

3. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in adults: a comprehensive review of 151 adult cases and a new diagnosis in a 53-year-old woman. / Yau J.M., Singh R., Halpern E.J. [et al.] // Clinical Cardiology - 2011, 34(4): P. 204-210
4. Surgical intervention for anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery in children: a long-term follow-up. / Naimo PS, Fricke TA, D'Udekem Y, [et al.] // Ann Thorac Surg. - 2016; Vol. 101: P. 1842–9.
5. Aortic Implantation of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: long-term outcomes. / Mongé MC, Eltayeb O, Costello JM, Sarwark AE, Carr MR, Backer CL. // Ann Thorac Surg 2015; Vol. 100: P. 154–61.
6. Long-term results of repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. / Lange R, Vogt M, Hörer J, [et al.] // Ann Thorac Surg. - 2007; Vol. 83: P. 1463–71.
7. Excellent functional result in children after correction of anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery—a population-based complete follow-up study. / Ojala T, Salminen J, Happonen J-M, [et al.] // Interact CardioVasc Thorac Surg. - 2010; Vol. 10: P. 70–5.

Сведения об авторах

А.А. Хахалова – ординатор 2 года обучения

Е.И. Варанкин – врач детский-кардиолог ГАУЗ СО «СОКБ №1»

Ю.А. Трунова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии

Information about the authors

A.A. Khakhalova - postgraduate student

E.I. Varankin is a pediatric cardiologist at the State Autonomous Institution Specialized Clinical Hospital N1.

Y.A. Trunova - Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

aakhakhalova9605@mail.ru

УДК: 616-005.6

МУТАЦИИ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА В РЕАЛИЗАЦИИ ТРОМБОЗОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Храмова Мария Денисовна, Чадова Ирина Юрьевна, Филиппова Олеся Андреевна

Кафедра госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Фолатный цикл — каскадный процесс превращения фолиевой кислоты в доступное для усваивания организмом производное — 5-метилтетрагидрофолат. С фолатным циклом сопряжен цикл образования метионина из гомоцистеина, который происходит при участии витамина В12 и двух ферментов: метионин-синтазы (MTR) и метионин-синтаза-редуктазы (MTRR). Дефицит белка C, белка S, антитромбина III, мутации фактора V Лейдена, гипергомоцистеинемия и некоторые другие генетические дефекты являются хорошо известными факторами риска развития артериального и венозного тромбоза. Среди этих генетических дефектов мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), наиболее частой и хорошо изученной является мутация C677T. На данный момент нет общепринятой классификации гипергомоцистеинемии у детей, но при этом мы знаем референсные значения уровня гомоцистеина в сыворотке крови – 1-5 мкмоль/л. **Цель исследования** – установить распределение и частоту встречаемости полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла у новорожденных детей с тромбозами различных локализаций. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 89 историй болезней доношенных новорожденных, находившихся на стационарном лечении в отделениях Областной детской клинической больницы с 2022 по 2024 год. **Результаты.** При сравнении двух групп новорожденных: детей, не реализовавших тромбоз, а также детей, имеющих в анамнезе тромбозы различных локализаций, статистически значимо (критерий хи-квадрат 0,043) преобладала мутация полиморфизма гена MTHFR 677 с генотипом T/T в группе детей, реализовавших тромбоз, что также подтверждается данными литературы. **Выводы.** Данные о распределении полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла у детей, особенно у новорожденных, немногочисленны, а также накоплено мало данных, которые описывают роль наследственных факторов в развитии тромбозов у доношенных новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденный, тромбоз, фолатный цикл, тромбофилия.

MUTATIONS OF GENES OF FOLATE CYCLE ENZYMES IN THE IMPLEMENTATION OF THROMBOSIS IN NEWBORNS

Khramova Maria Denisovna, Chadova Irina Yuryevna, Filippova Olesya Andreevna

Department of Hospital Pediatrics

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The folate cycle is a cascading process of converting folic acid into a derivative for 5-methyltetrahydrofolate. The folate cycle is associated with the cycle of methionine formation from homocysteine, which occurs with the participation of vitamin-B12 and two enzymes: methionine-synthase and methionine-synthase-reductase. Among these genetic defects is the methylenetetrahydrofolate-reductase mutation, the most common and well-studied is the C677T-mutation. At the moment, there is no generally accepted classification of hyperhomocysteinemia in children, but at the same time we know the reference values of homocysteine levels in blood serum – 1-5 mmol/L. **The aim of study** to establish the distribution and frequency of polymorphic variants of folate cycle enzyme genes in newborns with thrombosis of various localizations. **Material and methods.** A retrospective analysis of 89 case histories of full-term newborns who were hospitalized in the departments of the Regional Children's Clinical Hospital from 2022 to 2024 was carried out. **Results.** When comparing two groups of newborns: children who did not realize thrombosis, as well as children with a history of thrombosis of various localizations, a mutation of the polymorphism of the MTHFR-677 gene with the T/T-genotype prevailed statistically significantly (chi-squared criterion 0.043) in the group of children who realized thrombosis, which is also confirmed by literature data. **Conclusion.** Data on the distribution of polymorphic variants of folate cycle enzyme genes in children, especially in newborns, are few, and little data has been accumulated that describes the role of hereditary factors in the development of thrombosis in full-term newborns.

Keywords: newborn, thrombosis, folate cycle, thrombophilia.

ВВЕДЕНИЕ

Фолатный цикл — каскадный процесс превращения фолиевой кислоты в доступное для усваивания организмом производное — 5-метилтетрагидрофолат. Процесс контролируется ферментом метилентетрагидрофолат-редуктазой (MTHFR). Обмен фолатов является источником одноуглеродных фрагментов (метильной группы) для жизненно важных клеточных процессов: биосинтеза пуриновых нуклеотидов и превращения уридинмонофосфата в тимидилат; метилирования ДНК и РНК.

С фолатным циклом сопряжен цикл образования метионина из гомоцистеина, который происходит при участии витамина B12 и двух ферментов: метионин-синтазы (MTR) и метионин-синтаза-редуктазы (MTRR). Метильная группа при восстановлении 5-метилтетрагидрофолата до тетрагидрофолата переносится на витамин B12, который затем отдает ее гомоцистеину, образуя метионин с помощью фермента метионин-синтазы (MTR). Однако в некоторых случаях B12 может окисляться, что приводит к подавлению метионин-синтазы. Для поддержания активности фермента необходимо восстановительное метилирование с помощью фермента метионин-синтаза-редуктазы (MTRR) (Таблица 1) [1].

Таблица 1.

Полиморфизмы генов, ассоциированные с нарушениями ферментов фолатного цикла.

Ген	Положение	Генотип	Возможные проявления
MTHFR – метилентетрагидрофолат-редуктаза	677 C> T (Ala222Val)	C/C	Норма
		C/T	Снижение активности фермента до 65% от среднего значения. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови.
		T/T	Снижение активности фермента до 35% от среднего значения. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови, выражено в большей степени.
	1298 A>C (Glu429Ala)	A/A	Норма
		A/C	Комбинация гетерозиготных аллелей 677T и 1298C сопровождается снижением активности фермента и повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови и снижением уровня фолатов.
		C/C	Снижение активности фермента до 60% от среднего значения.
MTR – B-12-зависимая метионин-синтаза	2756 A>G (Asp919Glu)	A/A	Норма
		A/G	Гомоцистеинемия/снижение гомоцистеина в плазме в ответ на повышение фолатов в пище
		G/G	
	66 A>G	A/A	Норма

MTRR – метионин-синтаза-редуктаза	(Ile22Met)	A/G	Снижение функциональной активности фермента, гомоцистеинемия, особенно в сочетании с 2756 A>G.
		G/G	

Дефицит белка C, белка S, антитромбина III, мутации фактора V Лейдена, гипергомоцистеинемия и некоторые другие генетические дефекты являются хорошо известными факторами риска развития артериального и венозного тромбоза. Среди этих генетических дефектов мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) была связана с повышенной концентрацией гомоцистеина и повышенным риском развития венозных и артериальных тромбозов. Местоположение гена было картировано на хромосоме 1p36.3. По меньшей мере 40 мутаций в гене MTHFR были идентифицированы у людей с гомоцистинурией различной степени тяжести. Большинство из этих мутаций изменяют отдельные аминокислоты в гене MTHFR, наиболее частой и хорошо изученной является мутация C677T [2].

Исследования у взрослых показали связь полиморфизмов в метилентетрагидрофолатредуктазе (MTHFR), способствующих гипергомоцистеинемии (у взрослых, с генетическим фактором риска сосудистых заболеваний и инсульта. Кроме того, в отдельных исследованиях Frosst и соавт. и Jacques и соавт. пришли к выводу, что мутации в MTHFR являются наиболее распространенной этиологией легкой и умеренная форма ННС, вторичная по отношению к унаследованным ферментативным дефектам. Имеющиеся данные о подобных состояниях у детей ограничены. [3]. На данный момент нет общепринятой классификации гипергомоцистеинемии у детей, но при этом мы знаем референсные значения уровня гомоцистеина в сыворотке крови – 1-5 мкмоль/л [1].

Цель исследования – установить распределение и частоту встречаемости полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла у новорожденных детей с тромбозами различных локализаций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 89 историй болезней доношенных новорожденных, находившихся на стационарном лечении в отделениях Областной детской клинической больницы с 2022 по 2024 год. Дети были разделены на две группы: 67 новорожденных детей имели тромбозы различной локализации, и 22 ребенка не имели тромбозов в возрасте до 28 суток жизни. Проведено генетическое исследование четырех полиморфных вариантов генов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* ala223Val, c677T, rs1801133 и *MTHFR* E429a, a1298c, rs1801131), B₁₂-зависимой метионинсинтазы (*MTR* asp919Gly, a2756G, rs1805087) и метионинсинтазы редуктазы – (*MTRR* Ile22Met, A66G, rs1801394), а также исследование уровня гомоцистеина в сыворотке крови новорожденных.

Для статистической обработки результатов использовалась программа Microsoft Excel 2020, Statistica for Windows 5.0 (STaTSoft). Соответствие распределения аллелей и генотипических частот проверяли посредством критерия хи-квадрат. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа данных историй болезни было установлено следующее распределение по полу: n=68 (76,4%) - новорожденные мужского пола, n=21 (23,6%) - новорожденные женского пола. Средняя масса при рождении составила 2951,84 ± 659,53 грамма, гестационный возраст – 37,29±2,82 недель.

В структуре тромбозов можно выделить следующие локализации: венозные тромбозы 49,46% (n=44), из них синус-тромбоз 14,6 % (n= 13), тромбоз правого предсердия – 7,87% (n= 7), тромбозы вен нижних конечностей – 16,85% (n=15), тромбоз воротной вены – 7,87 % (n= 7), тромбоз пупочной вены – 2,25% (n=2), и, артериальные тромбозы – 25,84% (n=23), из них геморрагический инсульт - 12,36% (n= 11), ишемический инсульт – 5,62% (n=5), тромбоз брюшного отдела аорты – 1,12% (n= 1), тромбоз почечных артерий – 2,25% (n= 2), тромбоз

бедренной артерии – 2,25% (n=2), тромбоз левого предсердия – 1,12% (n= 1), артериальный тромбоз надпочечников – 1,12% (n= 1).

22 (24,7%) ребенка, включенных в исследование, матери которых являлись носителями генов тромбофилии высокого риска, были обследованы на носительство полиморфизмов генов тромбофилии и генов ферментов фолатного цикла, при этом не развили тромбоз.

При исследовании уровня гомоцистеина в сыворотке крови среднее значение составило – $8,19 \pm 3,87$ мкмоль/л.

Данные молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла распределились следующим образом (Таблица 2):

Таблица 2.

Распределение полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла у новорожденных детей.

Полиморфизмы генов фолатного цикла	Мальчики (n=68)	Девочки (n=21)	Всего (n=89)
Отсутствие замен			
Ген MTHFR 677 (C/C)	29 (42,65%)	12 (57,14%)	41 (46,07%)
Ген MTHFR 1298 (A/A)	38 (55,88%)	12 (57,14%)	50 (56,18%)
Ген MTR (A/A)	40 (58,82%)	9 (42,86%)	49 (55,06%)
Ген MTRR (A/A)	12 (17,65%)	3 (14,29%)	15 (16,85%)
Гетерозиготное носительство			
Ген MTHFR 677 (C/T)	29 (42,65%)	8 (38,1%)	37 (41,57%)
Ген MTHFR 1298 (A/C)	26 (38,24%)	7 (33,3%)	33 (37,08%)
Ген MTR (A/G)	23 (33,82%)	12 (57,14%)	35 (39,33%)
Ген MTRR (A/G)	36 (52,94%)	14 (66,67%)	50 (56,18%)
Патологические гомозиготы			
Мутация гена MTHFR 677 (T/T)	10 (14,71%)	1 (4,76%)	11 (12,36%)
Мутация гена MTHFR 1298 (C/C)	4 (5,88%)	2 (9,52%)	6 (6,74%)
Мутация гена MTR (G/G)	5 (7,35%)	0	5 (5,62%)
Мутация гена MTRR (G/G)	20 (29,41%)	4 (19,05%)	24 (26,97%)

При сравнении полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла у двух групп новорожденных – дети, имеющие тромбозы, и дети, не развившие тромбоз, получены следующие данные (Таблица 3).

Таблица 3.

Распределение полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла в двух группах сравнения новорожденных детей:

Полиморфизмы генов фолатного цикла	Дети с тромбозами (n=67)	Дети, не развившие тромбоз (n=22)	Всего (n=89)	Критерий хи-квадрат
Отсутствие замен				
Ген MTHFR 677 (C/C)	28(41,79%)	13(59,1%)	41(46,07%)	0,158
Ген MTHFR 1298 (A/A)	39(58,21%)	11(50,0%)	50(56,18%)	0,536
Ген MTR (A/A)	38(56,72%)	11(50,0%)	49(55,06%)	0,584

Ген MTRR (A/A)	13(19,4%)	2(9,09%)	15(16,85%)	0,263
Гетерозиготное носительство				
Ген MTHFR 677 (C/T)	28(41,79%)	9(40,91%)	37(41,57%)	0,942
Ген MTHFR 1298 (A/C)	25(37,31%)	8(36,36%)	33(37,08%)	0,937
Ген MTR (A/G)	26(38,81%)	9(40,91%)	35(39,33%)	0,861
Ген MTRR (A/G)	37(55,22%)	13(59,1%)	50(56,18%)	0,752
Патологические гомозиготы				
Мутация гена MTHFR 677 (T/T)	11(16,42%)	0	11(12,36%)	0,043
Мутация гена MTHFR 1298 (C/C)	3(4,48%)	3(13,64%)	6(6,74%)	0,138
Мутация гена MTR (G/G)	3(4,48%)	2(9,09%)	5(5,62%)	0,415
Мутация гена MTRR (G/G)	17(25,37%)	7(31,82%)	24(26,97%)	0,555

ОБСУЖДЕНИЕ

При определении уровня гомоцистеина в сыворотке крови отмечается его увеличение от референсных значений в 1,6 и более раз.

Результаты проведенного анализа данных генетического исследования полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла в группах сравнения мальчиков и девочек показали, что частоты распределения в обеих группах статистически не различались.

При сравнении двух групп новорожденных: детей, не реализовавших тромбоз, а также детей, имеющих в анамнезе тромбозы различных локализаций, статистически значимо (критерий хи-квадрат 0,043) преобладала мутация полиморфизма гена MTHFR 677 с генотипом T/T в группе детей, реализовавших тромбоз, что также подтверждается данными литературы [2].

ВЫВОДЫ

Данные о распределении полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла у детей, особенно у новорожденных, немногочисленны, а также накоплено мало данных, которые описывают роль наследственных факторов в развитии тромбозов у доношенных новорожденных детей.

Мутация гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в положении 677 C>T (Ala222Val) с генотипом T/T статистически значимо встречается чаще в группе новорожденных детей с тромбозами.

Достоверно отмечается повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови у детей с тромбозами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шевченко, О.П. Гомоцистеин – Патохимия крови для врачей/ Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В.- Москва, 2002., 48 С.
2. Ali, Z. Recurrent cerebral venous thrombosis associated with heterozygote methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and sickle cell trait without homocysteinemia / Z.Ali, J.C. Troncoso, D.R. Fowler.: An autopsy case report and review of literature, Forensic Science International, Volume 242, 2014, Pages e52-e55, ISSN 0379-0738, <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.07.007>.
3. James, L. Pediatric Stroke and Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms An Examination of C677T and A1298C Mutations / James L., Diane J., Guy Young, J Pediatr Hematol Oncol, Volume 27, Number 11, November 2005, 27:590–593.
4. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: Two cases, two different gene polymorphisms and risk factors / Turan Ö, Anuk-Ince D [et al.]. - Turk J Pediatr. 2017;59(1):71-75. doi: 10.24953/turkjp.2017.01.012. PMID: 29168367.
5. Cerebral sinovenous thrombosis associated with MTHFR A1298C mutation in the newborn: a case report / Cizmeci MN, Kanburoglu MK [et al.]. - J Thromb Thrombolysis. 2013 Feb;35(2):279-81. doi: 10.1007/s11239-012-0776-9. PMID: 22797907.

Сведения об авторах

М.Д. Храмова* – ординатор первого года обучения кафедры госпитальной педиатрии по специальности «Неонатология»

И.Ю. Чадова - ординатор первого года обучения кафедры госпитальной педиатрии по специальности «Неонатология»

О.А. Филиппова – к.м.н., ассистент кафедры

Information about the authors

M.D. Khramova* - Postgraduate student of the department of Hospital Pediatrics, specialty "Neonatology"

I.Y. Chadova - Postgraduate student of the department of Hospital Pediatrics, specialty "Neonatology"

O.A. Filippova – Candidate of Sciences (Medicine), Department assistant

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

hramova_mariya@bk.ru

УДК: 616-0.53.32-06:618.396

ДЕСЯТИЛЕТИЕ КРИТЕРИЯМ ЖИВОРОЖДЕНИЯ - СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Чащина Вилена Игоревна, Чернова Елена Михайловна

Кафедра детских болезней лечебно-профилактического факультета

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Более 10 лет назад Россия перешла на международные критерии определения живорождения, предложенные экспертами ВОЗ. В связи с этим, возникла необходимость разработки индивидуальных подходов к динамическому наблюдению, абилитации и реабилитации детей, рожденных раньше полных 37 недель гестации с учетом их особенностей физического и нервно-психического развития. Ранняя постнатальная адаптация недоношенных детей имеет ряд ключевых моментов, которые оказывают определяющее влияние на их развитие в первые 1000 дней жизни, что ставит перед педиатрической службой новые задачи на всех этапах оказания помощи. **Цель исследования** – провести обзор существующих методов и программ поддержки недоношенных детей в раннем возрасте и исследовать перспективы развития. **Материал и методы.** Критерии включения международных и отечественных источников информации за период с 2016 по 2023 год разработаны в соответствии с подходом РСС, где: участники - новорожденные, имеющие гестационный возраст менее 37 недель; концепт - перспективы развития недоношенных детей в раннем возрасте; контекст – краткосрочные и долгосрочные последствия недоношенности в педиатрической практике. **Результаты.** У детей, рожденных глубоко недоношенными, прослеживался высокий процент различных отклонений в течение интранатального периода, что обусловило низкие показатели состояния здоровья этих детей и высокий процент инвалидирующих патологий в раннем возрасте. Уже несколько десятилетий интенсивно развивается и улучшается система своевременного выявления и поддержки детей группы риска. Ранняя помощь детям и семьям во всем мире является одним из самых актуальных направлений деятельности здравоохранения. **Выводы.** Свойственные раннему возрасту состояния требуют грамотного профильного ведения в пользу систематизированного поэтапного мультидисциплинарного сопровождения ребенка и его семьи.

Ключевые слова: преждевременные роды, критерии живорождения, недоношенные, интенсивная терапия новорожденных, перспективы недоношенных, ранняя помощь недоношенным.

DECADE OF LIVE BIRTH CRITERIA - CURRENT PERSPECTIVES ON PRETERM INFANTS

Chashchina Vilena Igorevna, Chernova Elena Mikhailovna

Department of Children's Diseases of the Faculty of Treatment and Prevention

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. More than 10 years ago Russia switched to the international criteria for determining live births proposed by WHO experts. In this connection, there was a need to develop individually justified principles of dispensary and rehabilitation with dynamic monitoring of the features of physical and neuropsychiatric development, morbidity of children born prematurely. **The aim of the study** was to investigate different perspectives on the early development of preterm infants and to review the existing methods and programs for their support. **Material and methods.** The inclusion criteria of international and domestic sources of information for the period from 2016 to 2023 were developed according to the PCC approach, where: participants - newborns with a gestational age of less than 37 weeks; concept - perspectives of early preterm infants; context - short- and long-term consequences of prematurity in pediatric practice. **Results.** Children born profoundly prematurely had a high percentage of various abnormalities during the intrapartum period, which caused poor health indicators of these children and a high percentage of disabling pathologies at an early age. Early help to children and families worldwide is one of the most urgent areas of public health activities. **Conclusion.** The role and importance of the outpatient stage in the provision of medical care to premature infants is currently increasing both worldwide and in domestic pediatric practice and requires further study.

Keywords: premature birth, criteria for live birth, premature babies, intensive care of newborns, prospects for premature babies, early care for premature babies.