

*На правах рукописи*

**БАРАНОВ  
ДМИТРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ**

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ ЖЕНЩИН С  
МАРКЕРАМИ НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ**

14.01.08 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Ковтун Ольга Петровна**

**Официальные оппоненты:**

**Романенко Владислав Александрович**

доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ,

профессор кафедры педиатрии факультета дополнительного

профессионального образования

**Сафина Асия Ильдусовна**

доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения РФ,

заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 24 сентября 2014 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с текстом автореферата – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru) и на сайте университета: [www.usma.ru](http://www.usma.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 208.102.02

доктор медицинских наук, профессор



**Гришина Ирина Федоровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Одним из приоритетов государственной политики Российской Федерации является сохранение и укрепление здоровья населения на основе формирования здорового образа жизни, повышения доступности и качества медицинской помощи, а также усиления роли мер профилактической направленности (Скворцова В.И., 2014). Перспективу развития получила профилактика многофакторной патологии – нозологически разнообразной группы заболеваний, развитие которых обусловлено совокупностью, как наследственных, так и обусловленных средой причин (Пенелис В.Г. и соавт., 2011).

Нарушения свертывающих и противосвертывающих свойств крови, в том числе тромбофилия, занимая одно из ведущих мест среди многофакторной патологии, вызывают все больший интерес не только у исследователей, но и у практикующих врачей (Баркаган З.С., 1996; Корнюшина Е.А., 2008; Zöller B. et al., 1999; Woratanarat P. et al., 2014). Манифестация клинических проявлений тромбофилии происходит у людей различных возрастных групп, однако основополагающие причины закладываются на ранних этапах онтогенеза человека и обусловлены его генетическими особенностями (Гомелля М.В. и соавт., 2009). Для наследственной тромбофилии характерно возникновение тромбозов даже без видимых причин, начиная с раннего детства (Урсуленко Е.В., 2010). Выполненными исследованиями показан значимый вклад тромбофилии в исходы многих заболеваний перинатального периода (Макацария А.Д., 2001; Капустин С.И. и соавт., 2006; Баранов В.С., 2009; Villani M. et al., 2012). Данное состояние у детей, отчасти, являясь следствием неблагоприятного анамнеза матери, а также проявлением наследственной предрасположенности, реализуется под действием внешних провоцирующих факторов в виде сосудистых катастроф и нетипичного течения критических состояний, что влечет за собой самые драматические последствия (Каримова Л.К. и соавт., 2013).

Расстройства гемостаза возникают приблизительно у 1-2% новорожденных, а среди детей, нуждающихся в интенсивной терапии в 16-40% случаев (Chabernaud J.L. et al., 1995). Примерно у 40-47% умерших новорожденных на аутопсии находят геморрагии и тромбозы различной локализации (Старых Э.Ф. и соавт., 2002; Ignjatovic V. et al., 2011). На неонатальный период приходится 12% тромбозов, а возрасте от 1 месяца до 10 лет – до 50% всех тромботических состояний детского возраста (Yang Janet Y.K., 2010; Nowak-Göttl U. et al., 2013). Выявлено, что перинатальный ишемический инсульт встречается с частотой 1 случай на 2300–5000

детей, родившихся живыми (Barnette A.R. et al., 2009). При этом у новорожденных с острым нарушением мозгового кровообращения тромбофилия определяется в 20% случаев, а у детей старше одного месяца жизни – почти в 40% (Зыков В.П. и соавт., 2009).

Перспективы клинической медицины связаны с идентификацией молекулярных маркеров заболеваний – специфических предикторов развития патологических процессов (Рязанцева Н.В., 2011). В ряде научных работ 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 (Макацария А.Д. и соавт., 2007; Момот А.П. и соавт., 2011; H.G. de Naan et al., 2012).

Научные изыскания последних лет в значительной мере раскрыли молекулярные механизмы формирования тромбофилических состояний. К настоящему времени продолжается накопление данных, характеризующих наследственные факторы риска развития тромбозов, и поиск новых подходов к профилактике, лечению и динамическому наблюдению детей группы риска (Жданова Л.В. и соавт., 2011; Holzhauser S., 2012; Kenet G. et al., 2012; Silvey M., 2013). Вместе с тем, информация о распространенности генетических полиморфизмов, сопряженных с риском развития тромбофилии, и особенностях их фенотипической реализации среди детей в доступной литературе встречается единичными фрагментами (Строзенко Л.А. и соавт., 2011; Момот А.П. и соавт., 2013; Клименко О.В., 2014). Сведения о степени вовлеченности полиморфных аллелей прокоагуляционного спектра в патогенез тромбообразования, их вкладе в патологию нетромботического характера немногочисленны и часто носят дискуссионный характер, поэтому представляется актуальным установление наиболее «опасных» ген-генных сочетаний тромбофильных аллелей, их картирование и выявления особенностей влияния на функциональные возможности основных систем организма (Пенелис В.Г. и соавт., 2011; Шумилов П.В. и соавт., 2014). Особую обеспокоенность у специалистов вызывает проблема тромбофильности в педиатрической практике в связи наличием критических этапов детства (периоды неонатальной адаптации, вакцинации, ростовых скачков, пубертатных перестроек). Актуальность и медико-социальная значимость данной проблематики послужили основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

### **Цель исследования -**

оценить состояние здоровья детей на первом году жизни, рожденных от женщин с маркерами генетически детерминированной тромбофилии, разработать клиничко-диагностический алгоритм определения степени риска тромбофильной опасности и схему динамического наблюдения.

### **Задачи исследования**

1. Охарактеризовать факторы риска и выявить особенности течения неонатального периода у младенцев, рожденных от женщин с отягощенным тромбофильным анамнезом (ОТА) и полиморфизмом генов системы гемостаза и фолатного цикла.

2. Провести динамическое наблюдение данной группы детей на протяжении первого года жизни.

3. Проанализировать представленность протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла, а также структуру их сочетаний среди детей, рожденных от женщин с маркерами генетически детерминированной тромбофилии.

4. Установить взаимосвязь формирования нарушений функциональных систем у детей с наличием полиморфизмов генов системы гемостаза, фолатного цикла и их комбинацией.

5. Представить сравнительный анализ генетического полиморфизма среди детей, рожденных от женщин с отягощенностью по тромбофилии и младенцами, реализовавшими предрасположенность в виде тромботического сосудистого события.

6. Разработать клиничко-диагностический алгоритм определения степени риска тромбофильной опасности и схему динамического наблюдения на первом году жизни в отношении детей с установленным носительством протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла.

### **Научная новизна**

На основании анализа данных установлена связь факторов риска и клинической картины течения неонатального периода у детей, рожденных от женщин с ОТА. Выявлено, что младенцы из семей с отягощенностью по тромбофилии чаще рождались недоношенными, с меньшим сроком гестации, низкой и экстремально низкой массой тела ( $p < 0,05$ ). В отличие от ранее выполненных исследований, нами

определено повышение шансов в отношении риска рождения недоношенными (ОШ=3,3), развития респираторного дистресс-синдрома (ОШ=4,1), формирования перинатального поражения ЦНС (ОШ=3,2), возникновения гипербилирубинемии (ОШ=12,1), потребности в ИВЛ (ОШ=3,8) и препаратах крови (ОШ=4,2) у новорожденных от матерей с маркерами наследственно обусловленной тромбофилии ( $p < 0,05$ ).

Установлены достоверные различия в структуре соматических (синдром срыгиваний, железодефицитная анемия, нейтропения, тромбоцитоз) и неврологических расстройств (синдром двигательных нарушений, вегето-висцеральная дисфункция, задержка статико-моторного и психо-предречевого развития), диагностированных у детей анализируемой группы на первом году жизни в сравнении с младенцами без наследственной отягощенности по тромбофилии ( $p < 0,05$ ). Получены новые данные о частоте встречаемости протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла, а также структуре ген-генных сочетаний среди детей, рожденных от женщин с предрасположенностью к тромбофилии. Младенцы из основной группы являются обладателями большего количества генетических дефектов системы гемокоагуляции и фолатного цикла с преобладанием полиморфных аллелей генов F1: -455G>A, F5: 1691G>A, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565T>C, PAI-1:-675 5G>4G, MTHFR 677C>T. Определена взаимосвязь носительства альтернативных вариантов указанных генов среди новорожденных с возникновением критических состояний в периоде неонатальной адаптации. Кроме того, выделены комбинации протромботических полиморфных вариантов генов, определяющих нарушения одновременно в нескольких звеньях системы гемостаза, в сочетании с генами ферментов фолатного цикла и без них. Впервые проанализирована наследственная предрасположенность младенцев из семей с отягощенным тромбофильным анамнезом в сравнении с детьми, перенесшими ишемический инсульт с дебютом до 3-летнего возраста. Проведенное генетическое сопоставление определило отсутствие различий в частоте регистрации анализируемых протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза (за исключением полиморфизма ITGA2: 807C>T) у представителей обеих групп и достоверное преобладание нуклеотидных замен в генах фолатного цикла (MTHFR 1298A>C, MTR 2756A>G, MTRR 66A>G) среди

детей, реализовавших предрасположенность в виде тромботического сосудистого события. Таким образом, полученные данные являются основанием для отнесения младенцев из группы анализа к категории пациентов с вероятностью реализации тромбоопасности. На основании анализа данных семейного анамнеза, особенностей течения неонатального периода, а также результатов молекулярно-генетической диагностики носительства полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла нами впервые выделена совокупность сигнальных факторов, включенных в характеристику степеней риска тромбофильной опасности.

### **Практическая значимость**

Доказана целесообразность диагностики носительства протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла у младенцев из семей с отягощенным тромбофильным анамнезом. Обоснована необходимость дополнительного обследования детей, рожденных от женщин с маркерами тромбофилии, с целью контроля функционального состояния системы гемостаза, а, следовательно, фенотипической компенсации наследственной предрасположенности. Обозначена необходимость определения степени риска реализации генетически детерминированной тромбофилии у данной группы пациентов. На основании полученных данных разработан алгоритм определения степени риска тромбофильной опасности. Внедрена в практику педиатров и неонатологов схема динамического наблюдения детей с установленным носительством полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла. Внедрение алгоритма в практическую работу позволяет врачу-педиатру выявлять детей из группы риска тромбофильной опасности, определять участие врача-гематолога и врачей других специальностей, а также расширять объем дополнительного обследования в процессе динамического наблюдения на протяжении первого года жизни, реализуя превентивный подход в педиатрической практике.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Факторы риска и наследственная предрасположенность к тромбофилии среди детей, рожденных от матерей с отягощенным тромбофильным анамнезом, проявляются осложненным течением неонатального периода на уровне функционального дисбаланса, напряжением основных физиологических систем ребенка (дыхательной, сердечно-сосудистой, центральной нервной систем), а также

развитием отсроченных соматических и неврологических отклонений в здоровье, сохраняющихся в течение первого года жизни.

2. Младенцы, рожденные от женщин с отягощенностью по тромбофилии, являются носителями значительного количества протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза, ферментов фолатного цикла и их сочетаний.

3. Новорожденные от матерей с маркерами генетически детерминированной тромбофилии находятся в группе риска по реализации тромботических сосудистых событий, подлежат оценке степени риска тромбофильной опасности и динамическому наблюдению в последующие возрастные периоды.

### **Апробация работы**

Материалы и результаты исследования были представлены на 67-ой, 68-ой Всероссийских научно-практических конференциях молодых ученых и студентов с международным участием (Екатеринбург, 2012 г., 2013 г.); Втором конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2012 г.); Второй немецко-российской неделе молодого ученого «Здоровье и общество» (Екатеринбург, 2012 г.); VI Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2013 г.); Научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум» (Екатеринбург, 2013 г.), XI Всемирном конгрессе по перинатальной медицине – XI WCPM (Москва, 2013 г.), X конгрессе Европейского общества детских неврологов – X EPNSC (Брюссель, 2013 г.); Втором Панславянском конгрессе детских неврологов (Екатеринбург, 2014 г.), а также на заседании проблемной комиссии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург, 2014 г.). По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 6 в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Диссертационное исследование является фрагментом научно-исследовательской работы, осуществляемой в рамках междисциплинарного проекта «Изучение роли прокоагулянтных и протромботических полиморфизмов генов в формировании патологии человека на ранних этапах жизни» при грантовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер проекта по классификации РФФИ 13-04-96084). Полученные результаты соответствуют критериям включения во

Всероссийский регистр «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбозэмболических осложнений в онтогенезе». Разработанные рекомендации применяются в клинической практике Городского перинатального центра МБУ «Детской городской больницы №10» г. Екатеринбурга и ГБУЗ СО «Областной детской клинической больницы №1». Основные положения включены в тематику занятий интернов и ординаторов, циклов тематического усовершенствования для врачей-педиатров, неонатологов, а также специалистов в области перинатальной медицины на кафедре педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Данные, представленные в диссертационном исследовании, включены в монографию «Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика».

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, содержащего 75 отечественных и 165 иностранных источников. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 16 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Настоящее исследование выполнялось в период с 2010 по 2013 гг. Всего было обследовано 302 пациента, из них – 129 матерей и 173 ребенка в возрасте от 1-го дня до 36 месяцев жизни. В соответствии с поставленными задачами в работе выделены три основных этапа.

На **первом этапе** проведено нерандомизированное обсервационное когортное исследование. В **основную группу** были включены 71 новорожденный ребенок (мальчики составили 52,1% (n = 37), девочки – 47,9% (n = 34)).

Критерий включения детей в основную группу – наличие у матери отягощенного тромбофильного анамнеза (соответствует критериям Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбозэмболических осложнений в онтогенезе») с установленным фактом носительства полиморфизмов

генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии и нарушениями фолатного цикла.

Критериями исключения являлись: способ зачатия с помощью методик экстракорпорального оплодотворения; наличие у матери системных заболеваний соединительной ткани, врожденных аномалий развития, наследственных хромосомных и моногенных заболеваний, онкологических заболеваний, сахарного диабета первого типа, иммунодефицитных состояний; генерализованные инфекционные процессы во время беременности; отказ родителей от проведения молекулярно-генетической диагностики их ребенку.

**Контрольная группа** представлена 67 младенцами, сопоставимыми по полу и возрасту. Критерием включения детей в контрольную группу послужило отсутствие у матери отягощенного тромбофильного анамнеза и носительство не более трех протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла.

**Второй этап** научной работы включал оценку частоты встречаемости и степени влияния полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии и нарушениями фолатного цикла среди детей, включенных в исследование, что стало возможным в связи с принятием в городе Екатеринбурге целевой программы «Здоровье маленьких горожан» (с 2009 г.). На базе МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» в лаборатории ПЦР диагностики исследовались полиморфные гены системы гемостаза: FGB: -455G>A, F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, F7: 10976G>A, F13: G>T, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G и ферментов фолатного цикла: MTHFR 677C>T, MTHFR 1298A>C, MTRR 66A>G, MTR 2756A>G методом ПЦР real time в препаратах ДНК человека, полученных из венозной крови либо буккального эпителия. Молекулярно-генетическая диагностика младенцам проводилась при условии подписания формы добровольного информированного согласия их родителями (форма и структура информированного согласия одобрены локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России – выписка из протокола №11 от 16.12.2011). Регистрация и учет результатов ПЦР проводился автоматически программным обеспечением для детектирующих амплификаторов ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология»).

На **третьем этапе** проведено ретроспективное кроссекционное исследование с целью анализа распространенности тромбофильных полиморфизмов у пациентов с установленным фактом состоявшейся тромботической сосудистой катастрофы. Для решения поставленной задачи была сформирована **группа сравнения**. Группу

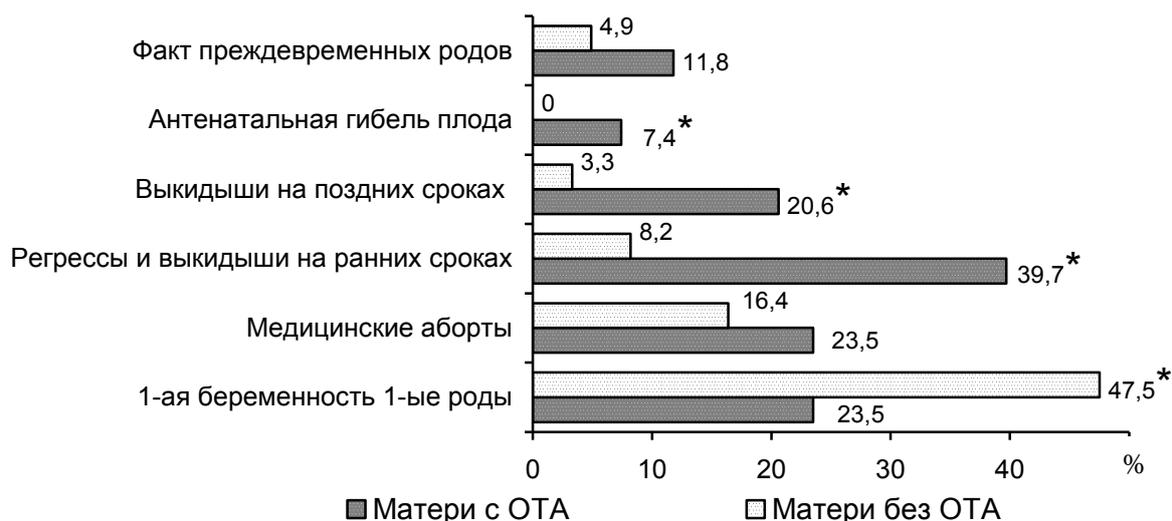
сравнения составили 35 детей с ишемическим инсультом (ИИ) в анамнезе с дебютом до трехлетнего возраста, которые были обследованы на носительство нуклеотидных замен в генах системы гемостаза и фолатного цикла. Диагноз ишемического инсульта устанавливался при наличии клинических данных и результатов компьютерной либо магнитно-резонансной томографии головного мозга. Критериями исключения являлись: этап дифференциальной диагностики острых нарушений мозгового кровообращения; отсутствие результатов генотипирования; наличие аномалий развития церебральных сосудов. Анамнестические и клинические особенности пациентов, включенных в группу сравнения, оценивались по данным амбулаторных карт (учетная форма №112/у). Детям основной группы и группы сравнения осуществлена диагностика восьми полиморфных вариантов генов системы гемокоагуляции и четырех – фолатного цикла, перечисленных выше. Младенцы, включенные в группу контроля, обследованы по шести генам свертывания крови (FGB: -455G>A, F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G) и одному гену фолатного цикла (MTHFR 677C>T). Таким образом, материал трех этапов исследования включал анализ и математическую обработку 2574 единиц информации. Для анализа данных использовались пакеты прикладных программ STATISTICA 8.0 for Windows и Microsoft Office Excel. Различия средних считались статистически достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст женщин основной группы на момент родоразрешения составил 30,1±5,2 лет, контрольной – 28,8±5,4 лет ( $p>0,05$ ). Анализ анамнестических данных матерей с ОТА выявил наличие соматической патологии (54,9%), при этом достоверных отличий по совокупности экстрагенитальных заболеваний в сравнении с женщинами без отягощенности по тромбофилии установлено не было (47,5%;  $p=0,26$ ). Тромботический анамнез был отягощен у каждой пятой пациентки основной группы (17,7% против 0%;  $p<0,001$ ). Указания на наличие тромботических осложнений среди кровных родственников в три раза чаще определялись у матерей с предрасположенностью к тромбофилии (22,1% против 9,8%;  $p=0,06$ ). Признаки мезенхимальной дисплазии также чаще выявлялись у женщин с ОТА (29,4% против 14,8% – в контроле;  $p=0,04$ ). Структура акушерского анамнеза матерей из групп сопоставления представлена на рисунке 1.

Более чем у половины женщин с отягощенностью по тромбофилии беременность осложнялась угрозой прерывания (63,2%), в сравниваемой группе данное

осложнение выявлялось в два раза реже (34,4%;  $p < 0,001$ ). Преэклампсия средней и тяжелой степени тяжести зарегистрирована у 31 женщины (45,6%) с отягощенным тромбофильным анамнезом в сравнении с 20 пациентками (32,8%) из группы контроля ( $p = 0,14$ ). Беременность у женщин с ОТА достоверно чаще сопровождалась развитием фетоплацентарной недостаточности (54,4% против 26,2%;  $p = 0,001$ ), что, как известно, способствует нарушению обменных процессов между матерью и плодом, напряжению, а в дальнейшем и срыву адаптационных возможностей плода.



Примечание: \* - различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Рисунок 1. Особенности акушерского анамнеза матерей исследуемых групп детей

Еще одним грозным осложнением, создающим неблагоприятные условия для состояния плода, является преждевременная отслойка плаценты. Данное состояние в четыре раза чаще встречалось среди матерей с отягощенностью по тромбофилии (13,2%;  $p = 0,02$ ). Кроме того, была выявлена повышенная частота оперативного родоразрешения (50,0% и 29,5% в 1-й и 2-й группе, соответственно;  $p = 0,017$ ). У половины женщин основной группы родовая деятельность развивалась преждевременно (55,9%), что достоверно чаще в сравнении с матерями, не имеющих наследственных факторов риска тромбофилии (37,7%;  $p = 0,03$ ).

Нами проведен анализ течения раннего и позднего неонатальных периодов у новорожденных исследуемых групп. Как известно, патологическое течение беременности, преждевременные роды, большой удельный вес оперативного родоразрешения являются отягощающими факторами, которые способствуют рождению детей в состоянии гипоксии, осложняют период постнатальной адаптации. Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни у младенцев, рожденных

от женщин с отягощенным тромбофильным анамнезом, была достоверно ниже ( $p < 0,01$ ), что свидетельствуют о наличии более выраженной асфиксии у данной группы пациентов.

Следует указать, что дети от женщин с ОТА рождались недоношенными чаще (53,5%), чем в группе контроля (34,3%;  $p = 0,02$ ). Масса тела большинства недоношенных детей, рожденных от женщин с отягощенностью по тромбофилии, варьировала в диапазоне от 1500 до 1999 грамм ( $p = 0,02$ ), в сравнении с представителями контрольной группы, чей вес, в большинстве случаев, составлял более 2000 грамм ( $p = 0,03$ ). Отметим, что младенцы основной группы достоверно чаще имели экстремально низкую массу тела при рождении (14,1% против 3,0%;  $p = 0,02$ ). Статистически значимых различий в весовых показателях среди доношенных новорожденных из групп сопоставления установлено не было. Для новорожденных от женщин с ОТА были свойственны более выраженные процессы дезадаптации, определявшие тяжесть состояния детей с рождения. Только каждый третий ребенок основной группы (35,2% против 70,1% – в контроле;  $p < 0,001$ ) имел удовлетворительное состояние в первые часы жизни, из них доношенных – 33,8%, недоношенных – 1,4%.

Была проведена оценка синдромов и патологических состояний периода неонатальной адаптации с учетом особенностей доношенных и недоношенных детей (таблица 1). Респираторный дистресс-синдром, характеризующий дисфункцию системы дыхания, развился у 30 (42,3%) новорожденных от женщин с предрасположенностью к тромбофилии, в сравнении с 11 (16,4%) младенцами из контрольной группы ( $p < 0,001$ ). РДС достоверно чаще регистрировался у недоношенных новорожденных основной группы (40,8% против 13,4% – в контроле;  $p = 0,004$ ). Наряду с этим, статистически значимые различия получены в отношении частоты формирования перинатального поражения центральной нервной системы. У пациентов из семей с отягощенностью по тромбофилии данная патология развивалась достоверно чаще как среди доношенных (16,9% против 7,5%;  $p = 0,01$ ), так и недоношенных (52,1% против 23,9%;  $p = 0,003$ ) новорожденных. Каждый пятый ребенок (19,7%) от женщин с ОТА, имел нестабильную гемодинамику ( $p = 0,015$ ). Вместе с тем, анализ по отдельным выборкам детей, рожденным в срок либо преждевременно, не выявил статистически значимых различий. Тромбоцитопения в первые сутки жизни достоверно чаще выявлялась у детей основной группы (15,5%), что в большей степени было свойственно недоношенным, в сравнении с 3% – в контроле ( $p = 0,01$ ).

Таблица 1. Характеристика течения неонатального периода  
у исследуемых групп детей

| Признак  | Основная группа (n = 71) |                          | Контрольная группа (n = 67) |                          | P                              |
|--|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------|
|  | Доношенные<br>(n = 33)   | Недоношенные<br>(n = 38) | Доношенные<br>(n = 44)      | Недоношенные<br>(n = 23) |                                |
|  | абс., (%)                |                          | абс., (%)                   |                          |                                |
| Респираторная поддержка: ИВЛ                                 | 4 (5,6)                  | 19 (26,8)#               | 2 (3,0)                     | 4 (6,0)                  | <0,001*<br>0,21<br>0,01#       |
| Перевод ребенка в ЛПУ  | 11 (15,5)**              | 37 (52,1)#               | 3 (4,5)                     | 16 (23,9)                | <0,001*<br>0,003**<br>0,003#   |
| Отсроченность сроков вакцинации                              | 15 (21,1)**              | 36 (50,7)#               | 5 (7,5)                     | 13 (19,4)                | <0,001*<br><0,001**<br><0,001# |
| Назначение антибактериальной терапии                         | 9 (12,7)                 | 36 (50,7)                | 5 (7,5)                     | 18 (26,9)                | <0,001*<br>0,07<br>0,06        |
| Назначение инфузионной терапии                               | 10 (14,1)**              | 36 (50,7)#               | 4 (6,0)                     | 13 (19,4)                | <0,001*<br>0,02**<br><0,001#   |
| Назначение препаратов крови                                  | 5 (7,0)**                | 15 (21,1)#               | 1 (1,5)                     | 2 (3,0)                  | <0,001*<br>0,049**<br>0,008#   |
| Респираторный дистресс-синдром                               | 1 (1,4)                  | 29 (40,8)#               | 2 (3,0)                     | 9 (13,4)                 | <0,001*<br>0,82<br>0,004#      |
| Перинатальное поражение ЦНС                                  | 12 (16,9)**              | 37 (52,1)#               | 5 (7,5)                     | 16 (23,9)                | 0,003*<br>0,01**<br>0,003#     |
| Нестабильность гемодинамики                                  | 4 (5,6)                  | 10 (14,8)                | 2 (3,0)                     | 2 (3,0)                  | 0,015*<br>0,21<br>0,09         |
| Гипербилирубинемия   | 7 (9,9)                  | 26 (36,6)#               | 14 (20,9)                   | 7 (10,5)                 | 0,06<br>0,23<br>0,004#         |
| Анемия смешанного генеза (тяжелой степени)                   | 0                        | 14 (19,7)#               | 0                           | 2 (3,0)                  | 0,002*<br>0,014#               |
| Геморрагический синдром                                      | 5 (7,0)**                | 7 (9,9)                  | 1 (1,5)                     | 2 (3,0)                  | 0,017*<br>0,049**<br>0,26      |
| Тромбоцитопения в 1-ые сутки жизни (<150x10 <sup>9</sup> /л) | 2 (2,8)                  | 9 (12,7)#                | 2 (3,0)                     | 0                        | 0,01*<br>0,57<br>0,009#        |
| Ретинопатия недоношенных                                     | 0                        | 16 (22,5)#               | 0                           | 6 (9,0)                  | 0,03*<br>0,03#                 |

Примечание: \* - различия достоверны при сравнении исследуемых групп; \*\* - различия достоверны при сравнении доношенных новорожденных; # - различия достоверны при сравнении недоношенных новорожденных

Кроме того, гипербилирубинемия в три раза чаще диагностировали у недоношенных младенцев из семей с отягощенностью по тромбофилии (36,6% против 10,5%; p=0,004).

Не менее показательны данные в отношении возникновения геморрагического синдрома и анемии тяжелой степени, потребовавших коррекции препаратами крови

(эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма). Так, у каждого пятого (19,7%) представителя основной группы (все – со сроком гестации менее 37 недель) выявлена анемия смешанного генеза в сравнении с 3,0% в группе контроля ( $p=0,002$ ). Геморрагические проявления также значительно чаще встречались среди новорожденных от матерей с маркерами наследственно обусловленной тромбофилии. При этом достоверность различий была определена в подгруппе пациентов, родившихся в срок (7,0% и 1,5%,  $p=0,049$ ).

В обеих группах были дети с врожденными пороками сердца (в первой – шесть (8,5%), во второй – три (4,5%,  $p=0,28$ ) младенца). Отягощенное течение неонатального периода послужило основанием для госпитализации на следующие этапы выхаживания 67,6% детей из первой группы и 28,4% – из второй ( $p<0,001$ ).

Для комплексного анализа течения периода адаптации у младенцев, рожденных от матерей с ОТА, с помощью метода расчета отношения шансов, мы оценили связь анамнестических и клинических факторов с течением и исходами неонатального периода у данной группы пациентов (рисунок 2). Так, вероятность родиться недоношенными у детей основной группы достоверно выше (ОШ=2,2 [95%ДИ: 1,1-4,4]).

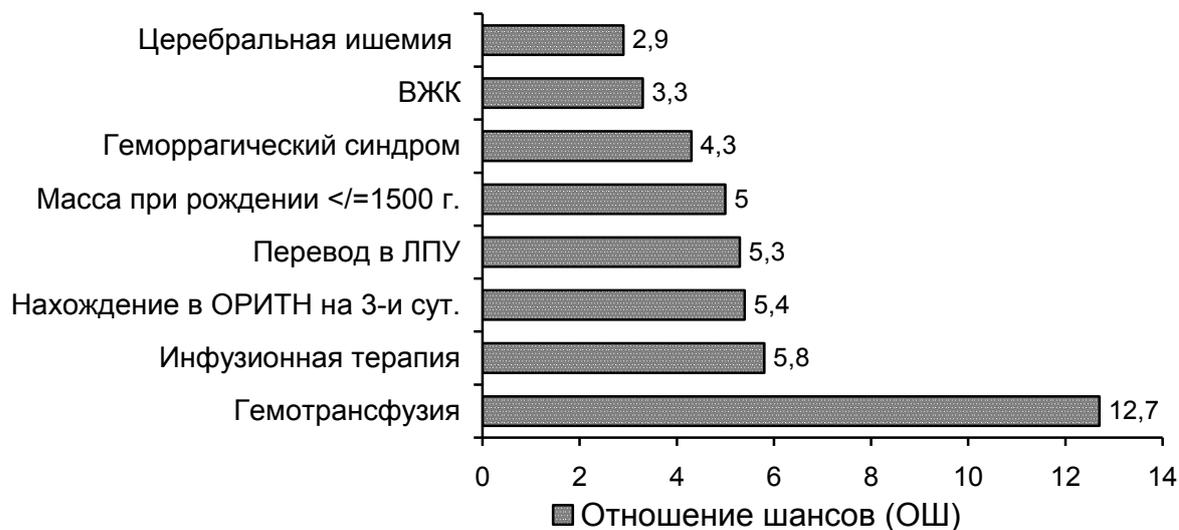
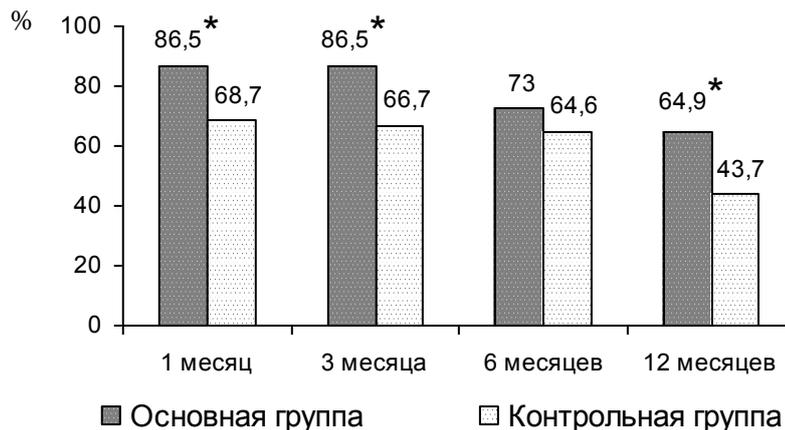


Рисунок 2. Связь клинических факторов с течением неонатального периода у детей основной группы

При этом отношение шансов иметь очень низкую массу тела при рождении составляет 5,0 [95%ДИ: 1,5-16,0]. На 1-ой минуте жизни младенцы, рожденные от женщин с маркерами наследственно обусловленной тромбофилии, имеют в 2,6 раза выше шансы развития асфиксии, определяемую наличием низкой оценки по шкале Апгар (менее 6 баллов). По данным нашего исследования к 5-ой минуте – данная тенденция среди детей основной группы сохранялась (ОШ=2,4 [95%ДИ: 1,2-4,8]).

При анализе развития соматоневрологических синдромов и состояний отмечено достоверно значимое преобладание геморрагических осложнений (ОШ=4,3 [95%ДИ: 1,1-16,6]), проявлений перинатального поражения ЦНС ишемического генеза (ОШ=2,9 [95%ДИ: 1,4-6,2]) и геморрагического генеза (ОШ=3,3 [95%ДИ: 1,1-9,9]) у младенцев, включенных в основную группу, относительно группы детей, рожденных в семьях без тромбофильной отягощенности.

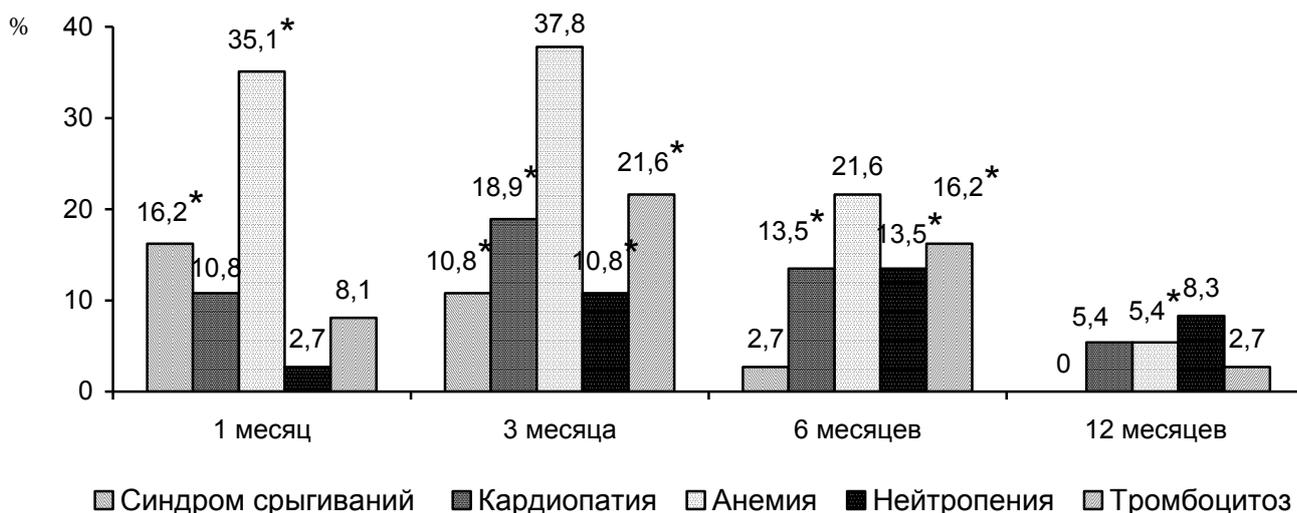
Для анализа особенностей состояния здоровья и степени реализации протромботической готовности у детей, рожденных от женщин с отягощенным тромбофильным анамнезом, было проведено катamnестическое наблюдение 85 младенцев в течение первого года жизни – 37 детей из основной группы и 48 представителей – контрольной. Установлено, что к месяцу жизни всего 13,5% младенцев, рожденных от женщин с ОТА, не имели проблем в соматической сфере, напротив, каждый третий (31,3%;  $p < 0,05$ ) ребенок из семей без отягощенности по тромбофилии был соматически здоров (рисунок 3).



Примечание: \* - различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Рисунок 3. Наличие соматической патологии у исследуемых групп детей на первом году жизни

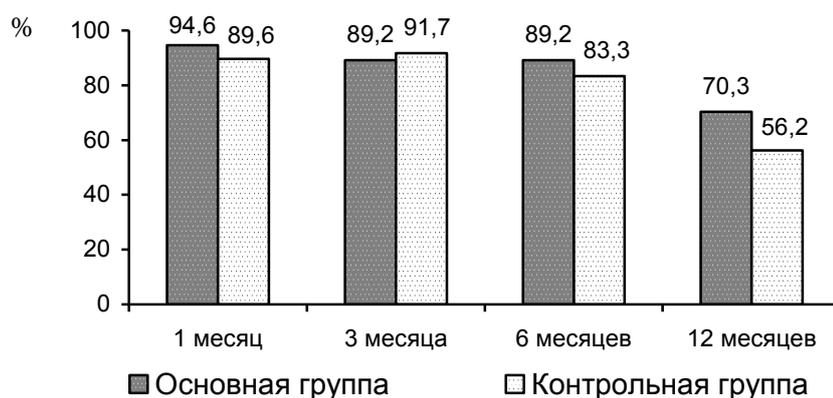
Достоверные различия в отношении представленности клинических проявлений соматической патологии с преобладанием у пациентов основной группы фиксировались и в старшем возрасте (рисунок 4). Среди пациентов основной группы в первом полугодии жизни доминирующими проблемами являлись железодефицитная анемия легкой и средней степени тяжести, нейтропения и тромбоцитоз, чаще выявляемые в периоде с 3-го по 6-ой месяцы жизни, а также синдром срыгиваний и синдром раздраженного кишечника, обусловленные функциональными расстройствами ЖКТ, общей незрелостью, а также связанные с нарушениями процессов становления микрофлоры кишечника.



Примечание: \* - различия достоверны при сравнении с контрольной группой

Рисунок 4. Структура соматической патологии у детей основной группы на первом году жизни

Кардиопатию, как следствие перенесенной гипоксии, диагностировали у детей из семей с отягощенностью по тромбофилии в первые шесть месяцев жизни достоверно чаще в сравнении с младенцами из контрольной группы ( $p < 0,05$ ). В течение первого года жизни отмечалась постепенная тенденция к улучшению соматического статуса среди представителей обеих сравниваемых групп. Таким образом, только 35,1% детей, рожденных женщинами с отягощенностью по тромбофилии, и 56,3% младенцев из группы контроля в возрасте 12-ти месяцев не имели соматической патологии ( $p = 0,04$ ).



Примечание: \* - различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Рисунок 5. Наличие неврологической патологии у исследуемых групп детей на первом году жизни

Параллельно со снижением проявлений соматического неблагополучия, отмечались положительные изменения в структуре нарушений ЦНС, но неврологическая симптоматика оставалась доминирующей во все декретированные

сроки (рисунок 5). Двигательные нарушения выявлены у большинства обследованных детей из групп сопоставления, и являлись доминирующими в неврологическом статусе на протяжении 12 месяцев жизни. Пирамидная недостаточность встречалась несколько чаще среди младенцев из группы контроля, в то время как двигательные нарушения по миотоническому типу на протяжении трех месяцев жизни достоверно чаще имели новорожденные от матерей с ОТА,  $p < 0,05$ . Данные по динамике синдрома вегето-висцеральной дисфункции на первом году жизни отражают его преобладание среди детей, рожденных от женщин с отягощенностью по тромбофилии ( $p < 0,05$ ), с закономерным купированием симптоматики к двенадцати месячному возрасту у представителей обеих групп, по мере созревания нервной системы. По результатам нашего исследования, к году жизни у детей с отягощенным семейным тромбофильным анамнезом чаще сохранялись отклонения в неврологическом статусе. Так, среди данной группы пациентов с достоверной разницей преобладали задержка статико-моторного и психо-предречевого развития (18,9% против 4,2%;  $p < 0,05$ ).

Один из этапов научной работы включал оценку частоты встречаемости и степень влияния полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии и нарушениями фолатного цикла среди матерей и их детей, включенных в исследование.

Исходя из критериев включения, закономерно следует, что матери с отягощенным тромбофильным анамнезом достоверно чаще являлись носителями трех и более полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла. Частота наследственных дефектов системы гемостаза и фолатного цикла была достоверно выше у женщин основной группы по следующим генам: F1: FGB-455 ( $p < 0,001$ ), F5: 1691 ( $p < 0,001$ ), PAI-1:-675 ( $p < 0,001$ ), ITGA2: 807 ( $p < 0,001$ ) и MTHFR 677 ( $p < 0,05$ ). Очевидным было и преобладание сочетаний гетерозиготных форм исследуемых генов. По данным нашего исследования, новорожденные из основной группы также являлись обладателями большего количества генетических дефектов системы гемокоагуляции и фолатного цикла в сравнении с контролем. У детей, рожденных от женщин с ОТА, достоверно реже встречался один полиморфный аллель (9,9%) по сравнению с контрольной группой (31,3%;  $p < 0,01$ ), реже выявлялось сочетание двух точечных мутаций (29,6% против 40,3%, соответственно;  $p > 0,05$ ), но достоверно чаще определялись комбинации четырех и пяти (32,5%;  $p < 0,01$ ) исследуемых полиморфизмов. Ни один ребенок из контрольной группы не являлся носителем

четырёх и более генов-кандидатов предрасположенности к развитию тромбофилических состояний.

Анализ распределения изученных генных вариантов показал достоверное преобладание полиморфных аллелей FGB: -455A, F5: 1691A, ITGA2: 807T, ITGB3: 1565C, PAI-1: -675 4G, MTHFR 677T среди младенцев основной группы,  $p < 0,05$  (таблица 2).

Таблица 2. Частота встречаемости протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у исследуемых групп детей

| Полиморфизм         | Аллели    | Частота встречаемости       |                                | p       |
|---------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------------|---------|
|                     |           | Основная группа<br>(n = 71) | Контрольная группа<br>(n = 67) |         |
|                     |           | абс., (%)                   | абс., (%)                      |         |
| F1: FGB -455 (G>A)  | GA        | 24 (33,8)                   | 9 (13,4)                       | 0,004*  |
|                     | AA        | 5 (7,1)                     | 1 (1,5)                        | 0,12    |
|                     | GA+AA     | 29 (40,9)                   | 10 (14,9)                      | <0,001* |
| F2: 20210 (G>A)     | GA        | 4 (5,6)                     | 1 (1,5)                        | 0,2     |
|                     | AA        | 0                           | 0                              | 1,0     |
|                     | GA+AA     | 4 (5,6)                     | 1 (1,5)                        | 0,2     |
| F5: 1691 (G>A)      | GA        | 6 (8,5)                     | 0                              | 0,02*   |
|                     | AA        | 1 (1,4)                     | 0                              | 0,51    |
|                     | GA+AA     | 7 (9,9)                     | 0                              | 0,008*  |
| ITGA2: 807 (C>T)    | CT        | 31 (43,7)                   | 28 (41,8)                      | 0,48    |
|                     | TT        | 10 (14,1)                   | 1 (1,5)                        | 0,006*  |
|                     | CT+TT     | 41 (57,8)                   | 29 (43,3)                      | 0,06    |
| ITGB3: 1565 (T>C)   | TC        | 25 (35,2)                   | 19 (28,4)                      | 0,25    |
|                     | CC        | 5 (7,0)                     | 0                              | 0,03*   |
|                     | TC+CC     | 30 (42,2)                   | 19 (28,4)                      | 0,06    |
| PAI-1: -675 (5G>4G) | 5G4G      | 29 (40,9)                   | 39 (58,3)                      | 0,03*   |
|                     | 4G4G      | 23 (32,4)                   | 7 (10,4)                       | 0,002*  |
|                     | 5G4G+4G4G | 52 (73,2)                   | 46 (68,7)                      | 0,34    |
| MTHFR 677 (C>T)     | CT        | 28 (39,4)                   | 21 (31,3)                      | 0,21    |
|                     | TT        | 9 (12,7)                    | 1 (1,5)                        | 0,01*   |
|                     | CT+TT     | 37 (52,1)                   | 22 (32,8)                      | 0,02*   |

Примечание: \*- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Принимая во внимание возможность существования аддитивного эффекта полиморфных аллелей, нами установлены достоверные различия в отношении носительства ген-генных сочетаний среди детей, рожденных от женщин с отягощенным тромбофильным анамнезом (FGB:-455 + ITGA2 + ITGB3; FGB:-455 + ITGA2 + PAI-1; FGB:-455 + ITGB3 + MTHFR677; ITGA2 + ITGB3 + PAI-1; ITGB3 + PAI-1 + MTHFR677; ITGA2 + ITGB3 + MTHFR677), в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). Среди новорожденных обеих групп были проанализированы комбинации протромботических полиморфных вариантов генов по двум и трем звеньям системы гемостаза, в сочетании с фолатным циклом и без. Анализ данных подтверждает

мультигенную предрасположенность к развитию тромботических событий у носителей исследуемых сочетаний.

Мы сопоставили частоту встречаемости тромбофильных аллелей указанных генов среди детей основной группы с перенесенными критическими состояниями в периоде неонатальной адаптации. По нашим данным, носительство отдельных протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла ассоциируется с отягощенным течением неонатального периода (таблица 3).

Таблица 3. Связь носительства протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла с течением неонатального периода у детей основной группы\*

| Исходы и состояния                                  | Полиморфизм | Аллели | ОШ   | 95% ДИ      | P     |
|---|-------------|--------|------|-------------|-------|
| Недоношенность                                      | F1: -455    | G>A    | 3,3  | 1,1 – 10,0  | 0,03  |
|   | MTHFR 677   | C>T    | 2,4  | 1,0 – 6,0   | 0,04  |
| Перинатальное поражение центральной нервной системы | F1: -455    | G>A    | 3,2  | 1,2 – 8,9   | 0,02  |
|   | ITGA2: 807  | C>T    | 2,7  | 1,2 – 6,3   | 0,02  |
|   | PAI-1: -675 | 4G4G   | 3,3  | 1,1 – 10,3  | 0,03  |
|   | MTHFR 677   | C>T    | 2,3  | 1,0 – 5,5   | 0,04  |
| Респираторный дистресс-синдром                      | F1: -455    | G>A    | 4,1  | 1,4 – 12,3  | 0,01  |
|   | ITGB3: 1565 | T>C    | 2,4  | 0,9 – 6,2   | 0,05  |
| Гипербилирубинемия                                  | F1: -455    | G>A    | 3,5  | 1,2 – 10,0  | 0,01  |
|   | ITGA2: 807  | C>T    | 2,6  | 1,0 – 6,7   | 0,04  |
|   | PAI-1: -675 | 4G4G   | 12,1 | 1,4 – 108,7 | 0,008 |
| Проведение ИВЛ                                      | F1: -455    | G>A    | 3,3  | 1,1 – 10,1  | 0,03  |
|   | ITGB3 1565  | T>C    | 2,6  | 1,0 – 6,9   | 0,04  |
|   | MTHFR 677   | C>T    | 3,8  | 1,4 – 10,4  | 0,008 |
| Потребность в препаратах крови                      | F1: -455    | G>A    | 4,2  | 1,3 – 13,4  | 0,02  |

Примечание: \*- различия достоверны при сравнении с контрольной группой

С целью сравнительного анализа встречаемости генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием тромбофилии и нарушениями фолатного цикла, у пациентов с установленным фактом состоявшейся тромботической сосудистой катастрофы было обследовано 35 детей с ишемическим инсультом в анамнезе с дебютом до трехлетнего возраста. Анализ распределения изученных генных вариантов показал высокую частоту встречаемости протромботических полиморфизмов генов: фибриногена, тромбоцитарных рецепторов ITGA2 и ITGB3, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтазы, метионинсинтазы редуктазы у обследованных нами больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Представленные данные отражают отсутствие достоверных различий по количеству точечных нуклеотидных замен в генах системы гемостаза (за исключением полиморфизма ITGA2: 807C>T;  $p < 0,01$ ) у пациентов из групп сравнения и достоверное преобладание полиморфных вариантов генов фолатного цикла (MTHFR 1298A>C, MTR 2756A>G, MTRR 66A>G) среди

детей с ишемическим инсультом в анамнезе. При этом встречаемость изученных полиморфизмов среди детей двух выше указанных групп по ряду генов статистически значимо превышала данные по группе контроля. Выявленные данные могут свидетельствовать в пользу того, что дети из семей с отягощенным тромбофильным анамнезом, являясь носителями значительного количества аномальных генов гемостаза и ферментов фолатного цикла, находятся в группе риска по развитию ишемических и тромботических процессов.

На основании полученных результатов нами обоснована необходимость создания локального регистра детей, рожденных от женщин с маркерами генетически детерминированной тромбофилии, а также предложена схема динамического наблюдения на первом году жизни за состоянием здоровья данной группы пациентов. Система мониторинга включает несколько этапов, объединяющих комплекс диагностических и профилактических мероприятий. Первый этап – выявление пациентов группы тромбофильного риска. Предполагает повышение медицинской грамотности в отношении тромбозной опасности, как самих пациентов, так и врачей, оказывающих первичную и специализированную помощь. Научное обеспечение совершенствования организационных и медицинских технологий диагностики, лечения и профилактики тромбофильных состояний курируется профильными кафедрами ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России посредством проведения междисциплинарных циклов тематического усовершенствования. Второй этап заключается в определении степени риска тромбофильной опасности непосредственно у детей, рожденных от женщин с предрасположенностью к тромбофилии. Нами предложен собственный подход к градации степеней риска тромбофильной опасности (низкая, средняя, высокая) среди детей, рожденных от женщин с ОТА, на основе анализа анамнестических, клинических и лабораторных данных в периоде неонатальной адаптации (рисунок б). Разработанный нами алгоритм позволит врачу первичного звена, без применения математических расчетов, сориентироваться в отношении тромбофильной опасности и обеспечить дальнейшее диспансерное наблюдение данного пациента в условиях специализированного центра, либо самостоятельно в рамках реализации комплекса первичной профилактики. Третий этап определяет особенности ведения данной группы младенцев на первом году жизни в зависимости от установленной степени риска. Результаты исследования, оформленные в виде выводов и практических рекомендаций, внедрены в клиническую практику специалистов МБУ «ДГБ №10» г. Екатеринбурга и ГБУЗ СО «ОДКБ №1», включены в тематику занятий на кафедре педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.



Рисунок 6. Клинико-диагностический алгоритм определения степени риска тромбофильной опасности у детей, рожденных от женщин с маркерами генетически детерминированной тромбофилии

## ВЫВОДЫ

1. Женщины с маркерами наследственно обусловленной тромбофилии, в отличие от группы контроля, чаще имели семейную тромботическую отягощенность (22,1%), сопутствующую акушерскую патологию (регрессы и выкидыши на ранних – 39,7% и поздних – 20,6% сроках гестации), осложненное течение беременности и родов: преобладание угрозы прерывания (63,2%), хронической фетоплацентарной недостаточности (54,4%), преждевременных родов (55,9%) и родоразрешения путем операции кесарева сечения (50,0%),  $p < 0,05$ .

2. Новорожденные от матерей с отягощенностью по тромбофилии чаще были недоношенными, с меньшим сроком гестации, с низкой и экстремально низкой массой тела ( $p < 0,05$ ). Течение неонатального периода в данной группе младенцев характеризовалось декомпенсацией дыхательной, сердечно-сосудистой, центральной нервной систем, что определяло тяжесть состояния детей и потребность в проведении ИВЛ (32,4%), назначении инфузионной (64,8%), антибактериальной (63,4%) и гемотрансфузионной терапии (28,2%),  $p < 0,001$ .

3. При динамическом наблюдении детей основной группы в три месяца жизни регистрировались соматические расстройства, среди которых с достоверной разницей, в отличие от контрольной группы, преобладали синдром срыгиваний (10,8%), кардиопатия (18,9%), нейтропения (13,5%) и тромбоцитоз (21,6%),  $p < 0,05$ . К году – только 35,1% детей, рожденных от матерей с отягощенностью по тромбофилии, были соматически здоровы, в сравнении с 56,3% младенцами из группы контроля ( $p < 0,05$ ).

В неврологической сфере в этот период доминировали проявления перинатального поражения ЦНС в виде синдрома двигательных нарушений (81,1% и 79,2%, соответственно) с уменьшением частоты их регистрации в два раза к 12-ти месячному возрасту. В структуре неврологической патологии к одному году жизни у 18,9% детей основной группы отмечалась задержка статико-моторного и психо-предречевого развития, в то время как в группе контроля – только у 4,2% ( $p < 0,05$ ).

4. Анализ частоты встречаемости протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла показал достоверное преобладание полиморфных аллелей генов F1: -455G>A, F5: 1691G>A, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565T>C, PAI-1: -675 5G>4G, MTHFR 677C>T среди младенцев, рожденных от женщин с отягощенным тромбофильным анамнезом ( $p < 0,05$ ). Установлены достоверные различия в отношении представленности ген-генных сочетаний среди детей основной группы, в сравнении с контролем, включающие полиморфные варианты генов плазменного звена гемостаза, рецепторов мембраны

тромбоцитов, фибринолиза и фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, что определяет наследственную предрасположенность к развитию тромботических событий у носителей мультигенных комбинаций.

5. Установлена взаимосвязь носительства полиморфизмов генов, ассоциированных с предрасположенностью к тромбофилии, среди пациентов основной группы и перенесенными критическими состояниями в периоде неонатальной адаптации. Определено повышение шансов в отношении риска рождения недоношенными ОШ=3,3 [95%ДИ: 1,1-10,0], развития респираторного дистресс-синдрома ОШ=4,1 [95%ДИ: 1,4-12,3], формирования перинатального поражения ЦНС ОШ=3,2 [95%ДИ: 1,2-8,9], возникновения гипербилирубинемии ОШ=12,1 [95%ДИ: 1,4-108,7], потребности в ИВЛ ОШ=3,8 [95%ДИ: 1,4-10,4] и препаратах крови ОШ=4,2 [95%ДИ: 1,3-13,4] у новорожденных – носителей генетических полиморфизмов системы свертывания крови и фолатного цикла ( $p < 0,05$ ).

6. Проведенный молекулярно-генетический анализ показал отсутствие достоверных различий по количеству протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза среди новорожденных от матерей с отягощенным тромбофильным анамнезом ( $4,8 \pm 1,1$ ) и детьми, реализовавшими предрасположенность в виде тромботического сосудистого события ( $5,2 \pm 1,1$ ;  $p > 0,05$ ). Не выявлено отличий в частоте регистрации точечных нуклеотидных замен анализируемых генов системы гемостаза (за исключением полиморфизма ITGA2: 807C>T,  $p < 0,01$ ) у представителей обеих групп и достоверное преобладание полиморфных вариантов генов фолатного цикла (MTHFR 1298A>C, MTR 2756A>G, MTRR 66A>G) среди детей с ишемическим инсультом в анамнезе. Полученные данные являются основанием для отнесения младенцев из основной группы к категории пациентов с риском реализации тромбофильной опасности.

7. На основании оценки семейного тромботического анамнеза, особенностей течения неонатального периода, соматического и неврологического благополучия на первом году жизни детей с установленным носительством протромботических полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла разработаны клиничко-диагностический алгоритм определения степени риска тромбофильной опасности (легкой, средней, тяжелой) и схема динамического наблюдения.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Факт выявления отягощенного тромбофильного анамнеза матери (указание 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) следует считать важной характеристикой в оценке состояния здоровья ребенка, во все периоды развития, что является основанием для включения его в группу риска и проведения молекулярно-генетического обследования.

2. Всем младенцам, рожденным от женщин с отягощенным тромбофильным анамнезом, целесообразно проведение молекулярно-генетической диагностики носительства протромботических полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и ферментов фолатного цикла.

3. Для врачей-педиатров первичного звена с целью своевременной профилактики тромботических осложнений у данной группы пациентов необходимо использовать алгоритм определения степени риска тромбофильной опасности.

4. Дети от матерей с маркерами наследственной тромбофилии подлежат динамическому наблюдению в течение первого года жизни педиатром и неврологом с привлечением неонатолога, гематолога и иммунолога.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аллельные варианты факторов системы гемостаза у новорожденных с перивентрикулярной ишемией / Ю. В. Зобнина, А. М. Самцова, Д. А. Баранов [и др.] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 67-ой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Екатеринбург, 11-12 апреля, 2012 г. / отв. ред. Н. А. Цап. – Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2012. – С. 411-413.
2. Баранов, Д. А. Факторы риска и особенности течения раннего неонатального периода у детей, рожденных от матерей с синдромом потери плода в анамнезе / Д. А. Баранов, О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов // Системная интеграция в здравоохранении. – 2010. – № 4. – С. 4-11.
3. Вклад наследственных нарушений гемокоагуляции в формирование перинатального поражения ЦНС тяжелой степени / О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов, О. А. Львова, С. А. Вольхина, Д. А. Баранов [и др.] // Системная интеграция в здравоохранении. – 2012. – № 3. – С. 30-39.
4. Генетическая тромбофилия, как междисциплинарная проблема / Д. А. Баранов, О. А. Львова, Н. Н. Кузнецов [и др.] // Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика / под редакцией О. П. Ковтуна. – Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2013. – С. 64-199.
5. Значимость аллельных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у детей с дебютом поражения ЦНС в грудном возрасте / О. А. Львова, О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов, С. А. Вольхина, Д. А. Баранов [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29, № 5. – С. 51-62.
6. Колмогорцева В. Д. Перинатальные аспекты здоровья детей с генетической предрасположенностью к тромбофилии / В. Д. Колмогорцева, Д. А. Баранов // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 68-ой

Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Екатеринбург, 9-10 апреля, 2013 г. / отв. ред. Н. А. Цап. – Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2013. – С. 267-269.

7. Комбинации маркеров генетически детерминированных нарушений фолатного цикла в паре «мать-дитя» / Д. А. Баранов, О. А. Львова, Н. Н. Кузнецов [и др.] // Медицина в XXI веке : тенденции и перспективы : сборник научных трудов / Красноярский государственный медицинский университет ; под ред. Е. Д. Изотовой. – Казань : Альянс, 2012. – С. 16-22.

8. Молекулярно-генетические предикторы протромботического статуса у детей / **Д. А. Баранов**, О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов [и др.] // **Уральский медицинский журнал**. – 2013. – № 6 (111). – С. 90-95.

9. Наследственные прокоагулянтные и протромботические нарушения как ведущий этиологический фактор артериальных ишемических инсультов у детей раннего возраста / О. А. Львова, В. В. Гусев, Н. Н. Кузнецов, Е. С. Ворошилина, Е. А. Партылова, **Д. А. Баранов** // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова**. – 2013. – № 9. – С. 13-20.

10. Полиморфизм генов системы гемостаза и фолатного цикла у новорожденных детей, перенесших критические состояния в периоде неонатальной адаптации / Д. А. Баранов, О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов [и др.] // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2012. – № 24. – С. 32-33.

11. Полиморфизм генов системы гемостаза в паре «мать-дитя» / Д. А. Баранов, О. А. Львова, Н. Н. Кузнецов, О. П. Пряхина // Тезисы IV ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов ФГБУ «ФЦСКЭ имени В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, 22-23 марта 2012 / ред. Е. В. Шляхто. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 24-25.

12. Полиморфизм генов системы гемостаза в практике неонатолога / Д. А. Баранов, О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов [и др.] // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии : материалы VI-ой Всероссийской конференции. Москва, 31 января – 2 февраля 2013 г. / НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Москва, 2013 – С. 180-181.

13. Структура генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла в паре «мать-дитя» / Д. А. Баранов, Н. Н. Кузнецов, О. П. Ковтун [и др.] // Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий : материалы III международной научно-практической конференции, Екатеринбург, 31 марта, 2012 г. / отв. ред. О. Г. Макеев. – Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2012. – С. 38-44.

14. Тромботические и нетромботические эффекты тромбофилии: актуальные аспекты педиатрической практики / О. П. Ковтун, **Д. А. Баранов**, Н. Н. Кузнецов [и др.] // **Вестник уральской медицинской академической науки**. – 2011. – № 4. – С. 131-136.

15. Чегодаев, Д. А. Генетические аспекты патогенеза детского церебрального паралича / Д. А. Чегодаев, О. А. Львова, Д. А. Баранов // Системная интеграция в здравоохранении. – 2012. – № 3. – С. 52-60.

16. Baranov D. Studying the SNPs as a Way of Realization of the Medicine of Future // The second German–Russian Week of the Young Researcher «Health and Society» : volume of the conference, Yekaterinburg, 16-21 September, 2012. / Yekaterinburg : UrFU, 2012. – P. 37-38.

17. Gene's polymorphism of the hemostasis and folic acid cycle's enzymes in infants with family's thrombophilic susceptibility / **D. Baranov**, O. Kovtun, N. Kuznetsov [et al.] // **Journal of Perinatal Medicine**. – 2013 – Vol. 41. – Issue s1. – P. 777.

18 Thrombophilic gene's polymorphisms in children with perinatal brain injury / **D. Baranov**, O. Lvova, N. Kuznetsov [et al.] // **European Journal of Pediatric Neurology**. – 2013. – Vol. 17. – Suppl. 1. – P. 24.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|       |  |
|-------|--|
| ВЖК   | внутрижелудочковое кровоизлияние                         |
| ДИ    | доверительный интервал                                   |
| ДНК   | дезоксирибонуклеиновая кислота                           |
| ИВЛ   | искусственная вентиляция легких                          |
| ИИ    | ишемический инсульт                                      |
| ЛПУ   | лечебно-профилактическое учреждение                      |
| ОРИТН | отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных |
| ОТА   | отягощенный тромбофильный анамнез                        |
| ОШ    | отношение шансов   |
| ПЦР   | полимеразная цепная реакция                              |
| РФ    | Российская Федерация                                     |
| ЦНС   | центральная нервная система                              |
| FGV   | фибриноген   |
| ITGA2 | тромбоцитарный рецептор к коллагену/ интегрин альфа-2    |
| ITGB3 | тромбоцитарный рецептор к фибриногену/ интегрин бета-3   |
| MTHFR | метилентетрагидрофолатредуктаза                          |
| MTR   | метионинсинтаза  |
| MTRR  | метионинсинтаза редуктаза                                |
| PAI-1 | ингибитор активатора плазминогена - тип I                |

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета  
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России от 20.06.14

