

УДК 616-005.6-005.4:575.174.015.3]-053.31

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-6-12

Для цитирования: Белоусова Т.В., Леонова А.А., Плюшкин В.А. Состояние, полиморфизм генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и ишемическими событиями. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (2): 6–12.

Состояние, полиморфизм генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и ишемическими событиями

Белоусова Т.В., Леонова А.А., Плюшкин В.А.*Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)**Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – выявление особенностей состояния, полиморфизма генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и связанных с ними ишемическими событиями.

Материалы и методы. Проведен анализ 40 медицинских стационарных карт новорожденных с тромбозами и ишемическими событиями, находившихся в отделениях ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Пациентам было проведено исследование показателей системы гемостаза, определено носительство тромбогенных полиморфных вариантов генов. В группу контроля включены 30 здоровых новорожденных.

Результаты. Проанализирована структура тромботических осложнений, выявлен ряд ишемических осложнений у детей периода новорожденности. Проведен статистический анализ, который позволил установить наличие особенностей системы гемостаза при тромботических и связанных с ними ишемических событиях у новорожденных. Выявлены наиболее значимые полиморфизмы генов, сочетающиеся с данными осложнениями в неонатальном периоде жизни.

Заключение. В системе гемостаза у детей рассматриваемой группы выявлен высокий уровень Д-димеров, в неонатальном периоде наибольшее значение имеет мутация FV Leiden, тромботические и ишемические события достоверно чаще встречаются у детей с сочетанием нескольких тромбогенных полиморфизмов генов системы гемостаза.

Ключевые слова: тромботические и ишемические события, тромбофилия, новорожденные, полиморфизм генов.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема возникновения комплекса тромботических и связанных с ними ишемических осложнений относится к междисциплинарным и является актуальной для широкого круга специалистов разных медицинских направлений. Актуальность обусловлена, прежде всего, высокой встречаемостью тромботических и связанных с ними ишемических событий, что подтверждается данными ряда авторов [1–7]. Кроме того, в прак-

тике врачей неонатологов, реаниматологов, педиатров все более часто используется такой термин, как «тромбофилия», практически как профессиональная повседневная реальность. Вместе с тем тромбофилия – это состояние, которое, прежде всего, характеризуется предрасположенностью к развитию рецидивирующих артериальных и венозных тромбозов, обусловленных патологическими изменениями свойств крови. Данный термин впервые предложил О. Эгеберг в 1965 г., когда обследовал семью со склонностью к тромбозам, обусловленным дефицитом антитромбина III.

✉ Плюшкин Валерий Александрович, e-mail: plyushkin@ngs.ru.

Согласно Р. Вирхову, при формировании тромботического процесса преимущественно имеет место развитие трех взаимодополняющих патогенетических аспектов, а именно: повышение свертываемости крови, повреждение эндотелиальной выстилки сосуда и стаз крови. При этом имеет место прямая связь между риском развития тромбоза и количеством компонентов из триады Вирхова [5–8].

За последнее время был выявлен ряд наследственных изменений в системе свертывания крови, предрасполагающих к тромбообразованию. Это позволило объяснить причину происхождения тромботических событий, появляющихся у детей при различных патологических процессах и состояниях, в том числе в ситуациях, осложняющих такие инвазивные вмешательства, как катетеризация магистральных и периферических сосудов. В структуре тромбофилий значительную долю занимают именно наследственные обусловленные варианты, в частности мутация FV Leiden, мутация гена протромбина, полиморфизмы генов метилентетрагидрофолатредуктазы, *PAI-1*, тромбоцитарных рецепторов, а также мутация ферментов фолатного цикла (*MTHFR* (C667 T)) [5, 6, 9, 10].

Пусковыми механизмами в реализации тромботической направленности этих генов являются инвазивные вмешательства, тяжелые инфекционные процессы, иммобилизация, прием гормональных препаратов и другие приобретенные факторы. Наиболее часто у пациентов с развившимся тромбозом встречаются сочетания тех или иных факторов риска развития тромботических и связанных с ними ишемических осложнений, которые могут реализоваться в раннем возрасте, в том числе в периоде новорожденности. Выявление их на раннем этапе развития позволяет профилактировать возникновение необратимых последствий, появляющихся на фоне тромботических и ишемических событий. Профилактика возникновения подобных осложнений наиболее важна в педиатрической практике вследствие того, что развитие тромботических и ишемических событий является одним из значимых факторов, отягощающих течение основного и сопутствующих заболеваний, оказывая влияние на общее состояние детей, увеличивая риски развития серьезных осложнений вплоть до инвалидизации или наступления летального исхода [1, 4, 7–9]. В связи с вышеуказанным проведение исследований, направленных на выявление наиболее неблагоприятных сочетаний наследственных и приобретенных факторов, способствующих появлению тромботических и связанных с ними

ишемических событий у детей, относится к категории наиболее актуальных.

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей состояния, полиморфизма генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и связанными с ними ишемическими событиями. Для достижения цели проведена оценка состояния здоровья и системы гемостаза у новорожденных, рассмотрена структура тромботических и ишемических осложнений, выполнено генетическое исследование на наличие мутаций и полиморфизмов генов в системе гемостаза, т.е. проведено выявление носительства тромбогенных аллелей, имеющих наиболее значимое влияние на реализацию указанных событий у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование организовано по типу проспективного, сравнительного. В группу исследования включены 40 пациентов, у которых диагностированы тромботические и связанные с ними ишемические события. Эти пациенты были разделены на три подгруппы.

В подгруппу 1 включены дети только с тромботическими событиями (тромбозами сосудов), верифицированными инструментальными методами исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерографией).

В подгруппу 2 включены дети только с ишемическими событиями, документированными инструментальными методами исследования (УЗИ с доплерографией, данными компьютерной и (или) магнитно-резонансной томографии).

В подгруппу 3 включены дети с сочетанием тромботических и ишемических событий, верифицированных инструментальными методами исследования (УЗИ с доплерографией, данными компьютерной и (или) магнитно-резонансной томографии).

Всем этим пациентам выполнены следующие объемы обследования:

1. Анализ анамнестических данных и результатов объективного медицинского осмотра.

2. Лабораторные и инструментальные методы: молекулярно-генетическое тестирование ДНК клеток буккального эпителия осуществлено в группе фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ) СО РАН методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В скрининг включены тромбогенные полиморфизмы генов системы гемостаза и фолатного цикла, в частности протромбина

FII (20210 G/A), фактора V (Arg506Gln или мутация FV Leiden), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (Ala222Val), ингибитора активатора плазминогена *PAI-1* (675 4G/5G), тромбоцитарного гликопротеида *GpIIIa* (Le- u33Pro). Исследования проводились в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК.

Изучение показателей системы гемостаза (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), фибриноген, D-димеры) осуществляли по стандартизированным методикам. Всем пациентам с тромбозом сосудов и (или) ишемическим событием проводились нейросонография, УЗИ внутренних органов, эхокардиография, доплерография сосудов головного мозга, центральных и (или) периферических сосудов, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, осмотр глазного дна, компьютерная и (или) магнитно-резонансная томография с контрастированием.

В группу контроля включено 30 практически здоровых новорожденных. Среди них новорожденные, у которых ранее было установлено носительство полиморфных тромбогенных аллелей, не реализовавшееся в тромботические и (или) ишемические события на момент проведения исследования. С целью корректного сравнения значений уровня D-димеров в группу контроля были добавлены 42 здоровых новорожденных от соматически здоровых матерей. В предыдущих исследованиях у группы контроля отсутствовала информация о референсных значениях данного показателя, которые представлены в научной работе И.В. Пикалова, выполненной в равнозначных условиях в нашей клинике [11]. Использование полученных результатов считаем допустимым ввиду следующих обстоятельств: единство клинической базы и лабораторно-инструментальной основы учреждения.

Статистический анализ полученных данных осуществлен с помощью программы Statistica с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни, статистическими значимыми считались различия в группах сравнения с $p < 0,05$. Для определения вклада мутаций в развитие тромботических и ишемических событий у детей был выполнен логистический регрессионный анализ – произведен расчет отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (CI 95%) с использованием программы genetics (R-project, version 2.11.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты из группы исследования по гендерному признаку имели равнозначное распределение (мальчики и девочки по 20 человек), из них доношенными родились 14 (35%), недоношенными 26 (65%) детей, их средний гестационный возраст при рождении составил $(30 \pm 4,4)$ нед. Состояние большинства детей 37 (92,5%) при рождении было тяжелым и очень тяжелым, они нуждались в проведении интенсивной терапии, имели инвазивные вмешательства в виде катетеризации магистральных и (или) периферических сосудов. При исследовании системы гемостаза на момент состоявшегося тромботического и (или) ишемического события получены следующие результаты: АПТВ $(36,4 \pm 19,1)$ с, АПТВ (контроль) $(31,9 \pm 4,7)$ с; фибриноген $(3\ 687,5 \pm 1\ 401,6)$ мг/л, фибриноген (контроль) $(4\ 001,7 \pm 1\ 063,6)$ мг/л, ПВ $(15,4 \pm 3,0)$ с, ПВ (контроль) $(12,6 \pm 2,0)$ с; РФМК $(13,4 \pm 9,5) \times 10^{-2}$ г/л, РФМК (контроль) $(20,1 \pm 8,4) \times 10^{-2}$ г/л; D-димеры $(3\ 234,8 \pm 2\ 579,9)$ нг/мл, D-димеры (контроль) $(569,5 \pm 24,0)$ нг/мл. При этом достаточный уровень статистической значимости различий имели такие показатели, как протромбиновое время, концентрация РФМК и уровень D-димеров ($p < 0,05$).

По результатам генетического скрининга у всех детей из группы исследования выявлены полиморфизмы генов системы гемостаза: гетерозиготная мутация протромбина FII (20210 G/A) у одного ребенка, гетерозиготная мутация FV Leiden у 3 (7,5%) детей, гомозиготная мутация по гену *MTHFR* у 5 (12,5%), а гетерозиготная – 15 (37,5%) пациентов. Гомозигота по *PAI-1* выявлена у 10 (25%), гетерозигота – 19 (47,5%) детей. Гомозиготное носительство гена *GpIIIa* установлено у одного ребенка, гетерозиготное – у 11 (27,5%) детей. У большинства 24 (60%) пациентов установлено сочетанное носительство двух или трех тромбогенных аллелей, в частности два аллеля – у 19 (47,5%) детей, три аллеля – у 5 (12,5%), один аллель – у 13 (32,5%), отсутствие полиморфных вариантов генов системы гемостаза – у 3 (7,5%) детей. При сравнении с группой контроля, у которой также выявлено носительство тромбогенных аллелей, но с меньшей частотой: у одного ребенка наблюдалась гетерозиготная мутация FV Leiden, мутаций в гене протромбина не отмечено ни в одном случае, 3 (10%) имели гомозиготную мутацию по гену *MTHFR*, 13 (43,3%) – гетерозиготное носительство. У 6 (20%) пациентов выявлена гомозигота по *PAI-1* и у 16 (40%) – гетерозигота по данному полиморфизму. У 9

(30%) детей наблюдалось гетерозиготное носительство гена *GpIIIa*. При этом у большинства 16 (53,3%) детей установлено носительство одного тромбогенного аллеля, два аллеля – у 7 (23,3%) детей, три аллеля – у 6 (20%), отсутствие полиморфных вариантов генов системы гемостаза установлено у одного ребенка. Среди изученных сочетаний достаточный уровень статистической значимости различий с контрольными значениями имели дети из группы исследования с носительством двух тромбогенных аллелей ($p < 0,05$).

Проведенный анализ по указанным подгруппам продемонстрировал следующие результаты. В подгруппе 1 обследовано 13 (32,5%) детей, мальчиков 7, девочек 6, доношенными из них родились 5 (38,4%), недоношенными 8 (61,5%) детей, их средний гестационный возраст на момент рождения составил $(27,6 \pm 4,6)$ нед. Из общего числа детей данной подгруппы 3 (23,1%) имели признаки задержки внутриутробного развития (ЗВУР). При рождении у всех детей состояние расценивалось как тяжелое и очень тяжелое. Среди тромботических событий артериальный тромбоз выявлен у 3 (23,1%) детей (артерии предплечья, подвздошно-бедренного сегмента, коронарные). У 10 (76,9%) пациентов – тромбозы венозные (в системе верхней и нижней полой вены, яремные, подключичные, пупочные, бедренные вены, синус-тромбоз).

В подгруппе 2 обследовано 22 (55%) ребенка, из них мальчиков 11, девочек 11, доношенными родились 7 (31,8%), недоношенными 15 (68,2%) детей, среднее значение их гестационного возраста при рождении составило $(30,9 \pm 3,8)$ нед. Кроме того, среди пациентов данной подгруппы 4 (18,2%) ребенка имели признаки ЗВУР. У 19 (86,4%) детей состояние при рождении было расценено как тяжелое и очень тяжелое, в состоянии средней тяжести родилось 3 (13,6%) ребенка. Тяжесть состояния была обусловлена патологической неврологической симптоматикой, выставлен диагноз церебральной ишемии III степени у всех пациентов (у детей была исключена гипоксически-ишемическая энцефалопатия вследствие асфиксии), проявлениями некротического энтероколита (НЭК) у 6 (27,3%) пациентов (инфекционный генез НЭК был исключен по результатам бактериологического, генетического (ПЦР) и иммунологического (ИФА) исследований).

В подгруппе 3 было обследовано 5 (12,5%) детей, из них 3 ребенка родились недоношенными (гестационный возраст $(31,7 \pm 5,9)$ нед) и 2 доношенными, мальчиков 2, девочек 3. Все дети имели на момент рождения и в последующем тяжелое и

очень тяжелое состояние, тяжесть была обусловлена неврологическим дефицитом вследствие церебральной ишемии и тромбозами в центральных и периферических сосудах. У пациентов данной подгруппы так же, как и у подгруппы 2, исключены иные причинно-значимые факторы развития церебральной ишемии тяжелой степени.

Среди изученных показателей системы гемостаза достаточный уровень статистической значимости различий с контрольными значениями имели следующие: ПВ, концентрация РФМК и уровень Д-димеров. В частности, при сравнении подгруппы детей с тромботическими событиями (подгруппа 1) с группой контроля показатели имели следующие значения: ПВ $(15,4 \pm 3,0)$ с, ПВ (контроль) $(12,6 \pm 2,0)$ с ($p < 0,05$); РФМК $(12,1 \pm 9,5) \times 10^{-2}$ г/л, РФМК (контроль) $(20,1 \pm 8,4) \times 10^{-2}$ г/л ($p < 0,05$); Д-димеры $(3\ 188,8 \pm 2\ 280,4)$ нг/мл, Д-димеры (контроль) $(569,5 \pm 24,0)$ нг/мл ($p < 0,05$).

При сопоставлении показателей детей из подгруппы 2 с группой контроля значения были следующими: ПВ $(14,8 \pm 2,6)$ с, ПВ (контроль) $(12,6 \pm 2,0)$ с ($p < 0,05$); РФМК $(13,5 \pm 9,4) \times 10^{-2}$ г/л, РФМК (контроль) $(20,1 \pm 8,4) \times 10^{-2}$ г/л ($p < 0,05$); Д-димеры $(3\ 476,8 \pm 2\ 846,0)$ нг/мл, Д-димеры (контроль) $(569,5 \pm 24,0)$ нг/мл ($p < 0,05$).

При сравнении показателей детей из подгруппы 3 с группой контроля показатели имели следующие значения: ПВ $(17,5 \pm 3,2)$ с, ПВ (контроль) $(12,6 \pm 2,0)$ с ($p < 0,05$); РФМК $(26 \pm 2) \times 10^{-2}$ г/л, РФМК (контроль) $(20,1 \pm 8,4) \times 10^{-2}$ г/л ($p > 0,05$); Д-димеры $(1\ 212 \pm 557)$ нг/мл, Д-димеры (контроль) $(569,5 \pm 24,0)$ нг/мл ($p < 0,05$).

В результате логистического регрессионного анализа среди всех изученных показателей достаточный уровень статистической значимости различий получен у детей из подгруппы 1. Наличие тромботических событий у новорожденных ассоциировалось с гетерозиготной мутацией FV Leiden по сравнению с группой контроля (OR 8,700, CI [0,810–93,493], $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования была установлена структура тромботических и связанных с ними ишемических событий у новорожденных. Полученные данные сопоставимы с результатами исследования других авторов, которые, в частности, указывают на высокую частоту венозных тромбозов среди пациентов с генетическим полиморфизмом генов системы гемостаза. Ишемические осложнения у пациентов с тромботической

готовностью большей частью представлены церебральной ишемией тяжелой степени. В то же время у некоторых детей диагностированы сочетанные нарушения в виде тромботических и ишемических событий, что свидетельствует о более высоком риске развития осложнений у детей периода новорожденности и, следовательно, необходимости проведения комплексного исследования системы гемостаза и терапии для профилактики развития неблагоприятных тромботических последствий.

Система гемостаза у детей группы исследования при сравнении с группой контроля характеризуется тенденцией к гипокоагуляции по внешнему пути свертывания крови, что, вероятно, обусловлено как дефицитом витамин-К-зависимых факторов, что особенно характерно для недоношенных детей, так и потреблением этих факторов вследствие их участия в тромбообразовании. При этом уровень тромбинемии у детей с тромботическими и ишемическими событиями оказался ниже, чем у детей из группы контроля, что, возможно, обусловлено уже свершившимся фактом тромбоза. В то же время выявлен более высокий уровень Д-димеров в группе исследования в целом и во всех подгруппах по сравнению с контрольной, что связано с процессом тромбообразования и обусловлено появлением продуктов деградации фибрина. Аналогичные изменения представлены и другими исследователями [1, 3, 8, 11]. Есть основания полагать, что определение уровня Д-димеров имеет диагностическую значимость для пациентов с формирующимися тромботическими и связанными с ними ишемическими событиями. Среди различных тромбогенных полиморфизмов с реализацией в тромботические и связанные с ними ишемические события в неонатальном периоде жизни наиболее значимой явилась мутация FV Leiden, гетерозиготные носители которой оказались в группе с тромбозами, что согласуется также с данными, полученными другими авторами [4–6, 9]. Иные тромбогенные полиморфизмы, описанные в литературе как агрессивные, также были выявлены у данных пациентов, но оказались менее значимыми по сравнению с FV Leiden. Сочетание носительства нескольких тромбогенных аллелей у детей сопровождалось статистически значимым, более частым развитием тромботических и ишемических событий, что свидетельствует о целесообразности выявления не только наиболее тромбогенных мутаций, таких как мутация FV и FII, но и менее «агрессивных», сочетание которых при определенных условиях (при состояниях и заболеваниях, требующих интенсивной терапии, инвазивных манипуляциях в неонатальном перио-

де жизни) может реализоваться в тромботические и связанные с ними ишемические события.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования можно сформулировать следующие выводы:

1. Состояние системы гемостаза у детей с тромботическими и ишемическими событиями характеризуется достоверно значимым наличием тенденции к гипокоагуляции во внешнем каскаде свертывания крови, уровнем тромбинемии ниже нормативных значений для детей данного возраста и высоким уровнем Д-димеров (выше нормативных значений), что свидетельствует о процессе активного тромбообразования.

2. Дети с мутацией Лейдена (в том числе с гетерозиготным носительством) имеют более высокую вероятность реализации тромботических осложнений в неонатальном периоде жизни по сравнению с пациентами, имеющими другие тромбогенные полиморфизмы.

3. Носительство нескольких тромбогенных полиморфизмов чаще встречается у детей с тромботическими и ишемическими событиями.

Обобщая выводы, приходим к заключению о том, что у новорожденных особое значение в развитии тромботических и ишемических событий имеют различные факторы, в том числе и наследственные. Представленные данные следует принимать во внимание как при диагностике тромботической готовности у новорожденных, нуждающихся в проведении интенсивной терапии и имеющих инвазивные сосудистые вмешательства, так и, безусловно, при разработке профилактики развития тромботических и ишемических осложнений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Andrew W. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2015; 169: 324–332.
2. Свирин П.В., Румянцев С.А., Ларина Л.Е., Суворова А.В., Жарков А.П. Лечение неонатальных тромбозов. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2013; 1: 76–85. [Svirin P.V., Romyancev S.A., Larina L.E., Suvorova A.V., Zharkov A.P. Treatment of neonatal thrombosis.

- Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie – Neonatology: news, opinions, training.* 2013; 1: 76–85 (in Russ.).
3. Чупрова А.В. Система свертывания крови и ее нарушения у новорожденных (функционально-структурные особенности, методы диагностики и контролируемой терапии): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994: 35. [Chuprova A.V. Blood clotting system and its disorders in newborns (functional and structural features, methods of diagnosis and controlled therapy): abstract ... of doctor of medical sciences. M., 1994: 35 (in Russ.).]
 4. Jeican I.I., Ichim G., Gheban D. Intestinal ischemia in neonates and children. *Clujul Med.* 2016; 89 (3): 347–351.
 5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2007: 1064. [Makacariya A.D., Bicadze V.O., Akin'shina S.V. Thrombosis and thromboembolism in obstetrics and gynecology clinic: molecular genetic mechanisms and prevention strategy for thromboembolic complications: guide for physicians. M.: Medical news Agency Publ., 2007: 1064 (in Russ.).]
 6. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Состояние тромботической готовности – возможности современной диагностики и перспективы. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория.* 2013; 1: 24–27. [Momot A.P., Taranenko I.A., Cuykina L.P. The thrombotic state of readiness – the possibilities of modern diagnosis and prospects. *Medicinskij alfavit. Sovremennaya laboratoriya – Medical Alphabet. Modern Laboratory.* 2013; 1: 24–27 (in Russ.).]
 7. Willams A.N. Childhood stroke: beyond re-inventing the wheel. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2000; 4: 103–107.
 8. Hudson I.R., Gibson B.E., Brownlie J. et al. Increased concentration of D-Dimers in newborn infants. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65 (4): 383–389.
 9. Морозова Н.Я., Буров А.А., Дорощеева Е.И. и др. Опыт ведения венозных тромбозов у новорожденных: два клинических наблюдения. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017; 2: 91–98. [Morozova N.Ya., Burrov A.A., Dorofeeva E.I. et al. Experience of venous thrombosis management in newborns: two clinical observations. *Neonatology: news, opinions, training.* 2017; 2: 91–98 (in Russ.).]
 10. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Иванчук И.И., Сазонов А.Э., Калюжин В.В. Распределение частот генотипов и аллелей в генах II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолат редуктазы среди населения г. Томска. *Медицинская генетика.* 2008; 7 (5): 35–37. [Sibireva O.F., Hitrinskaya E.Yu., Ivanchuk I.I., Sazonov A.E., Kalyuzhin V.V. Distribution of frequencies of genotypes and alleles in genes II, V factors of blood coagulation and methylenetetrahydrofolate reductase among the population of Tomsk. *Meditsinskaya genetika – Medical Genetics.* 2008; 7 (5): 35–37 (in Russ.).]
 11. Пикалов И.В. Механизмы, диагностика и пути коррекции важнейших нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 1998: 34. [Pikalov I.V. Mechanisms, diagnostics and ways of correction of the most important disorders of hemostasis in premature newborns: abstract... of doctor of medical sciences. Barnaul, 1998: 34 (in Russ.).]

Поступила в редакцию 15.02.2018

Утверждена к печати 24.04.2018

Белоусова Тамара Владимировна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, заслуженный врач РФ, НГМУ, г. Новосибирск.

Леонова Алена Александровна, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, НГМУ, г. Новосибирск.

Плюшкин Валерий Александрович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, НГМУ, г. Новосибирск.

(✉) Плюшкин Валерий Александрович, e-mail: plyushkin@ngs.ru.

УДК 616-005.6-005.4:575.174.015.3]-053.31

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-6-12

For citation: Belousova T.V., Leonova A.A., Plyushkin V.A. Health and gene polymorphisms of the hemostatic system in newborn with thrombotic and ischemic events. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (2): 6–12.

Health and gene polymorphisms of the hemostatic system in newborn with thrombotic and ischemic events

Belousova T.V., Leonova A.A., Plyushkin V.A.

Novosibirsk State Medical University (NSMU)

52, Krasnyi Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

ABSTRACT

The purpose of this study is to reveal the peculiarities of the state, polymorphism of hemostatic genes in newborns with thrombotic and related ischemic events.

Materials and methods. The analysis of 40 fixed cards for newborns with thrombosis and ischemic events who were in the offices of GBUZ NSO "Novosibirsk State regional clinical hospital". A study of indicators of blood coagulation, defined by the carriage of thrombohemorrhagic gene polymorphic variants was conducted. The control group included 30 healthy newborns.

Results. The structure of thrombotic complications was analyzed, and a number of ischemic complications were revealed in infants. A statistical analysis was carried out, which allowed the presence of features of hemostatic system in thrombotic and related ischemic events in newborns to be established. The most significant gene polymorphisms found with these complications in the neonatal period of life are revealed.

Conclusion. The hemostatic system in children of the considered group is characterized by a high Level of d-dimers, in the neonatal period, Leiden mutation is the most important, thrombotic and ischemic events are more common in children with a combination of several polymorphisms of the genes of the hemostasis system.

Key words: thrombotic events, thrombophilia, ischemia, newborns, gene polymorphism.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 15.02.2018

Accepted 24.04.2018

Belousova Tamara V., DM, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

Leonova Alena A., Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

Plyushkin Valeriy A., PhD, Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) **Plyushkin Valeriy A.**, e-mail: plyushkin@ngs.ru.