16,80	13-17
Протромбин по Квику, %	78	80,85	70-120
Тромбиновое время, сек	16,90	14,60, 18,10	14-21
АЧТВ, сек	34,40	32,80, 37,00	25-35
Фибриноген, г/л	2,48	2,10, 3,00	2-4
Протеин S, %	84	72,93	60-120
Протеин S, количество, %	70	59-85	60-140
Протеин C, активность, %	90	82,107	70-120
Протеин C, количество, %	104	95-101	80-130
Фактор Виллебранда, %	90	75,99	70-120

содержания фибриногена в крови и, следовательно, повышать риск тромбозов в сосудистом русле.

Выявление мутации 5G(675)4G в гене ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1*) характеризует высокий риск развития тромботических событий.

Полиморфизмы в генах 677 C/T и 1298 A/C фолатного цикла (*MTHFR*) сопровождаются снижением активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, что в дальнейшем приводит к повышению концентрации гомоцистеина в плазме и возрастанию риска атеросклероза и тромбоза. Ген *MTR* кодирует аминокислотную последовательность фермента метионинсинтазы — важного фермента обмена метионина, катализирующего его образование из гомоцистеина. В качестве кофактора в этой реакции принимает участие витамин B<sub>12</sub> (кобаламин). Полиморфизмы в генах фолатного комплекса повышают риск развития тромботических событий у пациентов с хронической патологией.

При анализе зависимости типа полиморфизма генов коагуляции от нозологической группы заболевания каких-либо закономерностей не показано.

При оценке функционирования системы плазменного гемостаза отклонения в сторону гипокоагуляции по внутреннему пути свертывания выявлены у 5 (15%) пациентов (2 мальчика, 3 девочки). Отклонения в сторону гипокоагуляции по внешнему пути свертывания установлены у 3 (9%) детей (2 девочки, 1 мальчик). При этом сочетанные нарушения отмечались у одного мальчика.

Незначительное снижение уровня фибриногена выявлено у 3 (9%) пациентов (2 девочки, 1 мальчик). Уровень V фактора свертывания был в пределах референсных интервалов у всех пациентов. Данные показателей плазменного звена гемостаза представлены в табл. 3.

Медиана значений активности протеина C составила 90%; IQR (82, 107)%, интервал — 60-144%. При количественном определении медиана уровня протеина C составила 104%, IQR (95-101)%. Снижение активности протеина C выявлено у 12% пациентов (2 мальчика и 2 девочки), при этом половина

из них имели мутацию Лейдена в гетерозиготном состоянии (мальчик и девочка в группе НДСТ).

Медиана (Me) уровня протеина S составила 84%, IQR (72, 93)%, интервал — от 59% до 116%. Медиана количественного определения показателя протеина S составила 70% IQR (59-85)%, интервал — 50-98%. Снижение активности протеина S выявлено у 36% пациентов (8 девочек, 4 мальчика). Выявлены статистически значимые различия между группами наблюдения по уровню количества протеина S ( $p = 0,010$ ) с наименьшим уровнем у детей с НДСТ.

Уровень фактора Виллебранда исследовали для оценки эндотелиальной дисфункции. Медиана его значений составила 90 (75, 99)%, интервал — 52-191%. Повышенный уровень фактора Виллебранда (126,1%) выявлен у 4 пациентов (2 мальчика и 2 девочки). Сниженный уровень фактора Виллебранда выявлен у 2 пациентов, Me — 90% IQR (75, 99)%, интервал — 52-191%. При этом у данных детей наблюдалась незначительная гипокоагуляция по внешнему пути свертывания и геморрагический синдром в анамнезе в виде носовых кровотечений. Эти пациенты были направлены на дальнейшее обследование к гематологу.

Снижение уровня витамина B<sub>12</sub> ниже референсных значений (180-914 пг/мл) выявлено у трети пациентов — в 31% случаев (у 2 девочек, 8 мальчиков). Медиана — 274 (205, 423) пг/мл, интервал — от 119 до 578 пг/мл. Недостаточность витамина B<sub>12</sub> (145-180 пг/мл) наблюдалась в 12,1% случаев у четверых детей — 3 мальчиков и 1 девочки. Интервал уровня витамина B<sub>12</sub> у этих детей составил 154-199 пг/мл. Все они подростки.

Дефицит витамина B<sub>12</sub> (< 145 пг/мл) выявлен у 15,1% (4 мальчиков-подростков и 1 мальчика младшего школьного возраста). Интервал уровня витамина B<sub>12</sub> у них составил 93-143 пг/мл.

Уровень гомоцистеина у всех пациентов был в пределах референсных значений. Отклонений других биохимических показателей на момент исследования выявлено не было.

## Обсуждение

Комплексный подход к диагностике нарушений в системе плазменных факторов гемостаза обеспечивает тщательную основу диагностики патологических нарушений благодаря использованию клинических и лабораторных методов исследования. Результаты инструментальной диагностики служат дополнительными критериями для оценки установленных нарушений.

Полученные результаты мультипрофессионального подхода позволят усовершенствовать алгоритм диагностики различных нарушений в системе гемостаза у детей с различными заболеваниями.

Диагностика, прогнозирование и оптимизация способов коррекции таких изменений гемостаза имеют важное теоретическое и практическое значение. Работ, посвященных изучению проблем нарушений системы гемостаза у педиатрических пациентов, а также взаимосвязи системы гемокоагуляции и патологии сердечно-сосудистой системы, наследственных моногенных синдромов, орфанных болезней, недостаточно. При применении разработанной мультидисциплинарной технологии полученные исследования позволяют персонифицировать дальнейший алгоритм обследования пациентов, выбрать тактику наблюдения.

Выявленные изменения активности белков — ЕАК требуют динамического наблюдения в индивидуальных случаях (при развитии дефицита). В настоящее время изучение



генных полиморфизмов — основа предиктивной медицины. Полученные в работе результаты подтвердили ведущую роль мультипрофессионального подхода в обследовании и стратегии ведения пациентов с различной патологией. Не диагностированные своевременно изменения в работе ЕАК у таких пациентов могут не только усугубить прогрессирование основного заболевания, но и способствовать развитию осложнений и тромботических событий у пациентов с различными заболеваниями нервной, сердечно-сосудистой систем, а также с наследственными моногенными синдромами и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Пациенты с выявленными отклонениями были направлены на консультацию к узким специалистам для коррекции выявленных нарушений.

## Заключение

Результаты дальнейших этапов исследования на большей выборке детей позволят обозначить терапевтические диапазоны для переключения терапии между различными препаратами при антикоагулянтной и сопутствующей антиагрегантной терапии.

Ведение пациентов с патологией сердечно-сосудистой, нервной систем, а также наследственными моногенными синдромами и дисплазией соединительной ткани, сопровождающейся патофизиологическими изменениями — эндотелиальной дисфункцией и отклонениями в системе ЕАК, которые, в свою очередь, могут обусловить нарушения в каскаде активации факторов свертывания, необходимо осуществлять на основании принципов мультидисциплинарного подхода. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Alioglu B., Avci Z., Tokel K., Atac F. B., Ozbek N. Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008; 19 (4): 294-304.
- Raffini L., Huang Y. S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007 // *Pediatrics*. 2009; 124 (4): 1001-1008.
- Desiree CoenHerak et al. Association of Polymorphisms in Coagulation Factor Genes and Enzymes of Homocysteine Metabolism With Arterial Ischemic Stroke in Children // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017; 23 (8): 1042-1051. DOI: 10.1177/1076029616672584.
- Jordan F. L., Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease // *Acta Med Scand*. 1956; 156 (4): 267-275. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1956.tb00084.x. PMID: 13394174.
- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia // *Thromb Diath Haemorrh*. 1965; 13: 516-530. PMID: 14347873.
- Egeberg O. Proceedings: Inherited antithrombin III deficiency and thromboembolism // *Thromb Diath Haemorrh*. 1975; 34 (1): 366. PMID: 1188834.
- Козловская Н. Л. Тромбофилические состояния // *Клин. фармакол. тер.* 2003; 12 (1): 74-79. [Kozlovskaya N. L. Thrombophilic states // *Klin. pharmacol. ter.* 2003; 12 (1): 74-79.]
- Dahlback B., Carlsson M., Svensson P. J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1993; 90 (3): 1004-1008.
- Пишечникова К. И., Мельникова Т. А., Люгаев Е. В. Геморрагический синдром у детей и подростков с маркерами наследственной тромбофилии // *Педиатрия*, 2009; 87 (4): 64-68. [Pshenichnaya K. I., Melnikova T. A., Lyugaev E. V. Hemorrhagic syndrome in children and adolescents with markers of hereditary thrombophilia // *Pediatrics*, 2009; 87 (4): 64-68.]
- Свешникова А. Н., Якушева А. А., Рябых О. Е., Ушакова А. А., Абаева С. И., Обиденный Д. Ю., Нечипуренко М. А. Современные представления о регуляции тромбоцитарного гемостаза // *Креативная кардиология*. 2018; 12 (3): 260-274. [Sveshnikova A. N., Yakusheva A. A., Ryabykh O. Ye., Ushakova A. A., Abayeva S. I., Obyedenny D. Yu., Nechipurenko M. A. Modern ideas about the regulation of platelet hemostasis // *Kreativnaya kardiologiya*. 2018; 12 (3): 260-274.]
- Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017; 1 (16): 4-15. [Vasina L. V., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Endothelial dysfunction and its main markers // *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2017; 1 (16): 4-15.]
- Отто Н. Ю., Сагитова Г. Р., Ледяев М. Я., Гарянин Р. В., Ищенко Е. М., Штепо М. В., Шульдайс В. А. Тромбозы у детей (клинические случаи) // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020; 2 (74): 182-184. [Otto N. Yu., Sagitova G. R., Ledyayev M. Ya., Garyanin R. V., Ishchenko Ye. M., Shtepo M. V., Shul'days V. A. Thrombosis in children (clinical cases) // *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2020; 2 (74): 182-184.]
- Medlibes online medical library, Clotting cascadecoagulation, <https://medlibes.com/entry/clotting-cascade>.
- Schwarz H. P., Fischer M., Hopmeier P., Batard M. A., Griffin J. H. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease // *Blood*. 1984; 64: 1297-1300.
- Vandenbroucke J. P., Koster T., Brit E. et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation // *Lancet*. 1994; 344: 1453-1457.
- Monagle P., Chan A., Goldenberg N. A., et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012; 41: 737S-801S.
- Monagle P., Chan A., Massicotte P., Chalmers E., Michelson A. D. Antithrombotic Therapy in Children // *Chest*. 2004; 126 (3 Suppl.): 645S-687S.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin 124: inherited thrombophilias in pregnancy // *Obstet. Gynecol*. 2011; 118: 730-740.

## Сведения об авторах:

**Гордеева Ольга Борисовна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заведующая отделом научных основ гемостаза Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; obr@yandex.ru

**Карасева Мария Сергеевна**, педиатр, научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ

доказательной медицины Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; mariakuzubova12@mail.ru

**Лаврецкий Даниил Евгеньевич**, лаборант-исследователь отдела научных основ гемостаза Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; dldl1995@mail.ru  
**Бабайкина Марина Анатольевна**, врач высшей категории, детский кардиолог, научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; mbabaykina@gmail.com

**Вашакмадзе Нато Джумберовна**, детский кардиолог, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заведующая отделом орфанных болезней и инвалидизирующих заболеваний Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; nato-nato@yandex.ru

**Солошенко Маргарита Александровна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; margosoloshenko@mail.ru

**Ревуненков Григорий Валерьевич**, врач ультразвуковой диагностики, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела инновационных диагностических методов исследования Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; rgv07@mail.ru

**Абашидзе Эка Амирановна**, врач функциональной диагностики Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; 2803abashidze@mail.ru

**Егорова Марина Владимировна**, врач ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; asegor@rambler.ru

#### **Information about the authors:**

**Olga B. Gordeeva, MD**, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National

Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Scientific Fundamentals of Hemostasis at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; obr@yandex.ru  
**Maria S. Karaseva**, at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; mariakuzubova12@mail.ru

**Daniil E. Lavretsky**, laboratory assistant-researcher of the Department of Scientific Fundamentals of Hemostasis at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; dldl1995@mail.ru

**Marina A. Babaikina**, doctor of the highest category, pediatric cardiologist, researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; mbabaykina@gmail.com

**Nato D. Vashakmadze**, Pediatric Cardiologist, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Orphan Diseases and Disabling Diseases at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; nato-nato@yandex.ru

**Margarita A. Soloshenko, MD**, Leading Researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; margosoloshenko@mail.ru

**Grigory V. Revunenkov**, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Leading Researcher, Head of the Department of Innovative Diagnostic Research Methods at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; rgv07@mail.ru

**Eka A. Abashidze**, functional diagnostics doctor of the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; 2803abashidze@mail.ru

**Marina V. Egorova**, doctor of ultrasound diagnostics of the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; asegor@rambler.ru

**Поступила/Received 14.10.2022**

**Принята в печать/Accepted 17.10.2022**