

Л.В. Жданова<sup>1,2</sup>, В.В. Долгих<sup>1</sup>, Л.И. Патрушев<sup>3</sup>, А.Б.-Ж. Бимбаев<sup>1</sup>

## КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ С ОТЯГОЩЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬЮ ПО ТРОМБОЗАМ

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)<sup>3</sup> ФГБУН «Институт биоорганической химии им. М.М. Шемьякина и Ю.А. Овчинникова» РАН (Москва)

*Исследование посвящено изучению особенностей состояния здоровья детей, у которых родственники I и II линий родства перенесли тромбозы сосудов различного калибра и локализаций до 50 лет жизни. Обследовано 28 детей в возрасте  $13,5 \pm 4,9$  лет.*

*Результаты исследования показали, что 43 % детей внутриутробно перенесли гипоксию в результате хронической фетоплацентарной недостаточности. До 64 % детей имеют отклонения в состоянии здоровья, обуславливающие риск развития тромбозов в будущем: артериальная гипертензия, избыточный вес, клапанная патология сердца. 7 детей к моменту исследования уже перенесли тромбозы сосудов различного калибра и локализаций, сочетание унаследованных генов имело корреляционную связь с развитием тромбозов у потомков ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,05$ ).*

**Ключевые слова:** дети, тромбоз, наследственные тромбофилии

## CATAMNESIS OF CHILDREN WITH COMPROMISED HEREDITARY BACKGROUND OF THROMBOSIS

L.V. Zhdanova<sup>1,2</sup>, V.V. Dolgikh<sup>1</sup>, L.I. Patrushev<sup>3</sup>, A.B.-Zh. Bimbaev<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk<sup>2</sup> Buryat State University, Ulan-Ude<sup>3</sup> Institute of Bioorganic Chemistry named after M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov, Moscow

*The research is dedicated to the study of characteristics of health of children, whose relatives of 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> lines suffered thrombosis of vessels of different caliber and localizations before the age of 50. We examined 28 children of  $13,5 \pm 4,9$  years.*

*The results showed that 43 % of children suffered hypoxia in utero caused by chronic fetoplacental insufficiency. Up to 64 % of children have abnormalities in the state of their health, causing the risk of thrombosis in the future: hypertension, obesity, cardiac valve disease. 7 children have already suffered thrombosis in vessels of different caliber and localization by the moment of the study. The combination of inherited genes was correlated with the development of thrombosis in children ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,05$ ).*

**Key words:** children, thrombosis, hereditary thrombophilia

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В современной медицине все большее прогностическое значение в развитии большинства заболеваний имеет носительство различных полиморфизмов генов. Поэтому не случаен интерес к изучению вклада кандидатных генов, ответственных за повышенное тромбообразование, в развитие заболеваний, сопровождающихся сосудистыми катастрофами. Известно, что в 50 % случаев тромбозам в молодом возрасте способствует наличие таких мутаций, как Лейден-мутация, мутация в гене протромбина, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина [3]. В педиатрической практике развитию тромбоцических осложнений подвержены лица, имеющие отягощенную наследственность по тромбозам [1, 2, 4, 5]. Начало формы

**Цель исследования:** изучить особенности состояния здоровья детей, родственники I и II линий родства, которых, перенесли тромбозы сосудов различного калибра и локализаций.

## ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести комплексную оценку анамнеза жизни, состояния здоровья детей, имеющих отягощенную наследственность по тромбозам среди родственников I и II линий родства.

2. Изучить показатели гемостаза у детей с отягощенной наследственностью по тромбозам.

3. Выявить носительство полиморфизмов генов, ответственных за повышенное тромбообразование, у детей с отягощенной наследственностью по тромбозам и у их родственников, перенесших тромбоз сосудов различного калибра и локализаций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 28 детей (10 девочек и 18 мальчиков) и 28 родственников I и II линии родства, имевших в анамнезе тромбоцические случаи до 50 лет жизни. Средний возраст детей составил  $13,5 \pm 4,9$  лет. Проводилось комплексное обследование, включающее изучение анамнеза жизни детей, обследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы, исследование системы гемостаза, выявление кандидатных генов тромбофилий (Лейден-мутация, мутация протромбина, полиморфизм С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), полиморфизм 4G/5G в гене ингибитора плазминогена 1 (ИАП-1)).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных лиц 8 (29 %) детей имели отягощенную наследственность по тромбозам

Таблица 1

**Факторы риска развития тромбозов**

Фактор риска	Количество детей
Синдром вегетативной дисфункции с высокими показателями артериального давления	5
Артериальная гипертензия	7
Избыточный вес	3
Метаболический синдром	3
<b>Всего</b>	<b>18 (64 %)</b>

от родителей и 20 (71 %) – от дедушек и бабушек. У родителей тромботические случаи встречались чаще у матерей (6 случаев), чем у отцов (2 случая). У 6 родственников тромбозы локализовались в церебральных сосудах, двое перенесли инфаркт миокарда. Средний возраст родителей на момент тромбоза составил  $42,4 \pm 6,3$  лет. Во II линии родства чаще имели тромбозы родственники по материнской линии: 15 бабушек и 7 дедушек, по отцовской линии – 3 бабушки и 2 дедушки, из них в 7 случаях тромбозы встречались как у бабушек, так и у дедушек. 16 родственников перенесли ишемический инсульт, 6 инфарктов миокарда, и в 1 случае – тромбозомболию легочной артерии. Средний возраст на момент тромбоза составил  $48,2 \pm 5,6$  лет.

Изучение анамнеза жизни показало, что 12 (43 %) детей наблюдались у невролога с симптомами перинатального поражения ЦНС, причем 5 из них имели отставание в психомоторном развитии, что свидетельствует о тяжести патологии нервной системы. Наличие частой перинатальной патологии было обусловлено хронической внутриутробной гипоксией плода, хронической фетоплацентарной недостаточностью, одной из причин которой могут быть тромбофилии у беременных.

Комплексное обследование у большинства детей выявило отклонения в здоровье, обуславливающие повышенный риск развития тромбозов (табл. 1).

Клинические признаки синдрома дисплазии соединительной ткани как возможного проявления мезенхимальной дисплазии сосудов имели 25 (89 %) детей, из них врожденную аномалию желчного пузыря – 12 детей, пролапс митрального клапана – 10 детей, дополнительные клапанные хорды – 8 детей, сколиоз – 8 детей, плоскостопие – 5 детей.

Учитывая, что одним из рисков развития сердечно-сосудистой патологии является дисфункция вегетативной нервной системы, в обследование включена кардиоинтервалография, результаты которой показали, что лишь 4 (16 %) детей не имели нарушения исходного вегетативного тонуса, половина детей были симпатикотониками, а у 1/3 детей определялась исходная ваготония.

Результаты ЭКГ выявили у обследуемых детей следующие нарушения сердечного ритма: синусовая тахикардия – 7 случаев, синусовая брадикардия – 5 случаев, синусовая аритмия – 5 случаев, миграция водителя ритма – 2 случая, предсердный ритм – 1 случай, одиночная желудочковая экстрасистолия – 1

случай. Данный факт указывает на нестабильное функциональное состояние сердечно-сосудистой системы как результат влияния нарушения вегетативной регуляции на ритм сердца и может рассматриваться как фактор риска развития раннего тромботического случая.

Артериальная гипертензия является одной из признанных причин тромбозов. Нами был проведен СМАД, результаты которого показали, что 7 (25 %) детей имели гипертензивный тип суточного профиля АД со средними значениями САД  $133,8 \pm 4,5$  мм рт. ст., ДАД  $67,5 \pm 2,6$  мм рт. ст. У всех детей отмечалась повышенная суточная вариабельность АД со степенью ночного снижения для САД в виде *dipper*, для ДАД – в виде *over-dipper*.

Примечательным является, то, что 7 (25 %) детей с отягощенной наследственностью по тромбозам к моменту исследования уже перенесли тромботические ситуации (табл. 2).

Таблица 2

**Локализация тромбозов**

Локализация тромбозов	Количество детей
Церебральные сосуды	4
Подкожные артерии	1
Периферические вены	1
Коронарные сосуды	1

Средний возраст детей на момент тромбоза составил  $10 \pm 6,8$  лет. Развитию острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) способствовали инфекция, артериальная гипертензия, имеющаяся органическая патология ЦНС в виде ДЦП. Множественные венозные тромбозы наблюдались у подростка, имеющего связь первого эпизода тромбоза с инфицированной раной. В дальнейшем они возникали спонтанно и на фоне катетеризации вен. Наличие коронарного синдрома наблюдалось у подростка, имеющего вредные привычки в виде курения, приема алкогольных напитков, наркотических препаратов, страдающего эпизодами подъема АД, накануне пережившего стрессовую ситуацию. В 2 случаях не отмечено связи с традиционными факторами риска.

Исследование гемостаза у этих пациентов показало достоверное увеличение Д-Димеров, по сравнению с теми обследуемыми, которые не имели

Таблица 3

Полиморфизмы генов тромбофилий среди детей

С677Т в гене МТГФР		4G/5G в гене ИАП-1		Сочетание
Гетерозиготный вариант	Гомозиготный вариант	Гетерозиготный вариант	Гомозиготный вариант	
13 (46 %)	2 (7 %)	12 (43 %)	11 (39 %)	9 (32 %)

Таблица 4

Полиморфизмы генов тромбофилий у взрослых

С677Т в гене МТГФР		4G/5G в гене ИАП-1		Сочетание
Гетерозиготный вариант	Гомозиготный вариант	Гетерозиготный вариант	Гомозиготный вариант	
3 (13 %)	5 (22 %)	5 (22 %)	13 (56 %)	7 (30 %)

тромботических случаев, показатели Д-Димеров для детей, перенесших тромбоз, составили  $111,1 \pm 7,1$  против  $97 \pm 3,2$  ( $p = 0,04$ ). Высокие уровни Д-Димеров обнаружены также у 2 детей: у 1 – артериальная гипертензия, у 1 – метаболический синдром. Данный факт указывает на склонность к тромбообразованию и, следовательно, может рассматриваться как фактор риска развития ранних тромбозов. У 2 детей с тромботическими ситуациями также обнаружены повышенные показатели растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК).

Нами проведено генетическое обследование всех детей, включенных в исследование, и 23 родственников, перенесших тромбоз. 5 детей не имели полиморфизмов исследуемых генов. У 3 их родственников проведение генетического исследования не представлялось возможным. Такие значимые мутации в развитии тромбозов, как Лейден-мутация и мутация протромбина, не были выявлены. Кандидатные гены тромбофилий обнаружены у 24 детей (табл. 3).

Все обследуемые родственники имели тот или иной генетический маркер тромбофилии (табл. 4).

Процент унаследования для гетеро- и гомозиготных вариантов полиморфизмов С677Т в гене МТГФР составил 87,5 % (7 случаев), 4G/5G в гене ИАП-1 – 72 % (13 случаев). Унаследованные кандидатные гены тромбофилий обнаружены у всех детей, перенесших тромбоз. Причем сочетание унаследованных генов имело корреляционную связь с развитием тромбозов у потомков ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,05$ ). Нами было выявлено, что все пациенты детского возраста, имеющие установленный диагноз артериальная гипертензия и метаболический синдром, одним из критериев которого является артериальная гипертензия, также имели унаследованные полиморфизмы генов тромбофилий, при этом анализ взаимосвязи показал увеличение риска развития данных заболеваний ( $\chi^2 = 5,33$ ;  $p = 0,04$ ).

Проведенное исследование показало, что дети, имеющиеотягощенную наследственность по тромбозам среди близких родственников, имеют ряд особенностей состояния здоровья. Они часто подвержены перинатальным поражениям ЦНС и

развитию вегетозависимых нарушений сердечно-сосудистой системы. Отмечаются высокие уровни маркеров повышенного тромбообразования – Д-Димеров, РФМК – не только у пациентов, имеющих тромбоз, но и у лиц с артериальной гипертензией, ожирением. Учитывая вышеизложенное, наличие этих заболеваний можно рассматривать как риск развития тромбоза в детском возрасте. От 70 до 80 % детей унаследуют полиморфизмы генов тромбофилий от близких родственников. Наличие сочетания этих генов определяет корреляционную связь с развитием тромбозов в детском возрасте и увеличивают риск артериальной гипертензии и метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА  
REFERENCE

1. Жданова Л.В., Щербакова М.Ю., Решетняк Т.М. Встречаемость антител к фосфолипидам и генетических тромбофилий у детей без системных заболеваний соединительной ткани // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 2. – С. 50–54.
2. Zhdanova L.V., Shcherbakova M.Yu. Reshetnyak T.M. Occurrence of antibodies to phospholipids and of hereditary thrombophilia in children without systemic connective tissue diseases // Bull. ESSC SB RAMS. – 2009. – N 2. – P. 50–54. (in Russian)
3. Calhoon M.J., Ross C.N., Pounder E. et al. High prevalence of thrombophilic traits in children with family history of thromboembolism // J. Pediatr. – 2010. – Vol. 157 (3). – P. 485–489.
4. Favaloro E.J., Mohammed S., Pati N. et al. clinical audit of congenital thrombophilia investigation in tertiary practice // Pathology. – 2011. – Vol. 43 (3). – P. 266–272.
5. Holzhauer S., Goldenberg N.A., Junker R. et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study // Blood. – 2012. – Vol. 120 (7). – P. 1510–1515.
6. Wright J.M., Watts R.G. Venous thromboembolism in pediatric patients: epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2011. – Vol. 33 (4). – P. 261–264.

**Сведения об авторах**

**Жданова Лариса Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора Бурятского филиала ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, старший преподаватель ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670042, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 2а; тел.: 8 (3012) 45-19-13; e-mail: l.zhdanova@mail.ru)

**Патрушев Лев Иванович** – доктор биологических наук, заведующий лаборатории генома человека ФГБУН «Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН (117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10; тел.: 8 (499) 298-86-20; e-mail: patrush@mx.ibch.ru)

**Долгих Владимир Валентинович** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач клиники ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 24-60-00; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

**Бимбаев Аюр Бато-Жаргалович** – кандидат медицинских наук, директор Бурятского филиала ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, старший преподаватель ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет»

**Information about the authors**

**Zhdanova Larisa Vladimirovna** – candidate of medical science, deputy director of Buryat Branch of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, senior teacher of Buryat State University (Stroiteley av., 2, Ulan-Ude, 670018; tel.: +7 (3012) 45-19-13; e-mail: l.zhdanova@mail.ru)

**Patrushev Lev Ivanovich** – doctor of biological science, head of the laboratory of human genome of Institute of Bioorganic Chemistry named after M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov (Miklouho-Maclay str., 16/10, Moscow, 117997; tel.: +7 (499) 298-86-20; e-mail: patrush@mx.ibch.ru)

**Dolgikh Vladimir Valentinovich** – M.D., professor, head physician of the clinic of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003; tel.: +7 (3952) 24-60-00; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

**Bimbaev Ayur Bato-Zhargalovich** – candidate of medical science, director of the Buryat Branch of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, senior teacher of Buryat State University