

Баранов Д.А.¹, Ковтун О.П.¹, Кузнецов Н.Н.¹, Ульянова О.Н.¹,
Шершнев В.Н.², Мартиросян С.В.³

Комплексная профилактика и принципы организации регионального регистра пациентов с риском реализации тромбофильной опасности

1 – ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, 2 – Институт промышленной экологии УрО РАН, г. Екатеринбург, 3 – Городской перинатальный центр МБУ «ДГБ №10», г. Екатеринбург

Baranov D.A., Kovtun O.P., Kuznetsov N.N., Ulyanov O.N., Shershnev V.N., Martirosyan S.V.

Comprehensive prevention and principles of the organization of the regional register of patients with a thrombophilia's risk

Резюме

Представлены данные о вкладе в многоцентровое клиническое исследование по актуальной и мало изученной проблеме клинической педиатрии – анализа связи носительства генетических факторов тромбогенного риска и состояния здоровья детей. Рассмотрены перспективы повышения качества оказания помощи пациентам группы риска. Предложены конкретные организационные механизмы и этапы создания регионального информационного пространства с целью управления потоками пациентов с предрасположенностью к тромбофилии. Представлен клинико-диагностический алгоритм определения степени риска тромбофильной опасности и схема динамического наблюдения детей на первом году жизни из семей с отягощенным тромбофильным анамнезом.

Ключевые слова: полиморфизм тромбофилии гена, тромбофилических восприимчивость, зарегистрируйесь, здоровье детей, тромбогенный риск, тромбозмобилические заболевания

Summary

We analyzed the relationship between thrombogenic risk's factors and health of the children. It had been proposed the specific institutional mechanisms and the stages of the development of the regional register according to a control of the patients with a thrombophilic predisposition. We presented the clinical diagnostic algorithm for determining the level of a thrombophilia's risk and the scheme of the dynamic children's observation of the first year of life with a family's thrombophilic susceptibility.

Key words: thrombophilia gene's polymorphism, thrombophilic susceptibility, register, children health, thrombogenic risk, thromboembolic disease

Введение

Одним из приоритетов государственной политики Российской Федерации является сохранение и укрепление здоровья населения, в том числе благодаря усилению мер профилактической направленности. Перспективу развития получила профилактика многофакторных заболеваний, приобретающих наибольшую медико-социальную значимость. Тромбофилия и связанные с ней тромбозмобилические осложнения, занимая одно из ведущих мест среди многофакторной патологии, вызывают серьезную обеспокоенность у медицинской общественности [1,2]. Манифестация клинических проявлений данного состояния происходит у людей различных возрастных групп, однако основополагающие причины закладываются на ранних этапах онтогенеза человека и обусловлены его генетическими особенностями [3,4].

Данная проблематика актуальна для педиатрической практики в связи с тенденцией к омоложению артериальных и венозных тромбозов, скрытый характер предтромботических состояний, наличия критических этапов становления детского организма [5]. В настоящее время, описаны генетические дефекты, имеющие прямое или опосредованное отношение к нарушениям системы гемостаза, гемореологии и состоянию сосудистой стенки, носительство которых ассоциировано с тромбофилией и, как следствие, риском развития тромбозов сосудов, инфарктов и ишемии органов. Вместе с тем, информация об их распространенности и особенностях фенотипической реализации среди детей встречается единичными фрагментами, а сведения о степени вовлеченности полиморфных аллелей в патогенез тромбообразования немногочисленны и часто носят дискуссионный

характер [6]. На сегодняшний день не существует единого утвержденного стандарта лечения новорожденных с тромбоэмболической патологией, тем более схем динамического наблюдения, направленных на реализацию первичной и вторичной профилактики среди младенцев с тромбофильной отягощенностью [7].

Результаты и обсуждение

Первые успехи в понимании наследственной составляющей в этиологии тромбообразования были достигнуты только во второй половине прошлого столетия. В настоящее время доказано лишь несколько установленных причин наследственной тромбофилии, причем роль этих мутаций показательна для взрослой популяции. До 2010 г. в России не было проведено ни одного крупного исследования распространенности протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла ни у взрослых, ни у детей. Отсутствовал единый национальный регистр пациентов с тромбозами, имеющих врожденные факторы тромбогенного риска [8]. В 2010 году на рабочем совещании в городе Барнауле был утвержден научно-исследовательский протокол Всероссийского многоцентрового популяционного исследования для определения частоты распространенности полиморфизмов генов ассоциированных с риском развития тромбофилии и патологии сосудистой стенки. Данное исследование объединило представителей научной и практической сфер здравоохранения из 11 регионов России [8]. Главным исследовательским центром Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» является Федеральный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева (г. Москва). В Свердловской области региональной базой были выбраны ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России и ГБУЗ СО «ОДКБ №1».

Необходимо отметить, что в городе Екатеринбурге с 2009 г. в рамках целевой программы «Здоровье маленьких горожан» принята к исполнению муниципальная подпрограмма диагностики тромбофильных полиморфизмов с целью повышения качества оказания помощи беременным женщинам, снижения материнской и младенческой смертности, инвалидности от акушерской и перинатальной патологии (преэклампсия/ эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода).

Вышеуказанные факты послужили основой для организации исследования по картированию 12-ти и более протромботических полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и фолатного цикла среди женского и детского населения Свердловской области. В конечном итоге была определена цель разработать клинико-диагностический алгоритм и схему динамического наблюдения на первом году жизни за младенцами с соматоневрологической и гематологической патологией

из семей с отягощенностью по тромбофилии, принимая во внимание то, что причины тромбозов у детей всегда полиэтиологичны и представляют сочетание постоянных и временных факторов тромбогенного риска [9]. Система мониторинга за состоянием здоровья младенцев от матерей с маркерами генетически детерминированной тромбофилии включает несколько этапов, объединяющих ряд программных мероприятий.

Первый этап – выявление пациентов группы риска. Базисный подход подразумевает повышение медицинской грамотности в отношении тромбогенной опасности, как самих пациентов, так и врачей, оказывающих первичную и специализированную помощь. Внедрение единых стандартов выявления факторов тромбогенного риска обеспечивает накопление информации в отношении распространенности данной патологии на территории Российской Федерации, в том числе и Свердловской области.

Научное обеспечение совершенствования организационных и медицинских технологий диагностики, лечения и профилактики тромбофилических состояний курируется профильными кафедрами ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России посредством проведения междисциплинарного цикла тематического усовершенствования «Генетические и фенотипические аспекты тромбозов и кровотечений в клинической медицине». За время обучения врачи-курсанты имеют возможность подробно ознакомиться с содержанием Всероссийского регистра, уточнить особенности сбора анамнеза, получить пример специализированной анкеты для семьи, рассмотреть реалии и перспективы молекулярно-генетической диагностики тромбофилических состояний.

С практической точки зрения в диагностике тромбофилической патологии немаловажной составляющей остаются подробно собранные анамнестические данные [10]. В анамнезе у больных и их родственников имеются указания на тромбозы различной локализации, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоэмболию легочной артерии, раннее развитие варикозного изменения вен с последующим их воспалением и тромбированием, синдром потери плода, нетипичное или фульминантное течение критических состояний, резистентное к проводимой терапии и т.д. Характерно также появление тромбофилических проявлений и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови после травм, операции, во время беременности или в послеродовом периоде, при приеме гормональных контрацептивов и др. [11].

Как следует из собственных данных, тромбофильный анамнез женщины ассоциируется с определенной соматической (тромбозы вен верхних или нижних конечностей, тромбозы, тромбозы, транзиторные ишемические атаки, артериальная гипертензия, признаки дисплазии соединительной ткани) и акушерско-гинекологической (регрессы и выкидыши на ранних и поздних сроках беременности, антенатальная гибель плода, угроза прерывания беременности, преждевременная отслойка плаценты) патологией. Установление наследственного характера тромбофилии в совокупности с фенотипическим мониторингом состояния системы гемостаза обеспечивает воз-

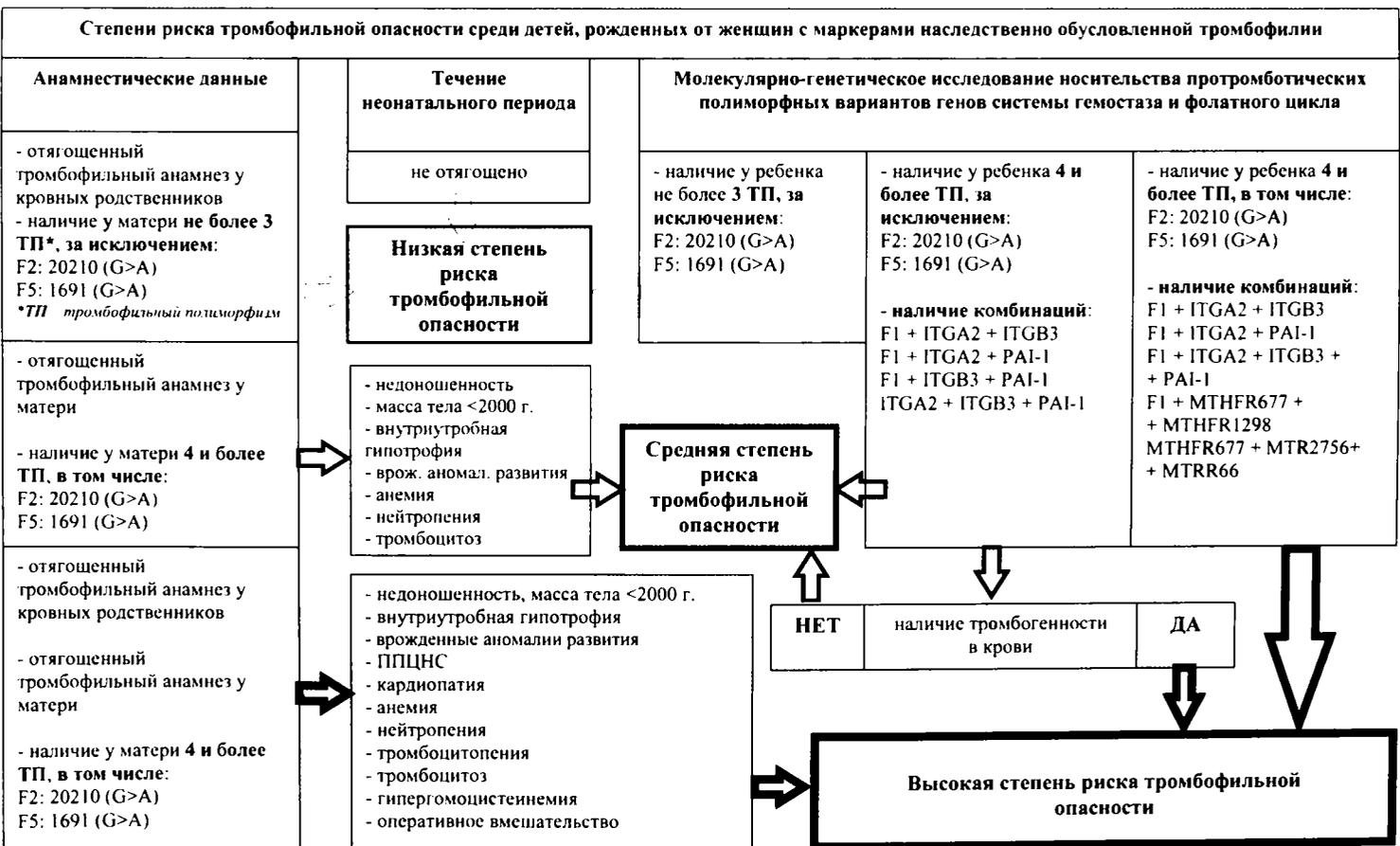


Рисунок 1. Клинико-диагностический алгоритм определения степени риска тромбофильной опасности у детей, рожденных от женщин с маркерами генетически детерминированной тромбофилии

Таблица 1. Варианты динамического наблюдения

Степень риска тромбофильной опасности		
Низкая степень риска	Средняя степень риска	Высокая степень риска
<p>- наблюдение согласно стандарту диспансерного (профилактического) наблюдения ребенка в течение первого года жизни (приказ МЗиСЗ РФ от 28.04.2007 №307; приказ МЗ РФ от 21.12.2012 №1346н).</p>	<p>1. Динамическое наблюдение: - педиатр (ежемесячно); - невролог (в 1, 3, 6, 9, 12 месяцев); - хирург (в 1, 6, 12 месяцев); - офтальмолог (доношенный – в 1 и 12 месяцев, недоношенный – по индивидуальному графику); - оториноларинголог (в 12 месяцев); - стоматолог (в 12 месяцев). специализированное: - неонатолог (до 3-х месяцев жизни); - гематолог (в 1 и 12 месяцев); - иммунолог (в 3, 6, 12 месяцев).</p> <p>2. Объем обследования (специализированное): - коагулограмма + тромбоэластограмма (в 1 месяц жизни, перед оперативным вмешательством, на фоне травмы тяжелой степени); - агрегатограмма (в 1 месяц).</p>	<p>1. Динамическое наблюдение: - педиатр (ежемесячно); - невролог (в 1, 3, 6, 9, 12 месяцев); - хирург (в 1, 6, 12 месяцев); - офтальмолог (доношенный – в 1 и 12 месяцев, недоношенный – по индивидуальному графику); - оториноларинголог (в 12 месяцев); - стоматолог (в 12 месяцев). специализированное: - неонатолог (до 6-ти месяцев жизни); - гематолог (в 1, 3 и 12 месяцев); - иммунолог (в 3, 6 и 12 месяцев).</p> <p>2. Объем обследования (специализированное): - коагулограмма + тромбоэластограмма (в 1 и 12 месяцев жизни, перед оперативным вмешательством, на фоне травмы средней и тяжелой степени, на фоне выраженного интоксикационного синдрома); - агрегатограмма (в 1 и 12 месяцев); - определение концентрации гомоцистеина в плазме крови (в 1, 3 и 12 месяцев).</p> <p>3. Комплекс первичной профилактики: - медотвод от вакцинации до получения данных о состоянии системы гемостаза и уровня концентрации гомоцистеина в плазме крови; - исключение больших физических нагрузок.</p>
Включение данных о ребенке в региональный регистр		

возможность выделения степеней риска тромбоопасности.

Второй этап – определение степени риска тромбофильной опасности среди детей, рожденных от женщин с предрасположенностью к тромбофилии. Возможность реализации тромбофильной опасности обуславливает необходимость ведения данной группы пациентов с учетом их наследственной предрасположенности с обязательной оценкой соматического и неврологического благополучия, контроля функциональной стабильности системы гемостаза и метаболической реактивности.

Нами предложен собственный подход к градации степеней риска тромбофильной опасности (низкая, средняя, высокая) среди детей от матерей с маркерами тромбофилии, на основе анализа анамнестических, клинических и молекулярно-генетических данных в конце периода неонатальной адаптации (рисунок 1). В первую очередь следует уделять внимание факту наличия отягощенного тромбофильного анамнеза у матери и кровных родственников, особенно 1-го и 2-го уровня родства. Напомним о том, что в популяции здоровых людей число протромботических полиморфизмов, как правило, не

превышает двух (из 12-ти исследованных нами), а обладатели трех и более дефектов генов системы гемостаза и фолатного цикла имеют более высокие шансы оказаться в группе риска по реализации многофакторной патологии [12]. Для некоторых генетических дефектов, таких как мутации F2: 20210G>A и F5: 1691G>A Лейден, полиморфизм фермента MTHFR 677C>T накоплено значительное количество доказательных данных в отношении их протромботической направленности в реализации сосудистых катастроф. Принимая во внимание выше приведенную информацию, наиболее отягощенным следует рассматривать анамнез при носительстве четырех и более тромбофильных полиморфизмов в сочетании с мутациями в генах протромбина и проакцелерина.

С учетом высокой информативной значимостью молекулярно-генетической диагностики носительства протромботических полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и фолатного цикла, мы рекомендуем проведение данного исследования всем детям, рожденным от женщин с отягощенным тромбофильным анамнезом. Согласно результатам собственных исследо-

ванных, младенцы из семей отягощенностью по тромбофилии, чаще рождались недоношенными и незрелыми, имели проблемы адаптации в неонатальном периоде и, как следствие, данной группе детей требовался больший объем оказания медицинской помощи. Особенности течения неонатальной адаптации определяют процессы роста и формирования организма в последующие возрастные периоды, поэтому его анализ, как нам представляется, может быть важен в оценке тромбофильной опасности.

В рамках разработанного подхода впервые введено понятие – «сигнальный фактор тромбофильной опасности». Сигнальный фактор, представляя собой результаты молекулярно-генетических, биохимических и гемостазиологических методов диагностики, а также ряд временных дополнительных факторов внешнего воздействия, является, в совокупности с данными семейного анамнеза и особенностями течения неонатального периода, базисной составляющей принципа определения степени тромбофильной опасности. Данный принцип позволит врачу первичного звена, без применения математических расчетов, определиться в отношении тромбофильной опасности и обеспечить дальнейшее диспансерное наблюдение пациента в условиях специализированного центра, либо самостоятельно в рамках реализации комплекса первичной профилактики.

Третий этап – наблюдение детей первого года жизни в зависимости от степени риска тромбофильной опасности (таблица 1).

Низкая степень подразумевает стандартное динамическое наблюдение младенцев в амбулаторных условиях на первом году жизни согласно приказу Министерства здравоохранения и социальной защиты РФ от 28.04.2007 №307 и приказу Министерства здравоохранения РФ от 21.12.2012 №1346н.

Средняя степень определяет необходимость в динамическом наблюдении врачом первичного звена с привлечением дополнительных специалистов «узкого» профиля (неонатолог – до 3-х месяцев жизни), гематолог (в 1 и 12 месяцев), иммунолог (в 3, 6 и 12 месяцев), не включенных в обязательный перечень специалистов, наблюдающих детей на первом году жизни. Объем дополнительного обследования включает определение коагуляционной активности крови с помощью диагностического комплекса коагулограмма + тромбозластограмма в возрасте одного месяца жизни ребенка. При необходимости уточнения результатов тромбозластографии в отношении функциональной активности тромбоцитов рекомендует контроль данных агрегатограммы.

При отсутствии проявлений тромбогенности в крови ребенку не требуется дополнительная коррекция гемостаза, он может быть вакцинирован согласно региональному или Национальному календарям прививок. В случае выявления данных, свидетельствующих о повышении тромбогенности, комплекс профилактических мероприятий определяется совместно с врачом-гематологом.

Дети с высокой степенью риска тромбофильной опасности должны состоять на диспансерном учете и

находиться под контролем врача-гематолога. Сведения о молекулярно-генетическом статусе и степени фенотипической реализации следует систематизировать в рамках создания Областного регистра на основе рекомендаций Всероссийского регистра. Динамическое наблюдение данной группы детей подразумевает расширенный список специалистов-консультантов на первом году жизни.

С целью контроля коагуляционной активности крови детям – носителям 4-х и более тромбофильных полиморфизмов, с отягощенным течением неонатального периода, рожденным от женщин с маркерами тромбофилии, в конце 1-го месяца жизни рекомендовано проведение диагностического комплекса. Комплекс обследования включает проведение набора коагуляционных и агрегационных тестов, а также тромбозластографию. При отсутствии отклонений в показателях коагулограммы и тромбозластограммы в сторону прокоагулянтной активности, в агрегатограмме – в сторону усиления агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов контроль показателей следует провести в возрасте 12 месяцев.

Гипергомоцистеинемия связана с дефектами в генах ферментов фолатного цикла. Подъем уровня гомоцистеина в крови приводит к поражению сосудистой стенки, оказывает нейротоксическое действие, а также способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Следовательно, детям – носителям полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла необходимо определение концентрации гомоцистеина в плазме крови на 1-ом месяце жизни с последующим контролем в 6 и 12 месяцев. Первичная профилактика включает временный метод от вакцинации до получения данных о состоянии системы гемостаза. Медикаментозная профилактика может быть использована только на основании заключения врача-гематолога.

Заключение

Национальная стратегия действий в интересах детей на 2012-2017 гг. определяет необходимость внедрения эффективных организационных и медицинских технологий на основе порядков и стандартов оказания медицинской помощи детям.

Потребность в наблюдении за здоровьем ребенка с первых дней жизни, содействие этапности и преемственности в работе врачей, оказывающих лечебно-профилактическую помощь детям, накопленный собственный клинический материал являются предпосылками формирования регионального регистра пациентов с различной степенью риска тромбофильной опасности. Ведение данного регистра сделает возможным организацию единого информационного пространства с целью управления потоками пациентов с предрасположенностью к тромбофилии, планирования и своевременного выполнения профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий на основе анализа региональных статистических данных.

Одной из следующих ключевых стратегических инициатив, направленных на совершенствование качества и доступности медицинской помощи населению

города Екатеринбурга и Свердловской области с риском тромбозэмболических осложнений, является создание регионального межотраслевого гемостазиологического центра – структуры, обладающей организационными, управленческими и финансовыми возможностями реализации комплексного подхода к решению данной проблемы. ■

Баранов Дмитрий Алексеевич – ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных Городского перинатального центра МБУ «ДГБ №10», г. Екатеринбург; **Ковтун Ольга Петровна** – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой педиатрии и неонатоло-

гии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; **Кузнецов Николай Николаевич** – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; **Ульянова Ольга Николаевна** – аспирант кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; **Шершнев Виктор Николаевич** – к.ф.-м.н., доцент кафедры вычислительной техники УРФУ, вед. науч. сотрудник ИПЭ УрО РАН, г. Екатеринбург; **Мартыросян Сергей Валерьевич** – к.м.н., главный врач Городского перинатального центра МБУ «ДГБ №10», г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Баранов Дмитрий Алексеевич, 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. Тел. 8-343-3723259, факс 8-343-3716400, medicus_br33@rambler.ru

Литература:

- Zuller B., Garcia de Frutos P., Hillarp A. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 1999; 84 (1): 59-70.
- Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008; 112 (1): 19-27.
- Гомелля М. В., Большакова С. Е., Филиппов Е. С. [и др.]. Изменчивость генетических маркеров протромботических нарушений у детей. *Сибирский медицинский журнал* 2009; 8: 5-7.
- Woratanarat P., Thaveeratitharm C., Woratanarat T. Meta-analysis of hypercoagulability genetic polymorphisms in Perthes disease. *J. Orthop. Res.* 2014; 1: 1-7.
- Каримова Л. К., Гайнетдинова Д. Д. Факторы риска неонатальных ишемических инсультов. *Вестник современной клинической медицины* 2013; 1: 48-53.
- Шумилов П. В., Ильина А. Я., Мищенко А. Л. [и др.]. Особенности периода ранней адаптации новорожденных от матерей с различными вариантами наследственной тромбофилии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2014; 1: 10-16.
- Свирин П. В., Румянцев С. А., Ларина Л. Е., Суворова А. В., Жарков А. П. Лечение неонатальных тромбозов (проект клинического протокола). *Неонатология* 2013; 1: 76-84.
- Момот А. П., Ройтман Е. В., Свирин П. В. [и др.]. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование тромбозпрофилактика тромбозэмболических осложнений в онтогенезе». *Тромбоз, гемостаз и реология* 2010; 3: 30-78.
- Строзенко Л. А., Гордеев В. В., Лобанов Ю. Ф. [и др.]. Методология формирования группы высокого тромбогенного риска у подростков Алтайского края. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2013; 4: 45-50.
- De Stefano V., Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. *Thromb. Haemost.* 2013; 110 (4): 697-705.
- Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф., Сердюк Г. В. [и др.]. Тромбофилии и пути совершенствования антитромботической профилактики и терапии при беременности. *Сибирский медицинский журнал* 2004; 5: 62-68.
- Плаксина А. Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий: автореф... дис. канд. мед. Наук: 14.01.08: защищена 09.06.11 / Плаксина Анна Николаевна; Уральская государственная медицинская академия. – Екатеринбург, 2011. – 27 с.