

3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 5-е изд., перераб. и доп. - Москва: Оригинал-макет, 2017. - 160 с.

4. Хусаинова, А.И. Бронхиальная астма у детей: качество жизни и контролируемость заболевания / А.И. Хусаинова, Е.Е. Минина Л.В. Медведева // Современное пациент-ориентированное здравоохранение: альянс науки и практики. Междисциплинарный сборник научно-практических работ, посвященных 190-летию МАУЗ ОТКЗ ГКБ№1. – Челябинск. – 2018. – С.70-72.

5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2020. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf (Accessed March 23, 2021).

УДК 616.943

**Исмагилова И.Ф.¹, Журавлева Н.С.^{1,2}, Хорошев С.А.²,
Минеева Н.Ю.², Цаур Г.А.²**

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ У ДЕТЕЙ С
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5 СТАДИИ**

¹Кафедра госпитальной педиатрии

Уральский государственный медицинский университет

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница»

Екатеринбург, Российская Федерация

**Ismagilova I.F.¹, Zhuravleva N.S.^{1,2}, Horoshev S.A.²,
Mineeva N.Y.², Tsaur G.A.²**

**POLYMORPHISM OF THROMBOPHILIA GENES IN CHILDREN WITH
STAGE V CKD**

¹Department of hospital pediatrics

Ural state medical university

²Regional Children's Clinical Hospital

Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: ilnara.ismagilova@yandex.ru

Аннотация. В статье представлены результаты исследования генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском тромбофилии, у детей от 1 года до 17 лет, госпитализированных в отделение нефрологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (г. Екатеринбург) в 2020 году с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5 стадии) для проведения гемодиализа.

Annotation. The article presents the results of a study of genetic polymorphisms associated with the risk of thrombophilia in children aged 1 to 17 years who were hospitalized in the department of nephrology of the Regional children's clinical hospital (Yekaterinburg) in 2020 with chronic kidney disease stage 5 (CKD Stage 5) for hemodialysis.

Ключевые слова: дети, тромбофилия, терминальная почечная недостаточность, гемодиализ.

Key words: children, thrombophilia, end-stage renal failure, hemodialysis.

Введение

Известно, что катетер-ассоциированные тромбозы являются одним из самых частых поздних осложнений эксплуатации центральных венозных катетеров (ЦВК) наряду с катетер - ассоциированными инфекциями и механическими повреждениями, приводящими к нарушению работы катетера. Чаще всего тромбоз ЦВК протекает бессимптомно. Имеются данные, что бессимптомный тромбоз имеется примерно в 30% случаев использования ЦВК, а клинически проявляется лишь около 5 % тромбозов ЦВК. Катетер - ассоциированные тромбозы угрожают пациентам, прежде всего, нарушением работы катетера и потерей венозного доступа для заместительной почечной терапии [1].

Проблема прогностической значимости наследственной тромбофилии для оценки рисков развития тромбозов сосудистого доступа при проведении гемодиализа у детей с терминальной ХПН, а также послеоперационных осложнений почечной трансплантации, на сегодняшний день однозначно не решена. Кроме того, необходимо отметить, что генотипы с протромботическими однонуклеотидными полиморфизмами по всему миру распространены неодинаково. Профили мутаций неодинаковы для различных этносов и регионов мира. Таким образом, прогностический потенциал тромбофильных мутаций у пациентов из разных географических областей мира будет разным.

Данные о распространенности полиморфизма генов тромбофилии среди здорового детского населения и детей с почечной патологией в России весьма малочисленны.

Цель исследования - изучить профиль тромбофильных мутаций у детей с ХБП 5 стадии, получающих гемодиализ.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе нефрологического отделения ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга (главный врач О. Ю. Аверьянов, и. о. зав. отделением Н. Ю. Минеева). Ретроспективно была проанализирована медицинская документация 12 пациентов (ф.003/у), госпитализированных в отделение в 2020 году. Критериями включения в исследуемую группу являлись: наличие хронической болезни почек 5 стадии (терминальной хронической почечной недостаточности), получение пациентом заместительной почечной терапии методом программногемодиализа.

Изучались данные анамнеза, результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, принятых в современной нефрологии; а также наличие следующих полиморфизмов: ингибитора активатора плазминогена I типа, бета-субъединицы интегрин (рецептора фибриногена тромбоцитов), интегрин альфа-2 (гликопротеина Ia/IIa тромбоцитов), бета-полипептидной цепи фибриногена, факторов свертывания XIII, VII, V, II, метионинсинтазы-редуктазы, метионинсинтазы и двух полиморфизмов в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (зав.лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО «ОДКБ», д. м. н. Цаур Г.А.).

Анализ результатов проводился при помощи программы Microsoft Excel. Использовались методы описательной статистики: рассчитывались меры центральной тенденции (среднее арифметическое, медиана) и среднеквадратичное отклонение.

Результаты исследования и их обсуждение

На момент исследования средний возраст пациентов составил $13,2 \pm 4,2$ года (медиана - 14, 9 лет). Соотношение мальчиков и девочек – 1:1.

Отягощенный акушерский анамнез (включая анемию, гестационный пиелонефрит, маловодие и т.д.) имел место в 90% случаев. Родились от первой беременности 60% детей, остальные 40 % - от последующих. В раннем неонатальном периоде у 60 % новорожденных тяжесть состояния была обусловлена за счет дыхательной недостаточности, различных врожденных пороков развития органов мочевыделительной и нервной системы.

Физическое развитие по уровню биологической зрелости обследованных больных отставало от паспортного возраста (по длине тела) у 7 из 12 детей и опережало паспортный возраст в одном случае. Морфофункциональный статус был дисгармоничным у 63 % пациентов. Дефицит массы тела отмечался в 27 % случаев; избыток массы тела — у каждого третьего пациента (36 %).

В спектре первичных заболеваний, которые привели к развитию ХБП в исследуемой группе, преобладали двусторонний рефлюксогенный уретерогидронефроз (33%) и двусторонняя гипоплазия почек с дисплазией почечной ткани (25%). У двоих пациентов диагностирован двусторонний поликистоз почек. Также наблюдались единичные случаи хронического быстро прогрессирующего гломерулонефрита, смешанного пузырно-лоханочно-мочеточникового рефлюкса, а также S-образная почка с уретерогидронефрозом верхнего сегмента и каликэктазией нижнего сегмента.

На момент проведения исследования средний стаж ХБП в исследуемой группе, зафиксированный с момента установления у ребенка наличия любой почечной патологии, составил 103 ± 65 месяца. Медиана стажа ХБП - 94,5 месяцев. Стаж терминальной ХПН, установленный с момента начала заместительной почечной терапии, составил 30 ± 24 месяца. Медиана стажа терминальной ХПН - 26,5 месяцев.

В исследуемой группе наблюдались следующие значения показателей коагуляционного гемостаза: среднее протромбиновое время- $11,08 \pm 0,3$ сек, среднее значение протромбина по Квику- $90,1 \pm 17$ %, среднее МНО – $1,08 \pm 0,15$ у.е, среднее тромбиновое время – $17,75 \pm 1,75$ сек, среднее значение фибриногена – $3,35 \pm 0,94$ г/л, среднее значение АЧТВ – $27,05 \pm 3,44$ сек. Показатели гемостазиологического обследования пациентов, получающих заместительную почечную терапию, постоянно мониторировались в динамике наблюдения с последующей корректировкой дозы низкомолекулярных гепаринов, вводимых в контур гемодиализатора.

В анамнезе у большинства исследуемых (91%) были зафиксированы эпизоды дисфункции ЦВК. В половине (50%) случаев эпизоды дисфункции ЦВК были неоднократными (до 3-х раз).

У всех детей (100%) были выявлены те или иные варианты полиморфизма генов тромбофилии в гомозиготном или гетерозиготном состоянии. В 66% случаев у детей с ХБП 5 стадии выявлен ITGA2 807 C807T - полиморфизм гликопротеина Ia/IIa тромбоцитов, также имели место полиморфизмы гена фактора свертывания XIII. В своей работе Wei с соавторами показали, что данный полиморфизм достоверно связан с риском развития сосудистых катастроф [4].

У большинства (75%) пациентов мутации были обнаружены в гомозиготном состоянии. Наиболее частый полиморфизм (42%), встречающийся в гомозиготном состоянии - MTRR A66G. Полиморфизм гена MTRR также являлся наиболее частой тромбофильной мутацией, в целом. Он в том или ином варианте встречался у 91% наблюдаемых пациентов. MTRR A66G представляет собой замену аденина в позиции 66 на гуанин в гене, кодирующем фермент метионинсинтаза - редуктазу, который в норме обеспечивает обратное превращение гомоцистеина в метионин, предотвращая гомоцистеинемию и тромботические осложнения. Hishida с коллегами в своем исследовании на взрослых пациентах показали, что полиморфизмы MTRR достоверно связаны с повышенным риском ХБП [3].

Вторым по частоте полиморфизмом в гомозиготном состоянии, имеющийся у 25% пациентов, являлась PAI-1-675 5G/4G - инсерция гуанина в позиции 675 в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1). Эта мутация приводит к ослаблению фибринолитической активности крови за счет повышения концентрации в плазме PAI-1, что повышает риск сосудистых осложнений. Исследователи под руководством Gong в своей работе пришли к выводу о том, что данный полиморфизм тесно связан с микротромбозом почечных клубочков при волчаночном нефрите [2]. Связь данных мутаций с иной почечной патологией в педиатрической практике еще не изучалась.

Выводы

Таким образом, наличие у всех детей с ХБП 5 стадии тромбофильных мутаций в гомозиготном или гетерозиготном состоянии и высокая частота распространенности эпизодов дисфункции ЦВК, дает основание предположить

прогностическую значимость этих полиморфизмов для развития тромбозов сосудистого доступа при проведении гемодиализа.

Вопрос о корреляции частоты тромботических дисфункций ЦВК с профилем тромбофильных мутаций, безусловно, важен с практической точки зрения и требует дальнейшего всестороннего изучения.

Список литературы:

1. Сугак А.Б. Осложнения при постановке и эксплуатации центральных венозных катетеров // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019 – №18(1) – P. 127–139.

2. Gong R. Genetic variations in plasminogen activator inhibitor-1 gene and beta fibrinogen gene associated with glomerular microthrombosis in lupus nephritis and the gene dosage effect / R. Gong, Z. Liu, Z. Chen, L. Li // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 2002 – № 19(1) – P. 1-5.

3. Hishida A. MTHFR, MTR and MTRR polymorphisms and risk of chronic kidney disease in Japanese: cross-sectional data from the J-MICC Study / A. Hishida, R. Okada, Y. Guang et al. // Int Urol Nephrol. – 2013. – №45. – P. 1613–1620.

4. Wei Y.S. Association of the integrin gene polymorphisms with ischemic stroke and plasma lipid levels / Wei Y.S. , Y. Lan, Y.G. Liu, L.Q. Meng, Q.Q. Xu, H.Y. Xie // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 2009 – № 26(2) – P. 211-5.

УДК 616-008

**Китова Т.А., Крутинь И.В., Мышинская О.И.
ПРЕДИКТОРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНИЕМИИ У
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Кафедра детских болезней
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kitova T.A., Krutin I.V., Myshinskaya O.I.
PREDICTORS OF PATHOLOGICAL HYPERBILIRUBINEMIA IN
NEWBORNS**

Department of Children's Diseases
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: tanyakitova666@mail.ru

Аннотация. В статье рассмотрены вероятные причины, которые могут влиять на степень повышения билирубина у новорожденного. Показана значимость таких факторов, как инфекционные заболевания и метаболические расстройства у матери.