

Нарушение агрегационной функции тромбоцитов на фоне дефицита некоторых витаминов и микроэлементов у детей

О. Б. Гордеева^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>, obr@yandex.ru

А. В. Доброток¹, <https://orcid.org/0000-0001-8116-598x>, dobrotokav@gmail.com

Д. С. Овчинников¹, <https://orcid.org/0000-0002-1906-5790>, walkman_97@mail.ru

М. А. Солошенко¹, <https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>, margosoloshenko@mail.ru

Н. Л. Алешенко¹, <https://orcid.org/0000-0003-4891-9959>, nl.aleshenko@gmail.com

¹ 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

² 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. Целью работы является актуальность многоуровневого влияния дефицита некоторых нутриентов на здоровье детей. В настоящее время довольно часто у детей встречается «необъяснимый» геморрагический синдром. При этом стандартные методы обследования пациентов не позволяют установить причину такой патологии. Лишь прицельное исследование первичного звена гемостаза позволит выявить дизагрегационную тромбоцитопатию. Зачастую тромбоцитопатии у детей имеют стертую клиническую картину и вовремя не диагностируются. В настоящее время известно, что повышение агрегации тромбоцитов можно расценивать как предиктор развития патологических нарушений в сердечно-сосудистой и других системах. Также повышение агрегации тромбоцитов может приводить к ремоделированию стенки мелких сосудов. Механизмы активации тромбоцитов различны. Они зависят от состава плазмы крови, функционального состояния и структуры как мембран тромбоцитов, так и функционального состояния эндотелия. Клиническая картина нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза гетерогенна и включает в себя геморрагические, ишемические и тромботические проявления. Заболевания, для которых характерны нарушения со стороны тромбоцитов, не ограничиваются врожденными состояниями. Часто на фоне каких-либо заболеваний развиваются тромбоцитопатии приобретенного характера. Нарушения тромбоцитарного гемостаза наблюдаются у пациентов различного профиля. Результаты исследования показателей анализов крови, уровня сывороточного железа, ферритина, витамина В₁₂, витамина D продемонстрировали наличие дефицита и недостаточности микроэлементов у детей. В статье представлены данные лабораторных исследований, отражающие нарушения тромбоцитарной функции на фоне дефицита витаминов В₉, В₁₂, D и сниженных запасов железа. Результаты исследований указывают на актуальность своевременного разностороннего обследования детского населения для диагностики дефицитных состояний основных микронутриентов и приобретенных на этом фоне тромбоцитопатий.

Ключевые слова: тромбоциты, агрегация, гемостаз, дефициты, витамины.

Для цитирования: Гордеева О. Б., Доброток А. В., Овчинников Д. С., Солошенко М. А., Алешенко Н. Л. Нарушение агрегационной функции тромбоцитов на фоне дефицита некоторых витаминов и микроэлементов у детей. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 43–49. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.005>

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

Disorders of the aggregation function of platelets against the background of a deficiency of certain vitamins and microelements in children

Olga B. Gordeeva^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>, obr@yandex.ru

Albina V. Dobrotok¹, <https://orcid.org/0000-0001-8116-598x>, dobrotokav@gmail.com

Dmitry S. Ovchinnikov¹, <https://orcid.org/0000-0002-1906-5790>, walkman_97@mail.ru

Margarita A. Soloshenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>, margosoloshenko@mail.ru

Natalia L. Aleshenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-4891-9959>, nl.aleshenko@gmail.com

¹ 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

² 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. The purpose of the work is the relevance of multilevel influence of deficiency of some nutrients on children's health. Nowadays, "unexplained" hemorrhagic syndrome is quite common in children. At the same time, standard methods of examination of patients do not allow to establish the cause of such pathology. Only a targeted study of the primary hemostasis will reveal dysaggregative thrombocytopathy. Often thrombocytopathies in children have an erased clinical picture and are not diagnosed in time. It is now known that increased platelet aggregation can be regarded as a predictor of the development of pathological disorders in the cardiovascular and other systems. Also increased platelet aggregation can lead to small vessel wall remodeling. The mechanisms of platelet activation are different. They depend on blood plasma composition, functional state and structure of both platelet membranes and functional state of endothelium. The clinical picture of platelet disorders of the hemostasis system is heterogeneous and includes hemorrhagic, ischemic and thrombotic manifestations. Diseases characterized by platelet disorders are not limited to congenital conditions. Often, against the background of any disease develops thrombocytopathies of an acquired nature. Abnormalities of platelet hemostasis are observed in patients of different profiles. The results of research of blood test results, level of serum iron, ferritin, vitamin B₁₂, vitamin D demonstrated the presence of deficiency and insufficiency of microelements in children. The article presents data from laboratory studies reflecting abnormalities in platelet function on the background of vitamin B₉, B₁₂, D deficiency and decreased iron reserves. The results indicate the relevance of timely versatile examination of the pediatric population for the diagnosis of deficiencies of the main micronutrients and platelet diseases acquired on this background.

Keywords: platelets, aggregation, hemostasis, deficiency, vitamins.

For citation: Gordeeva O. B., Dobrotok A. V., Ovchinnikov D. S., Soloshenko M. A., Aleshchenko N. L. Disorders of the aggregation function of platelets against the background of a deficiency of certain vitamins and microelements in children. *Lechaschi Vrach.* 2023; 9 (26): 43-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.9.005>

Conflict of interests. Not declared.

Исследование агрегации тромбоцитов является актуальным диагностическим инструментом при наблюдении за пациентами с различными проявлениями геморрагического синдрома. Известно, что способность тромбоцитов к адгезии и агрегации определяется функционированием интегринов, активирующихся при повреждении сосудистой стенки, нарушениях сосудистого эндотелия или при появлении в крови растворимых активаторов функции тромбоцитов, таких как аденозиндифосфорная кислота (АДФ), растворимые активаторы рецепторов тромбина (тромбинактивирующий пептид, TRAP), арахидоновая кислота (АК). Учитывая, что механизм активации тромбоцитов зависит от типа индуктора, с помощью различных активаторов можно определить способность тромбоцитов к агрегации. Так, например, с помощью ASPI-теста происходит высвобождение АК, которая служит субстратом для синтеза ряда биологически активных веществ, в том числе тромбосана А₂, обладающего мощным сосудосуживающим действием и стимулирующим адгезию тромбоцитов. Образующиеся при этом простагландины по механизму отрицательной обратной связи ингибируют агрегацию тромбоцитов.

Действие индуктора АДФ опосредуется через связывание со специфическими рецепторами, что стимулирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

Тест с применением тромбина в качестве индуктора позволяет оценить потенциальную способность тромбоцитов к агрегации. Воздействие тромбина на тромбоцит происходит через собственные рецепторы. Тромбин является одним из основных активаторов тромбоцитов и главным ферментом, катализирующим превращение фибриногена в фибрин, что приводит к необратимой агрегации.

В нашем исследовании для качественной оценки функциональности тромбоцитов у пациентов с геморрагическим синдромом использовали комбинацию из вышеуказанных индукторов (TRAP, АДФ, АК).

Изучение тромбоцитарной функции у детей является крайне важной задачей, так как именно в детском возрасте тромбоцитопатии практически не диагностируются. Крайне важно установить факт отклонений в тромбоцитарном звене при отягощенном семейном анамнезе, когда у нескольких членов семьи прослеживаются геморрагические проявления или тромботические события. В нашем исследовании для адекватной оценки агрегационной функции тромбоцитов были рассчитаны референсные интервалы (РИ) в группе условно здоровых детей. Для расчета РИ агрегации тромбоцитов был использован статистический пакет «Reference intervals» версии 1.3.0, который представляет собой набор инструментов, позволяющих рассчитать соответствующие эталонные диапазоны (РИ) с довери-

тельными интервалами для медицинских диагностических целей.

Уже ни для кого не секрет, что рациональное питание и сбалансированный рацион — это необходимые условия для формирования крепкого детского здоровья. Неправильно подобранный рацион может привести к развитию недостаточности, а в дальнейшем и к дефициту микроэлементов или витаминов. Дефицитное состояние может развиваться и при различных заболеваниях [1].

Чаще всего педиатры сталкиваются с жалобами на вялость, бледность и сухость кожи, ухудшение состояния ногтей и волос [2].

В настоящее время дефицит йода является распространенным дефицитом среди населения Земли. Биологические эффекты йода, в свою очередь, зависят от достаточного количества кальция, магния, витамина В₁₂ в организме. В многочисленных исследованиях доказан синергизм взаимодействия йода с микронутриентами (витамином А, В₁₂, фолатами, цинком, селеном, железом, медью), на фоне дефицита которых терапия и профилактика йододефицитных заболеваний может быть менее эффективной [3].

Дефицит витаминов также относится к состояниям, на которые обращают внимание при жалобах на резкие изменения поведения ребенка или при манифестации аномальных симптомов, ранее не проявлявшихся.

Одним из важных нутриентов для человека является кобаламин, известный как витамин В₁₂. Витамином В₁₂ называют большую группу кобальт-содержащих биологически активных веществ — кобаламинов. Влияние витамина В₁₂ на обменные процессы в организме многогранно. Он способствует образованию клеток крови и структурных компонентов в молекуле ДНК, регуляции деятельности нервной системы и мышечной активности, обезвреживанию гистамина (медиатора воспаления), поддерживает обмен серотонина, дофамина и других нейромедиаторов, регулирует работу генов и половых гормонов [4].

Витамин В₁₂ играет большую роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, регулируя уровень аминокислоты гомоцистеина, повышенная концентрация которой является одним из факторов риска развития инсульта, тромботических событий, а также атеросклероза. Основная часть витамина В₁₂ поступает в наш организм в форме цианокобаламина и является водорастворимым витамином [5, 6].

Витамин В₁₂ содержится в основном в продуктах животного происхождения, таких как мясо (говядина, баранина), субпродукты (печень и почки), морепродукты (моллюски, сардины, тунец), рыба (форель, лосось), молочные продукты (молоко, йогурт, сыр) и яйца. Суточная потребность в витамине В₁₂ зависит от возраста и составляет от 0,5 до 3 мкг/сутки.

Недостаточность водорастворимого витамина В₁₂ широко распространена и имеет разнообразные проявления, что затрудняет ее обнаружение. Дефицитное состояние может развиваться в течение длительного времени и приводит к анемии тяжелой степени, которая чаще встречается у людей старше 50 лет.

Однако у детей также может наблюдаться как недостаточность, так и дефицит витамина В₁₂. Известно, что дефицит кобаламина у матери приводит к врожденным дефектам нервной трубки, а также к рождению детей с низким весом. Дефицит витамина В₁₂ возникает из-за ограниченного потребления пищи животного происхождения или нарушения всасывания питательных веществ. Вегетарианцы чаще других подвержены риску развития дефицита витамина В₁₂ в связи с низким потреблением животной пищи или с ограниченным рационом питания [7].

Дефицит или избыток витамина В₁₂ способен спровоцировать гиперкоагуляцию, поскольку цианокобаламин влияет на тромбоцитопоез, агрегацию тромбо-

цитов и фибринолиз. Также существует взаимосвязь между уровнем В₁₂ и гомоцистеином, избыток которого приводит к эндотелиальной дисфункции и, следовательно, повышает риск тромбозов [8].

Железодефицитное состояние (ЖДС) затрагивает миллиарды людей во всем мире и остается основной причиной развития анемии со значительными негативными последствиями для здоровья.

Наибольшее количество железа (Fe) содержится в крови (около 71%). Нехватка железа в организме приводит к нарушению синтеза гемоглобина, который содержится в эритроцитах [9]. Первые запасы железа организм ребенка получает от матери через плаценту. После рождения запасы железа восполняются с пищей или благодаря приему железосодержащих препаратов. Выводится железо из организма мочевыделительной и пищеварительной системами, потовыми железами и во время менструаций у женщин. В сутки потеря железа составляет около 2 граммов.

Роль железа многогранна — оно переносит кислород, участвует в кроветворении, обмене веществ, отвечает за синтез ДНК, энергетический обмен, поддерживает высокую иммунную резистентность, обеспечивает рост тела и нервов, нормальное функционирование мозга и щитовидной железы [10].

Для хранения железа в организме существует специальный белок — ферритин. Уровень ферритина отражает запасы железа в организме. Этот белок содержится в специальных кладовых — печени, крови, слизистой оболочке кишечника, красном костном мозге, селезенке, плаценте.

В составе ферритина железо находится в водорастворимом, нетоксичном и легкодоступном состоянии. При снижении запасов железа в организме развивается ЖДС, при котором уровень ферритина ниже оптимального. Если вовремя не пополнить запасы железа, в дальнейшем уровень гемоглобина будет снижаться с последующим развитием железодефицитной анемии (ЖДА). Однако ферритин является и острофазным белком, реагирующим на воспаление в организме, поэтому его уровень может повышаться при воспалительных реакциях [11]. Ферритин — сильный окислитель, способный в свободном состоянии повреждать здоровые клетки, поддерживать хроническое воспаление, способствовать прогрессированию хронических заболеваний и эндотелиальной дисфункции.

Выделяют несколько форм ЖДС:

1. Предлатентный дефицит железа — наблюдается истощение его запасов в депо (уровень ферритина в сыворотке крови < 30 мкг/л). На этой стадии клинических симптомов еще нет.

2. Латентный дефицит железа — его запасы в депо и в сыворотке крови истощаются (уровень ферритина < 20 мкг/л; железа < 12 мкмоль/л в сыворотке крови). Возможны клинические проявления: ломкость ногтей, выпадение волос, сухость кожи, усталость, мышечная слабость.

3. Манифестный дефицит железа — ЖДА. При этом состоянии наблюдается снижение уровня ферритина (< 15 мкг/л) и железа (< 10 мкмоль/л) в сыворотке крови, в клиническом анализе крови отмечается снижение уровня гемоглобина ниже возрастной нормы. При ЖДА могут наблюдаться следующие симптомы: бледность кожных покровов и слизистых оболочек, слабость, повышенная утомляемость, одышка, шум в ушах, тахикардия, извращение вкуса и запаха — употребление в пищу мела, глины, льда, сырого фарша, тяга к запаху бензина, клея, лакам, краскам, выхлопным газам, жжение в языке, дисфагия (расстройство глотания сухой и твердой пищи), сухость и ломкость кожи, ногтей, волос, ангулярный хейлит (трещины в углах рта), кариес, пародонтоз, слабость мышц, снижение работоспособности и общей толерантности к физической нагрузке, головокружения, мелькание «мушек» перед глазами, неприятные ощущения в области сердца.

В результате развившейся ЖДА происходят нарушения процессов ранней неонатальной адаптации, моторного развития и координации, речевого развития и успеваемости, физической активности.

Как известно, недавняя пандемия COVID-19 привлекла внимание научного сообщества к необходимости поддержания нормального уровня витамина D в сыворотке крови, так как его дефицит является протромбогенным состоянием у пациентов с высоким риском тромботических и геморрагических эпизодов. По сведениям многочисленных публикаций имеются данные о многоуровневом влиянии метаболита 25-гидроксикальциферола на работу многих органов и систем. Его действие реализуется через рецептор VDR (Vitamin D Receptor — рецептор витамина D), присутствующий на большинстве клеток организма. Проникая внутрь клетки, комплекс активной формы витамина D связывается с промоторами множества генов-мишеней

и активирует их экспрессию. Количество таргетных генов для витамина D достигает 200, а их роль в таких процессах, как регуляция иммунного воспаления, артериального давления, гемостаза, метаболизма глюкозы, липидов и гомоцистеина, многократно описана в научных трудах. Витамин D через специфические рецепторы инициирует синтез биологически активных веществ, которые стимулируют адгезию тромбоцитов, лейкоцитов к эндотелиальной стенке сосудов. Данное взаимодействие активизирует дальнейшее усиление тромбообразования. В недавних исследованиях было показано, что пациенты с дефицитом витамина D имеют повышенную эндотелиальную адгезию тромбоцитов и лейкоцитов.

Дефицит витамина D способствует нарушению функций щитовидной железы за счет повышения активности аденилатциклазы из-за увеличения числа рецепторов тиреотропного гормона и снижения уровня G-белка, ингибирующего активность аденилатциклазы в клетках щитовидной железы [12].

В то же время дисфункция щитовидной железы может развиваться и вследствие дефицита микроэлементов (медь, железо, селен, йод). Так, дефицит железа способствует нарушению гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной гормональной регуляции и приводит к снижению общего уровня гормонов щитовидной железы. От обеспеченности организма железом зависит метаболизм йода. Биологические эффекты йода зависят от достаточного количества кальция, магния, витамина B₁₂ в организме [13].

В многочисленных исследованиях доказан синергизм взаимодействия йода с микронутриентами (витамином A, B₁₂, фолатами, цинком, селеном, железом, медью), на фоне дефицита которых терапия и профилактика йододефицитных заболеваний могут быть менее эффективной. Также отмечено влияние уровня йода и селена в сыворотке крови на размер и функции щитовидной железы: йод служит строительным материалом для гормонов щитовидной железы — трийодтиронина (T₃) и тетрайодтиронина (T₄), а селен способствует биосинтезу белков тиреоидного метаболизма. Имеются данные о влиянии дефицита йода и селена на увеличение объема щитовидной железы и развитие гипотиреоза, при котором наблюдается нарушение билирубинового, белкового, жирового обменов, ферментов печени. В свою очередь гормоны щитовидной железы оказывают значимое влияние на гемопоэз, способствуя

развитию эритропоэтин-, железо- и B₁₂-дефицитных анемий [14].

По данным некоторых исследований, дефицит и недостаточность витаминов повышают вероятность развития COVID-19 у детей, а также могут влиять на тяжесть течения инфекции.

В настоящее время довольно часто у детей встречается «необъяснимый» геморрагический синдром. При этом стандартные методы обследования пациентов не позволяют установить причину такой патологии. Лишь прицельное исследование первичного звена гемостаза позволяет выявить дезагрегационную тромбоцитопатию. При этом дефицит витаминов и минералов способен выступать в качестве пускового фактора манифестации этой наследственной патологии. На первый план, независимо от вида тромбоцитопатии, выходит геморрагический синдром, проявления которого отличаются регулярной частотой.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 173 ребенка: 143 из них с проявлениями тромбогеморрагического синдрома на момент осмотра или в анамнезе у родственников первой линии; 30 человек — условно здоровые дети.

Лабораторные методы обследования включали: клинический анализ крови, исследование агрегации тромбоцитов с помощью импедансного агрегометра Multiplate (Roche, Франция). Исследование агрегации тромбоцитов в цельной крови проводили с индукторами TRAP, АДФ, арахидоновой кислотой в пробирках с различными стабилизаторами крови (гирудин, литий, гепарин и цитрат натрия). Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 мин) с помощью двухкомпонентных систем забора крови — одноразовых полипропиленовых пробирок с гирудином (Sarstedt, Германия), литий-гепарином и цитратом натрия 3,2% (BD, Vacutainer, США).

Определение уровня витаминов D, B₉ и B₁₂, железа, ферритина, гомоцистеина проводилось на автоматическом анализаторе. Клинический анализ крови проводили с использованием гематологического анализатора Sysmex XS 1000i.

Статистический анализ был выполнен с использованием языка программирования R, версия 4.1.3. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при $p < 50$). Для вычисления различий между количе-

ственными признаками и проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений по уровню количественного признака использовали критерий Вилкоксона. Для сравнения распределения категориальных признаков применяли критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leq 5$).

Расчет показателей РИ осуществлялся посредством статистического пакета Reference Intervals версии 1.3.0, который представляет собой набор инструментов, позволяющих рассчитать соответствующие эталонные диапазоны (РИ) с доверительными интервалами (ДИ) для медицинских диагностических целей. Пакет был сформирован в соответствии с гайдлайнами для определения РИ в клинической лаборатории.

Исследование проходило на фоне неблагоприятной эпидемиологической ситуации (пандемические подъемы заболеваемости COVID-19). К моменту включения детей в исследование большинство из них уже сталкивались в семейных кластерах с данной инфекцией, многие перенесли ее; при осмотре особое внимание было уделено сбору инфекционного анамнеза. В зависимости от анамнеза перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) в семейных кластерах, когда COVID-19 был диагностирован одновременно у нескольких членов семьи, дети были разделены на 2 группы (I — перенесшие COVID-19; II — неболевшие).

Первую группу (I) составили 80 детей (42 девочки, 38 мальчиков), перенесших НКИ, во вторую группу (II) вошли 63 ребенка (33 девочки, 30 мальчиков), не болевшие COVID-19. Медиана возраста составила Me (IQR) в группе I — 9,2 (6,3; 12,7) года, а в группе II — 8,9 (5,5; 12,4) года.

Результаты

Для расчета РИ, необходимых для оценки агрегационной функции тромбоцитов (АГФТ), использовали показатели АГФТ в цельной крови с различными индукторами активации в группе условно здоровых детей, которые были разделены на 3 возрастные группы, репрезентативные по гендерному признаку. В первую группу вошли дети в возрасте от 1 месяца до 5 лет, во вторую — от 6 до 10 лет, в третью — от 11 до 17 лет включительно.

Статистически значимые различия в агрегации тромбоцитов установлены у детей первой возрастной группы при агрегации с арахидоновой кислотой в крови с гирудином и цитратом. Во второй возрастной группе статистически

значимые различия агрегации тромбоцитов установлены с активатором рецепторов тромбина, а в третьей — с АДФ в качестве индуктора агрегации

В первой группе пациентов геморрагический синдром встречался в 39% (n = 31) случаев, во второй (не болевших COVID-19) значимо реже — в 22% случаев (n = 14), p = 0,0352. При этом в семейном анамнезе геморрагический синдром отмечался у трети детей (29,3%, n = 42) из первой и у 19,5% (n = 28) — из второй группы, p = 0,016. Тромбозы у трех пациентов отмечались до неблагоприятной эпидемиологической ситуации. Семейный анамнез по тромбоцитическим рискам был отягощен у 47 (58,7%) пациентов из первой группы и у 42 (66,7%) — из второй.

При анализе показателей периферической крови снижение уровня гемоглобина у детей из первой группы отмечалось в 25% (n = 20) случаев, во второй группе — у 23% (n = 15) пациентов. Медиана гемоглобина составила 128 (120; 135) г/л, интервал — от 105 до 162 г/л.

Уровень тромбоцитов выше $450 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 5% (n = 4) пациентов первой группы.

Следует отметить, что до включения в исследование пациенты и родители отрицали наличие анемии. Установлено, что наиболее выраженное снижение гемоглобина отмечалось у девочек (младшего и среднего школьного возраста) по сравнению с мальчиками среди всех пациентов. Графическое распределение значений гемоглобина между мальчиками и девочками показано на рис.

При оценке обмена железа медиана значений уровня сывороточного железа составила 14,5 (10,6; 20,0) мкмоль/л, интервал колебался от 3,4 до 28,4 мкмоль/л.

Снижение уровня железа выявлено у пациентов первой группы в 14,7% (n = 21), второй — в 9,9% (n = 13) случаев. Снижение уровня железа ниже референсных интервалов наблюдалось у 23,8% (n = 34) пациентов — у 18 девочек и 16 мальчиков. Снижение уровня железа, вероятно, связано, с одной стороны, с «арестом» железа в депо клеток на фоне пролонгированного воспалительного ответа на НКИ, а с другой, возможно, — с недостаточностью микронутриентов в питании детей, что требует дальнейшего исследования.

При исследовании уровня ферритина медиана показателя составила 32 (21,41) мкг/л среди всех пациентов. Интервал значений данного показателя колебался от 5 до 112 мкг/л. Уровень ферритина ниже 20 мкг/л выявлен у 11,2% (n = 16) пациентов (10 девочек и 6 мальчиков). При исследовании уровня ферритина у пациентов первой и второй групп статистически значимых отличий не выявлено.

При исследовании уровня витамина D была определена медиана показателя — 28 (IQR) (20; 44) нг/мл, интервал значений составил от 10 до 123 нг/мл.

Снижение уровня витамина D наблюдалось более чем у половины пациентов: у 46 — в первой и 28 — во второй группе. Таким образом, у детей, перенесших COVID-19, снижение уровня витамина D в сыворотке встречалось чаще, чем у неболевших. При этом дефицит витамина D (уровень ниже 20 нг/мл) установлен у 32 пациентов (15 девочек, 17 мальчиков) с преобладанием в первой группе. Интервал значений при этом составил от 10 до 19,6 нг/мл.

Недостаточность витамина D (от 21 до 30 нг/мл) установлена у 42 пациентов

(20 мальчиков и 22 девочки) — поровну в каждой группе.

Недостаточность витамина B_{12} устанавливали при уровне цианокобаламина в сыворотке крови от 145 до 187 пг/мл, дефицит витамина B_{12} — при уровне цианокобаламина в сыворотке крови ниже 145 пг/мл. Оптимальным считался уровень витамина B_{12} выше 500 пг/мл (референсные интервалы составляют 190–880 пг/мл).

В нашем исследовании медиана витамина B_{12} составила 346 IQR (234, 472) пг/мл, интервал колебался от 110 до 1385 пг/мл.

Уровень витамина B_{12} ниже оптимальных значений наблюдался у 27,5% (n = 22) пациентов первой группы и в 11,2% (n = 16) случаев — во второй (p > 0,05).

Дефицит витамина B_{12} выявлен у 6,3% (n = 9) среди всех пациентов (6 мальчиков и 3 девочки). Недостаточность витамина B_{12} выявлена у 20,3% (n = 29) детей (19 мальчиков, 10 девочек). При этом сочетанное снижение уровня витамина B_{12} с повышенным уровнем гомоцистеина наблюдалось в 9,9% (n = 14) случаев среди всех пациентов (у 3 девочек и 11 мальчиков). Данные изменения могут указывать на дефицит витаминов группы В (B_6 , B_9 , B_{12}) и, следовательно, на нарушения метаболизма гомоцистеина (превращения метионина и цистеина с участием витаминов группы В). В то же время при повышенном уровне гомоцистеина в сыворотке за счет активации оксидативного стресса происходит повреждение эндотелия, развивающаяся при этом эндотелиальная дисфункция является триггером нарушений в системе гемостаза.

Отклонений других биохимических показателей на момент исследования выявлено не было.

При оценке АГФТ выявлена дисагрегационная тромбоцитопатия более чем у 2/3 пациентов.

При снижении уровня гемоглобина тромбоцитопатия отмечалась у 25 пациентов, при этом гипоагрегация тромбоцитов с тромбином выявлена у 14 детей; с АДФ — у 5 пациентов с преобладанием участников из первой группы; с арахидоновой кислотой — у 4 пациентов, поровну в каждой группе. Гиперагрегация с TRAP установлена у 10 пациентов, с АДФ — у 15 детей (с преобладанием участников из первой группы), с арахидоновой кислотой — у 13 человек (с преобладанием у пациентов второй группы). Сочетанная дезагрегация тромбоцитов с различными индукторами установлена в половине наблюдаемых случаев.

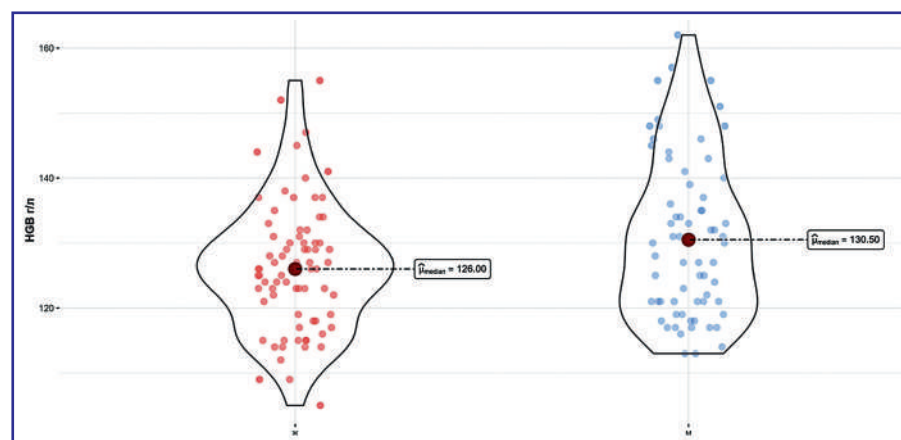


Рис. Уровень гемоглобина в сыворотке крови пациентов в исследовании [составлено авторами] / Hemoglobin levels in serum of patients in the study [compiled by the authors]

Нарушение АГФТ на фоне сниженного уровня железа наблюдалось у 22 пациентов, при этом гипоагрегация с TRAP выявлена у 5 детей, с АДФ — у двух, с арахидоновой кислотой — у трех человек. Гиперагрегация тромбоцитов с TRAP установлена у 6 пациентов, с АДФ — у 11 детей, с арахидоновой кислотой — у 12 человек. Сочетание гипо- и гиперагрегации с различными индукторами выявлено более чем у трети пациентов.

Нарушение АГФТ на фоне сниженного уровня ферритина наблюдалось у 22 детей. Так, гипоагрегация с TRAP установлена у шести детей, с АДФ — у пяти, с арахидоновой кислотой — у четырех пациентов. Гиперагрегация с тромбином выявлена у 7 пациентов, с АДФ — в 11 случаях, с арахидоновой кислотой — у 14 человек. Гиперагрегация преобладала у пациентов первой группы, а гипоагрегация — у участников второй группы. Сочетание гипо- и гиперагрегации с различными индукторами выявлено более чем у трети пациентов.

Нарушение АГФТ на фоне дефицита витамина D наблюдалось у 19 детей. При этом гипоагрегация с TRAP — у 6 детей, с АДФ — у 4 человек, с арахидоновой кислотой — в 5 случаях. Гиперагрегация с тромбином установлена у 10, с АДФ — у 9 детей, с арахидоновой кислотой — у 8 человек, при этом сочетанная гиперагрегация с несколькими индукторами наблюдалась у половины детей первой группы.

Нарушение агрегационной функции тромбоцитов на фоне недостаточности витамина D наблюдалось у 31 ребенка. При этом состояние гипоагрегации преобладало у пациентов первой группы, а в половине случаев наблюдалась сочетанная гипоагрегация с несколькими индукторами. Гиперагрегация преобладала у пациентов второй группы, при этом у трети детей наблюдалась сочетанная гиперагрегация с несколькими индукторами: TRAP — 9, АДФ — 13, с АСП — 11 детей. Сочетание гипо- и гиперагрегации с различными индукторами выявлено более чем у половины пациентов.

Нарушение АГФТ на фоне недостаточности витамина B₁₂ наблюдалось у 24 детей, и у половины из них — с дефицитом витамина B₁₂. При этом гипоагрегация с TRAP выявлена у 10, с АДФ — у 7, с АСП — у 6 человек. Гиперагрегация с тромбином — у 8, с АДФ — у 13, с АСП — у 7 пациентов.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о распространенности тромбо-

цитопатий дезагрегационного характера среди детского населения, которые зачастую не диагностируются из-за стертой клинической симптоматики и ограниченности исследования функции тромбоцитов. Пусковым моментом для инициации нарушения функционирования тромбоцитарного звена гемостаза могут быть инфекции и дефицит микронутриентов. Полученные данные также отражают масштаб проблемы недостаточности и дефицита витамина D в детской популяции РФ в целом. Вероятно, сниженный уровень витамина D у пациентов связан с недостаточностью его поступления с пищей и отсутствием профилактического введения необходимых доз холекальциферола детям. Также у половины детей отмечалось сочетанное снижение уровня нескольких витаминов, а у четверти — железодефицитное состояние.

Наряду с этим остро стоит проблема дефицита водорастворимых витаминов группы В, особенно витамина B₁₂. Результаты исследования показателей анализов крови, уровня сывороточного железа, ферритина, витамина B₁₂, витамина D продемонстрировали наличие дефицита и недостаточности микроэлементов у детей.

Нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза наблюдаются на фоне вирусной инфекции и, вероятно, могут усугубляться дефицитным состоянием по микронутриентам.

У перенесших COVID-19 гиперагрегация тромбоцитов с АК и АДФ более чем у половины детей на фоне сниженного уровня витаминов D и B₁₂ может быть расценена как предпосылка к развитию тромботических состояний на фоне дисфункции эндотелия.

Заключение

Изучение тромбоцитарной функции у детей является крайне важной задачей, так как именно в детском возрасте тромбоцитопатии практически не диагностируются. С одной стороны, используемый в рутинной практике врача клинический анализ крови не способен отразить в полном объеме нарушения тромбоцитарной функции, особенно скрытую патологию, с другой — многие тромбоцитопатии у детей имеют стертую клиническую картину.

Исследование агрегации тромбоцитов позволяет оценить риск развития тромботического события или синдрома повышенной кровоточивости у пациента, а также определить оптимальную персонализированную тактику долгосрочного наблюдения за пациентами

из группы риска, что особенно актуально на фоне дефицитных состояний у детей. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Шиффман Ф. Дж. Патопфизиология крови: монография. М., 2017. 448 с.
[Shiffman F. Dzh. Pathophysiology of blood: a monograph. M., 2017. P. 448. (In Russ.)]
2. Аверьянова Н. И., Коломеец Н. Ю., Семерикова А. И., Старкова А. И. Внешние недифференцированные дисплазии соединительной ткани у младших школьников. Современные проблемы науки и образования. 2020; 4.
[Aver'yanova N. I., Kolomeyets N. Yu., Semerikova A. I., Starkova A. I. External undifferentiated connective tissue dysplasia in younger schoolchildren. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2020; 4. (In Russ.)]
3. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы, ГеотарМед, М., 2008, 957 с.
[Rebrov V. G., Gromova O. A. Vitamins, macro- and microelements, GeotarMed, M., 2008, P. 957. (In Russ.)]
4. Клинические рекомендации. Детская гематология. Под ред. А. Г. Румянцев, А. А. Масчана, Е. В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.
[Clinical guidelines. Pediatric Hematology. Pod red. A. G. Rumiyanseva, A. A. Maschana, Ye. V. Zhukovskoy. M.: GEOTAR-Media, 2015. P. 656. (In Russ.)]
5. Морозова Н. Я. Коррекция геморрагических и тромботических осложнений при хирургических вмешательствах у новорожденных (профилактика, диагностика и интенсивная терапия). Дисс. канд. мед. наук. М., 2019, 134 с.
[Morozova N. Ya. Correction of hemorrhagic and thrombotic complications during surgical interventions in newborns (prevention, diagnosis and intensive care). Diss. kand. med. nauk. M., 2019, 134. (In Russ.)]
6. Свириной П. В., Ларина Л. Е., Жарков П. А., Казанкова А. А., Петров В. Ю., Лаврентьева И. Н. Педиатрические тромбозы: применение далтепарина натрия для лечения и профилактики. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2015; 2 (1): 61-65.
[Svirin P. V., Larina L. E., Zharkov P. A., Kazankova A. A., Petrov V. Yu., Lavrent'eva I. N. Pediatric thrombosis: the use of dalteparin sodium for treatment and prevention. Rossijskij zhurnal detskoy gematologii i onkologii (RZHDGiO). 2015; 2 (1): 61-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-61-65>.]

7. 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; 74 (2): 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; 74 (2): 182-184. (In Russ.)]
8. Бышевский А. Ш., Волосатов А. А., Карпова И. А., Тарасов Д. Б., Шаповалов П. Я., Шаповалова Е. М., Шумкова М. В. Витамин В₁₂ и гемостаз. Фундаментальные исследования. 2013. Т. 2 (часть 1). С. 221-226.
[Byshevskiy A. Sh., Volosatov A. A., Karpova I. A., Tarasov D. B., Shapovalov P. Ya., Shapovalova Ye. M., Shumkova M. V. Vitamin B₁₂ and hemostasis. Fundamental'nyye issledovaniya. 2013. T. 2 (chast' 1) P. 221-226. (In Russ.)]
9. Виноградова М. А. Железодефицит у женщин: как снизить распространенность? Consilium Medicum. 2022; 24 (7): 473-476. DOI: 10.26442/20751753.2022.7.201850
[Vinogradova M. A. Iron deficiency in women: how to reduce the prevalence? Consilium Medicum. 2022; 24 (7): 473-476. DOI: 10.26442/20751753.2022.7.201850. (In Russ.)]
10. Тихомиров А. Л., Сарсания С. И. Проблема железодефицитной анемии у женщин: пути решения. РМЖ. Мать и дитя. 2020; 3 (1): 44-50. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-44-50.
[Tikhomirov A. L., Sarsaniya S. I. The problem of iron deficiency anemia in women: solutions. RMJ. Mat' i ditya. 2020; 3 (1): 44-50. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-44-50. (In Russ.)]
11. Полякова О. А., Клепикова М. В., Литвинова С. Н., Исаакян Ю. А., Остроумова О. Д. Проблема дефицита железа и железодефицитной анемии в общей медицинской практике. Профилактическая медицина. 2022; 25 (12): 127-134.
[Polyakova O. A., Klepikova M. V., Litvinova S. N., Isaakyan Yu. A., Ostroumova O. D. The problem of iron deficiency and iron deficiency anemia in general medical practice. Profilakticheskaya meditsina. 2022; 25 (12): 127-134. (In Russ.)]
12. Пугарова Е. А., Поваляева А. А., Дзеранова Л. К., Рожинская Л. Я. Роль витамина D при эндокринных заболеваниях. Лабораторная служба. 2021; 10 (2): 34-46.
[Pigarova Ye. A., Povalyayeva A. A., Dzeranova L. K., Rozhinskaya L. Ya. The role of vitamin D in endocrine diseases. Laboratornaya sluzhba. 2021; 10 (2): 34-46. (In Russ.)]
13. Трошина Е. А., Сеньюшкина Е. С., Терехова М. А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2018; 14 (4): 192-205.
https://doi.org/10.14341/ket10157

- [Troshina Ye. A., Senyushkina Ye. S., Terekhova M. A. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid diseases. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2018; 14 (4): 192-205. (In Russ.)
https://doi.org/10.14341/ket10157.
14. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. Int J Endocrinol. 2017; 2017: 1297658. https://doi.org/10.1155/2017/1297658.

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

Доброток Альбина Витальевна, лаборант-исследователь 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; dobrotokav@gmail.com

Овчинников Дмитрий Сергеевич, младший 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; walkman_97@mail.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

Алешенко Наталья Леонидовна, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая клинико-диагностической лабораторией научно-клинического

центра № 2 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; nl.aleshenko@gmail.com

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

Albina V. Dobrotok, laboratory assistant 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; dobrotokav@gmail.com

Dmitry S. Ovchinnikov, junior 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; walkman_97@mail.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

Natalia L. Aleshenko, doctor of clinical laboratory diagnostics, Head of the clinical diagnostic laboratory of the Scientific and Clinical Center No. 2 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; nl.aleshenko@gmail.com

Поступила/Received 05.03.2023

Поступила после рецензирования/Revised 17.04.2023

Принята в печать/Accepted 21.04.2023