

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерство здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ФИЛИПОВА
Олеся Андреевна

**ПРЕДИКТОРЫ РИСКА И СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ И ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ У
ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, профессор
Ирина Вениаминовна ВАХЛОВА

Екатеринбург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....		6
Глава 1. ТРОМБОЗЫ	У	НОВОРОЖДЕННЫХ:
	ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ,	КЛИНИЧЕСКИЕ,
	ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ	
	(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1	Актуальность изучения неонатальных тромбозов.....	15
1.2	Эпидемиология неонатальных тромбозов.....	16
1.3	Особенности системы гемокоагуляции у новорожденных	
	детей.....	18
1.4	Клиническая картина тромбозов у новорождённых	
	детей.....	22
1.5	Факторы риска неонатальных тромбозов.....	24
1.6	Полиморфизмы генов тромбофилии.....	27
1.7	Шкалы оценки риска тромбоземболии.....	36
Глава 2.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1	Общая характеристика исследования.....	38
2.2	Методы оценки здоровья детей.....	42
2.3	Методы лабораторного обследования.....	43
2.4	Методы инструментального обследования.....	44
Глава 3.	СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С	
	АРТЕРИАЛЬНЫМИ И ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ.....	47
3.1	Характеристика ante- и перинатального анамнеза детей	
	групп наблюдения	47

3.2	Состояние здоровья и особенности течения раннего и позднего неонатального периода у доношенных новорожденных.....	51
Глава 4.	ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ.....	62
4.1	Частота встречаемости полиморфизмов плазменного, тромбоцитарного и фибринолического звеньев гемостаза у детей групп наблюдения.....	62
Глава 5.	ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ.....	83
5.1	Формула прогноза развития артериальных и венозных тромбозов у детей	83
5.2	Способ оценки степени риска развития тромбозов у новорожденных детей.....	87
5.3	Проверка работы решающего правила и угрозомерической шкалы оценки степени риска развития тромбозов у новорожденных детей.....	90
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	99
	ВЫВОДЫ.....	109
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВЖК	внутрижелудочковые кровоизлияния
ВПР	врожденный порок развития
ВПС	врожденный порок сердца
ВУИ	внутриутробная инфекция
ГБ	гипербилирубинемия
ГМ	головной мозг
ГЭР	гастроэзофагеальный рефлюкс
ДК	дискриминативный коэффициент
ДН	дыхательная недостаточность
ИВЗ	инфекционно-воспалительные заболевания
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИМТ	индекс массы тела
ИЦН	истимико-цервикальная недостаточность
МНО	международное нормализованное отношение
МП	мужской пол
НМГ	низкомолекулярный гепарин
ОФТ	ортофенантролиновый тест
РДС	респираторный дистресс синдром
РФМК	растворимые фибрин-мономерные комплексы
СЗРП	синдром задержки роста плода
СРАР	постоянное положительное давление в дыхательных путях
СРБ	С – реактивный белок

ТВ	тромбиновое время
ХФПН	хроническая фето-плацентарная недостаточность
ЩФ	щелочная фосфатаза
F13	фактор XIII
F2	фактора II
F5	фактор V
F7	фактор VII
FGB	фибриноген
ITGA2	интегрин альфа 2
ITGB3	интегрин бета 3
РАI	ингибитор активатора плазминогена

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Тромбозы в педиатрии обсуждаются в мировом исследовательском сообществе и считаются «эпидемией педиатрии» в разные возрастные этапы и особенно в периоде новорожденности [61, 120, 151]. Несмотря на то, что частота развития тромбозов у новорожденных детей значительно ниже, чем во взрослой популяции, неонатальные тромбозы сопряжены с высокой летальностью и инвалидностью [25, 28, 134, 151, 205]. Проблемы медицинского и социального характера, связанные с развитием тромбозов у новорожденных, побуждают научное и медицинское сообщество к поиску причинно-значимых факторов риска развития сосудистых катастроф, происходящих у детей [35, 36]. Среди причин артериальных и венозных тромбозов новорожденных рассматриваются «материнские» факторы – преэклампсия, сахарный диабет, хориоамнионит, системные воспалительные заболевания [141, 144, 165, 246]; инфекционные и септические заболевания новорожденных, осложнения медицинских манипуляций и интенсивной терапии [45, 200, 237, 240]; катетер-ассоциированные состояния [19, 51, 149, 158, 181, 207, 214, 223, 237, 242, 251]. В то же время очевидно, что заболевания неонатального периода могут протекать и без тромбозов. Это обуславливает необходимость изучения тромбофильно значимых генетических полиморфизмов, вносящих вклад в развитие сосудистых событий, начиная с этапа имплантации, в тяжесть течения заболеваний в неонатальном периоде и в последующие периоды онтогенеза [20, 29, 30, 31]. В настоящее время влияние наследственных протромботических дефектов на сосудистые катастрофы, происходящие в неонатальном периоде, остаются недостаточно изученными и определёнными. Показана связь носительства ингибитора активатора плазминогена-1 с генотипом 5G/4G с развитием сепсиса у детей [54], носительства генотипа 4G/4G с увеличением риска развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных [177]. Отмечена роль

носительства гомозиготного полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы C677T, гомозиготного полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы A1298C, ингибитора активатора плазминогена-1 с генотипом 5G/4G в развитии тромбозов синусов головного мозга у новорожденных [84, 233]. Таким образом, проводимые исследования подтверждают необходимость изучения факторов риска сосудистых событий в неонатальной и педиатрической практике.

Комплексный подход к оценке наследственных и приобретенных факторов риска тромбозов у новорожденных – анте-, перинатальных и генетических, – позволит усовершенствовать систему прогнозирования и своевременной диагностики артериальных и венозных тромбозов, направленную на предотвращение сосудистых осложнений у плодов, новорожденных детей и снижение перинатальных потерь. Все вышесказанное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Выявить наследственные и приобретенные перинатальные и неонатальные факторы тромбогенного риска у доношенных новорожденных с венозными и артериальными тромбозами и определить их прогностическую значимость в реализации тромбозов.

Задачи исследования

1. Провести клинико-anamнестический анализ состояния здоровья и определить перинатальные и неонатальные предикторы развития тромбозов у доношенных новорожденных детей с артериальными и венозными тромбозами.
2. Провести сравнительный анализ частоты встречаемости тромбофильно значимых генетических полиморфизмов генов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемокоагуляции в группах наблюдения и определить наследственные предикторы развития тромбозов.

3. Провести сравнительную оценку генетических полиморфизмов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемокоагуляции, генов ферментов фолатного цикла между артериальными и венозными тромбозами у новорожденных детей.

4. Разработать способ прогнозирования и шкалу степени риска развития тромбозов у доношенных новорожденных детей.

Степень разработанности темы

В актуальной литературе опубликованы данные о факторах риска развития венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов с высоким коморбидным статусом [49, 133, 180, 195]. Отмечается значимость связи варианта G20210A гена протромбина с повышением уровня циркуляции протромбина [130] и риском развития венозной тромбоэмболии при беременности и в раннем послеродовом периоде [50]. Показана связь носительства PAI-1 с генотипом 5G/4G с развитием системной красной волчанки [55, 225]. Изучаются факторы риска развития ишемического инсульта в педиатрической популяции [14, 23, 145, 222]. Тромбоэмболизм, локализация тромбов в артериях и венах разных анатомических сосудистых зон у детей представлены в публикациях единичными клиническими случаями [3, 43, 70, 97, 161, 166]. Уделяется внимание развитию венозных тромбозов у новорожденных детей после катетеризации периферических и центральных кровеносных сосудов [66, 67, 188, 199]. В то же время, на сегодняшний день отсутствует единый подход к оценке рисков развития тромбозов у новорожденных детей. Не описаны генетические маркеры в группе доношенных новорожденных детей.

Научная новизна

Установлена роль перинатальных и генетических факторов в развитии тромбозов у доношенных новорожденных детей. Определен атрибутивный (этиологический) вклад (АП, %=58,5-75,4%) в развитие тромбозов материнских

факторов (анемия, инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) малого таза, хроническая фето-плацентарная недостаточность (ХФПН); установлено повышение тромбогенного риска для новорожденных детей при наличии у их матерей гестационной артериальной гипертензии, маловодия, синдрома задержки роста плода (СЗРП), преэклампсии, дистресса плода, родоразрешения путем кесарева сечения, хронического пиелонефрита (АР, %=27,4 – 63,5%). Неонатальными факторами риска развития тромбозов являются низкая оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах после рождения, респираторный дистресс синдром с развитием дыхательной недостаточности I–III степени, инфекционные заболевания неонатального периода – ранний и поздний неонатальный сепсис, внутриутробные инфекции (АР, % = 33,5-83,6).

Показано повышение риска развития тромбозов в случае носительства полиморфного аллеля 4G полиморфизма гена PAI-1 -675 (ОШ=7,04 [2,84–17,41]) и полиморфного аллеля А полиморфизма гена FGB -455 (ОШ=2,55 [1,07–6,04]); в случае носительства моновариантов полиморфизмов генов PAI-1 -675 с генотипом 4G/4G и полиморфизма гена ITGA2 807 с генотипом T/T соответственно в 11 раз (ОШ=11,4 [3,58–36,8]) и в 7 раз (ОШ=7,2 [1,90–27,24]); в случае носительства комбинаций полиморфизмов генов PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/G – в 5 раз (ОШ=5,1 [1,83–14,5]), PAI-1 -675 4G/4G+F13 34 G/G – в 8 раз (ОШ=8,0 [2,46–25,96]), PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976 G/G+F13 34 G/G – в 7 раз (ОШ=7,2 [1,90–27,24]), FGB -455 G/A+ITGB3 1565 T/C – в 5 раз (ОШ=5,6 [1,10-28,30]).

Впервые показана протективная роль комбинаций PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/A, PAI-1 -675 4G/4G+F13 34 G/T в развитии тромбозов у новорожденных детей, заключающаяся в гетерозиготном носительстве генотипов G/A и G/T факторов VII и XIII, и снижающая риск развития тромбозов в 5,5 раз (ОШ=5,5 [1,69-18,22]).

На основании установленных ассоциативных связей между факторами риска и развитием тромбозов разработана угрозомерическая шкала для

определения степени риска развития тромбозов у новорожденных детей. Предложена математическая модель прогноза развития тромбоза у новорожденных детей с чувствительностью 85,7% и специфичностью 92,9%.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты исследования обогащают современную базу данных о встречаемости генетических полиморфизмов и негенетических факторов, обладающих тромбогенным риском. Расширены теоретические знания о комбинациях полиморфизмов генов тромбофилии у определенной возрастной категории детского возраста – периода новорожденности. Установлено, что характерным для новорожденных детей с тромбозами являлось носительство сочетанных вариантов полиморфизмов генов тромбофилии. Ассоциация между показателями гипоксии по Апгар, развитием заболеваний периода новорожденности – инфекционных (ранний и поздний неонатальный сепсис, внутриутробные инфекции), респираторных нарушений (ДН I–III степени) с тромбозами доказывают роль данных состояний в развитии тромбозов у новорожденных детей.

Показано, что в реализации артериальных и венозных тромбозов у новорожденных имеет значение мультифакторная составляющая, как соматическая, так и генетическая. Разработанная угрозометрическая шкала способствует объективизации оценки степени риска развития сосудистых событий у новорожденных детей, что открывает возможности для своевременной постановки диагноза, выбора оптимальной тактики ведения пациентов и снижения перинатальных потерь.

Предложенный способ прогнозирования развития тромбоза, разработанный на основании выявленных перинатальных и генетических предикторов, позволяет с высокой степенью вероятности предсказывать развитие тромбоза у новорожденных. Полученные результаты по оценке предикторов, разработанную угрозометрическую шкалу степени риска и способ

прогнозирования тромбозов у новорожденных детей необходимо использовать при работе в системах акушерского мониторинга, при формировании профилактических и лечебных программ в неонатологии и педиатрии с целью повышения качества оказания помощи новорожденным детям и их матерям.

Положения, выносимые на защиту

1. В реализации артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных имеет значение комплекс приобретенных факторов: перинатальных – отягощенное течение беременности и экстренное родоразрешение путем кесарева сечения у женщин; неонатальных – гипоксия при рождении, респираторные нарушения, инфекционные заболевания неонатального периода.

2. К наследственным факторам риска развития тромбозов у новорожденных относятся генетические предикторы – полиморфный аллель 4G полиморфизма гена PAI-1 -675, полиморфный аллель А полиморфизма гена фибриногена FGB-455; моноварианты полиморфизмов генов PAI-1 -675 с генотипом 4G/4G и полиморфизма гена ITGA2 807 с генотипом Т/Т; комбинации полиморфизмов генов PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/G, PAI-1 -675 4G/4G+F13 34 G/G, PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976 G/G+F13 34 G/G, FGB -455 G/A+ITGB3 1565 T/C. Комбинации PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/A и PAI-1 -675 4G/4G+F13 34 G/T обладают протективными свойствами от развития тромбозов.

3. Угрозометрическая шкала и способ прогнозирования тромбозов, разработанные на основании анализа материнских, неонатальных и генетических предикторов, позволяют с высокой точностью и специфичностью определять степень риска и прогнозировать развитие тромбоза у новорождённого ребенка.

Апробация работы

Основные результаты исследования были представлены на 3 Международном Форуме АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2018) (г. Москва, 22-24.03.2018 г.), Втором Евразийском конгрессе «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (г. Екатеринбург, 21-22.11.2018 г.), XXII Национальном конгрессе с международным участием «Тромбозы, кровоточивость и постоянное внутрисосудистое свертывание крови» (г. Санкт-Петербург, 11-12.10.2019 г.), 4 Международном Форуме АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2019) (г. Москва, 21-23.03.2019 г.), 6 Евро-Азиатском неонатальном форуме (г. Екатеринбург, 15-17.04.2020 г.), XV Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (г. Москва, 04-05.10.2020 г.), 5 Международном Форуме АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2020) (г. Москва, 29-31.10.2020), Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (г. Москва, 17-19.03.2022 г.), II Съезде Анестезиологов-реаниматологов Урала (г. Екатеринбург, 22-23.04.2022 г.), Научно - практической конференции «Акушер и педиатр ключевые точки взаимодействия» (г. Екатеринбург, 13.05.2022 г.), Научно - практической конференции «Педиатрия 2022: вместе создаем здоровое будущее» (г. Екатеринбург, 23.11.2022 г.), 15 Конкурсе молодых ученых «Мемориал Б.Д. Зислина» (г. Екатеринбург, 21.12.2022 г.), XXIV Конгрессе педиатров России с Международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 03-05.03.2023 г.). На XXIII Конгрессе педиатров России с Международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» на конкурсе молодых ученых была удостоена звания лауреата 3 степени (г. Москва, 05-07.03.2021 г.).

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 3 научных статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Получена

приоритетная справка (№ 2023105564 от 09.03.2023) на патент «Способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей».

Личный вклад соискателя в разработку темы

Автором самостоятельно осуществлялся набор детей в группы наблюдения, анализировалась первичная медицинская документация, осуществлялось ведение и консультирование пациентов основной группы, анализировались данные лабораторного и инструментального обследования, результаты молекулярно-генетического исследования. Соискателем самостоятельно был организован процесс забора биологического материала для молекулярно-генетического исследования. Автором разработана и сформирована электронная база данных, самостоятельно проведена статистическая обработка фактического материала с применением методов описательной и аналитической статистики с последующей интерпретацией полученных результатов. Автором разработана и подана заявка на патент «Способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей».

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», используются в работе врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров. Разработан и внедрен образовательный цикл повышения квалификации врачей (на 36 учебных часов) «Тромбозы и кровотечения в педиатрии». Результаты исследования внедрены в учебный процесс по программам специалитета и ординатуры в ФГБОУ ВО УГМУ. Разработан Telegram бот «Тромбозик-бот» (@trombosis_bot) для информационной, диагностической и лечебной поддержки врачей акушеров-

гинекологов, неонатологов, педиатров и др. специальностей по вопросам расчета угрозомерической шкалы, профилактики, определения степени тромбофильного риска и лечения артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 26 таблицами, 5 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 31 отечественных и 224 зарубежных источника.

Глава 1.

ТРОМБОЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Актуальность изучения неонатальных тромбозов

Тромбозы в педиатрии обсуждаются в мировом исследовательском сообществе и считаются «эпидемией педиатрии» на разных возрастных этапах и особенно в периоде новорожденности [61, 120, 151]. Артериальные и венозные тромбозы среди детей, по сравнению со взрослыми, встречаются реже, однако, тромбозы в неонатальном периоде являются значимой причиной заболеваемости новорожденных. Неонатальные тромбозы могут приводить к инвалидности и сопряжены с высокой летальностью [25, 28, 134, 151, 205].

В статистическом сборнике РФ в 2021 году отмечена доля вклада различных видов тромбозов в структуру общей смертности; врожденные аномалии системы кровообращения, сопровождающиеся нарушениями гемостаза, занимают около 10% среди всех причин смерти детей в неонатальном периоде [11].

При артериальных тромбозах у новорожденного быстро развивается ишемия и гибель тканей с поражением жизненно важных органов, а при венозных - тяжелые метаболические и трофические нарушения [32, 174].

Среди причин тромбозов в неонатальном периоде рассматриваются некоторые физиологические особенности, а именно, особенности становления системы гемокоагуляции плода и новорожденного [6, 15, 25], инфекционные и септические заболевания новорожденных, осложнения медицинских манипуляций и интенсивной терапии, а также состояние здоровья матери и генетически обусловленные тромбофилии [6, 16, 184, 212].

Благодаря внедрению современных технологий в практику акушерства и неонатологии, повышающих возможности выхаживания недоношенных детей, медикаментозной терапии инфекционных заболеваний и хирургическому лечению пороков развития, успешному ведению и родоразрешению матерей с коморбидными состояниями, остро встает необходимость понимания этиологии и патогенеза неонатальных тромбозов, разработки методов их профилактики, формирования подходов к терапии и тактике ведения детей в неонатальном периоде из групп высокого риска [17, 19, 25]. Увеличивается интерес к изучению тромбофильных полиморфизмов генов и их влиянию на многие аспекты заболеваний в разные периоды онтогенеза, что приводит к необходимости изучения вклада полиморфизмов генов системы гемостаза, начиная с этапа имплантации эмбриона в развитие сосудистых событий у новорожденных [7, 109, 116, 125, 131, 255].

1.2 Эпидемиология неонатальных тромбозов

Опубликованные современные данные в литературе по неонатальным тромбозам состоят в основном из сообщений о случаях заболеваний и небольших сериях случаев с одним центром [70, 146, 161, 166, 199]. Так, в 1995 и 1997 году два регистра новорожденных из Канады и Германии собрали проспективные данные о случаях тромботических состояний из нескольких центров. В канадском регистре частота клинически видимых тромбозов (исключая инсульт) составила 2,4 на 1000 госпитализаций в отделения интенсивной терапии новорожденных, тогда как в немецком исследовании тромбоз у новорожденных был зафиксирован в 5,1 на 100000 родов [171, 212]. Современная эпидемиология тромбозов в канадских отделениях интенсивной терапии новорожденных составляет 15 новорожденных на 1000 госпитализированных [196]. В исследовании Rukhmi Bhat с соавторами частота неонатальных тромбозов также составила 15,0 на 1000 госпитализаций [201]. Paes, Bosco с соавторами в своем исследовании показали частоту тромбоза у новорожденных 25 на 1000

госпитализаций в отделениях интенсивной терапии, с соотношением недоношенных и доношенных детей 1,5:1 и несколько более высокой частотой новорожденных мужского пола (55,1%) [105].

Артериальные тромбозы у детей редки, развиваются реже венозных и, как правило, при наличии сразу нескольких факторов риска [32, 196]. По данным А. Kirton и L. L. Lehman неонатальный ишемический инсульт имеет распространенность 1:4000 новорожденных детей [142, 145, 222]. В одном отделении интенсивной терапии частота неонатальных тромбозов составила 38 на 1000 госпитализаций новорожденных в отделение интенсивной терапии [199]. Артериальный ишемический инсульт встречается у новорожденных с предполагаемой частотой от 1 на 1600 до 5000 живорождений и примерно от 1,2 до 7,9 на 100 000 детей в год соответственно [134]. По данным R.Srivastava и А.Kirton в США частота перинатального инсульта оценивается между 1:1600 и 1:3000 живорождений (примерно 2500 детей в год), а частота перинатального артериального ишемического инсульта составляет примерно 70% случаев от всех перинатальных инсультов [217].

По мнению Dr Clifford van Ommen и других исследователей для венозной тромбоэмболии у детей характерно два возрастных пика: на период раннего детства приходится около 20% эпизодов венозной тромбоэмболии, тогда как 50% тромбозов происходят в период с 11 до 18 лет [21, 134, 246]. Период новорожденности является одним из двух бимодальных пиков в развитии венозной тромбоэмболии наряду с подростковым возрастом в педиатрической популяции, учитывая также, что в периоде новорожденности описано большое количество случаев тромбоэмболизма у недоношенных новорожденных детей [6, 247, 122, 244]. После того, как из статистических данных в Нидерландах были исключены тромбозы неонатального периода, частота тромбозов у детей более старшего возраста снизилась более, чем в 2 раза [246].

Большинство детских венозных тромбоэмболий происходят на догоспитальном этапе и считаются, чаще всего, спровоцированными развитием

инфекционного процесса. У госпитализированных детей выявляется, как минимум, один фактор риска, в том числе генетический, что отличается от венозной тромбоземболии у взрослых, у которых 30–50% эпизодов тромбоземболий являются идиопатическими или спонтанными [24, 200, 77]. По данным Emmett E Whitaker церебральный синус- тромбоз менее распространен, но также составляет большую долю заболеваемости и смертности, наблюдаемой при перинатальном инсульте [252].

Таким образом, частота развития детских тромбозов высока во всех развитых странах мира, увеличивается во многих странах, в том числе, и в Российской Федерации. Частота тромбозов детского возраста имеет бимодальное распределение, одним из пиков которого является период новорожденности, включающий как доношенных, так и недоношенных детей, однако, эпидемиологические исследования требуют пролонгированного многолетнего детального изучения, так как часто определяются как синдром и не кодируются по классу I (Болезни органов кровообращения).

1.3 Система гемостаза и ее особенности у новорожденных детей

Гемостаз – это динамический процесс, который начинается внутриутробно. Коагуляционная система развивается с возрастом, о чем свидетельствуют выраженные физиологические различия в концентрации большинства гемостатических белков в раннем возрасте по сравнению со взрослыми [16, 40, 45, 131, 194]. На все аспекты системы свертывания влияют низкие уровни прокоагулянтов, кроме факторов V и VIII и фактора фон Виллебранда; последние два повышены в течение всего неонатального периода. Природные антикоагулянты (протеин C и S, антитромбин) снижены в норме у новорожденных, за исключением альфа-2-макроглобулина, который увеличивается к концу месяца жизни [42, 94, 131, 193]. Активность системы плазмин/плазминоген также относительно снижена в период новорожденности [46, 234].

У новорожденных содержание белков, зависящих от витамина К, снижено [152, 155, 187, 228]. В неонатальном периоде концентрация в плазме витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) и контактных факторов (XI, XII, прекалликреин и высокомолекулярный кининоген) составляет около 50% от значений для взрослых [13, 30, 31, 96]. Кроме того, у новорожденных снижена способность тромбина к генерации [95, 96, 193, 213, 218].

В целом, особенности состояния функции тромбоцитов, наряду с физиологическим дефицитом плазменных факторов свертывания крови у здоровых новорожденных, может привести к снижению прочности сгустка в корреляции с гестационным возрастом у новорожденных [6, 83, 218, 253]. Тем не менее, высокая активность фактора фон Виллебранда [40] и низкие уровни ингибиторов свертывания крови уравнивают вновь сформированную, чувствительную систему гемостаза [31, 96, 131]. Следовательно, система гемостаза у младенцев сбалансирована – с одной стороны, – защитными эффектами физиологических дефицитов ингибиторов свертывания, с другой стороны, – снижением фибринолитической способности. Исследованы показатели особенностей системы гемокоагуляции у доношенных новорожденных детей в сравнении с показателями взрослых, установлен возраст восстановления до показателей взрослых значений (табл. 1) [6, 167].

Эндотелий стенки кровеносного сосуда играет решающую роль в поддержании целостности сосудистой сети. Когда стенка сосуда повреждена или эндотелий нарушен, коллаген в субэндотелиальном матриксе подвергается воздействию текучей крови. В течение нескольких секунд тромбоциты связываются с открытым коллагеном, который вызывает активацию тромбоцитов, дегрануляцию и агрегацию, что приводит к образованию первичной тромбоцитарной пробки [147]. В сочетании с этим коагуляция активируется в месте повреждения экспонированным субэндотелиальным тканевым фактором (ТФ), что приводит к образованию фибрина, который стабилизирует тромбоцитарную пробку [115, 213].

Таблица 1 – Особенности показателей системы гемостаза у доношенных новорожденных детей в сравнении со взрослыми [6, 167]

Показатель	Уровень в неонатальном периоде
Число тромбоцитов	Незначительно снижено
Объем тромбоцитов	Снижен на 70–80%
Активность тромбоцитов	Снижена, нарастает к 5–10 дню жизни
Фактор Willebranda	Повышен
ADAMTS-13	Незначительно снижен
Фактор 5	Снижен до 70–95%
Фактор 7	Снижен до 65–85%
Фактор VIII	Незначительно снижен
Фактор IX	Снижен до 50 %
Фактор X	Снижен до 50 %
Фактор XI	Снижен до 60 %
Фактор XII	Снижен до 50 %
Уровень фибриногена	Не отличается от взрослых
Протеин S	Снижен до 1 месяца
Протеин C	Снижен до 55 %
Антитромбин III	Снижен до 3 месяцев на 35–65%
Плазминоген	Снижен до 6 месяцев на 30–60%
Тканевой активатор плазминогена	Повышен до 6 месяцев на 120–190%
Урокиназный активатор плазминогена	Снижен до 7 месяцев на 50–75%
Ингибитор активатора плазминогена 1	Повышен до 5 дней до 180%

ТФ – это интегральный мембранный белок, который конститутивно экспрессируется на фибробластах и перицитах в адвентиции и гладкомышечных

клетках стенки кровеносного сосуда [115]. В нормальных условиях эндотелий действует как барьер для отделения ТФ от фактора VII и фактора VIIa в циркулирующей крови, что предотвращает инициацию свертывания крови при отсутствии повреждения сосудов. Однако ТФ также экспрессируется на мембранах всех клеток вне сосудистой стенки за исключением эндотелия и клеток крови. Считается, что ТФ участвует в процессах свертывания крови [115, 123]. Реакции свертывания происходят на специфических клеточных поверхностях, таких как активированные тромбоциты и ТФ-несущие клетки. При повреждении эндотелия плазма крови вступает во взаимодействие с ТФ-несущими клетками [218]. Тканевой тромбопластин активирует внешнюю систему свертывания крови, которая запускается в ответ на повреждение кровеносного сосуда. Этот механизм регистрируется в различных лабораторных тестах на свертывание, например, при определении протромбинового времени и тромбодинамике [115].

Взаимодействие ТФ с активированным фактором свертывания крови VII приводит к образованию комплекса, который активирует фактор X, который, в свою очередь, вызывает образование тромбина из протромбина [115, 131].

В течение десятилетий коагуляционный каскад рассматривался как имеющий две различные точки инициации – внешний и внутренний пути [147]. Однако стало ясно, что эти пути не функционируют в организме как независимые системы. Растущее понимание роли различных факторов и клеток, участвующих в свертывании крови, привело к созданию клеточной модели свертывания. В отличие от более старой каскадной модели, клеточная модель более точно отражает взаимодействие между ферментами коагуляции и клеточной активностью, что приводит к образованию тромбина и образованию сгустка [30]. Процесс тромбообразования включает 4 фазы: первая фаза – инициации, – локализуется в клетках, экспрессирующих тканевой фактор [45, 51]; вторая фаза – усиление, где определенное количество тромбина усиливает реакции свертывания [30, 115]; третья фаза – распространение; в четвертой фазе

образовавшийся тромбин катализирует процесс полимеризации растворимого фибриногена до нерастворимого фибрина [30, 62].

1.4 Клиническая картина тромбозов у новорожденных детей

Клиническая картина новорожденного с заболеванием неонатального периода в сочетании с физиологическими изменениями гемокоагуляции попадают в критерии триады Вирхова с венозным застоем, гиперкоагуляцией и эндотелиальной травмой, что служит большим риском для развития венозной тромбоэмболии у новорожденных детей. Локализация венозной тромбоэмболии у новорожденных анатомически различна, подобно подросткам или взрослым и зависит от местоположения венозной тромбоэмболии [19, 69, 120, 122].

Степень тяжести неонатальных тромбозов варьирует от бессимптомных до летальных: частота летальных исходов в среднем составляет 9–18%, при тромбозе почечных вен – до 12–18%, при других венозных тромбозах – от 2,5 до 10,0% [25, 104, 122, 128]. Необходимо отметить и высокую частоту повторных тромбозов новорожденных - она составляет от 3 до 10% [33, 164, 245].

Описаны катетер-ассоциированные тромбозы глубоких вен в неонатологии [71, 72]. В исследовании María C Rubio Longo с соавторами частота тромбоза глубоких вен, связанных с центральным венозным катетером, составила 5,33 на 1000 катетер-дней или 22 тромбоза на 264 установленных катетера [166]. В Texas Children's Hospital тромбоз глубоких вен был диагностирован у 8% детей с центральным венозным доступом и врожденным пороком сердца и был связан с высоким риском заболеваемости и смертности [73]. В клинической картине при тромбозе глубоких вен отмечался отек, боль и изменение цвета кожного покрова в зоне поражения, гиперемия в месте постановки катетера или его асимптоматическое течение [82, 160]. Описан тромбоз глубоких вен у детей с онкологическими заболеваниями крови, при этом асимптоматическое течение встречалось в 3 раза чаще [24].

Тромбоз пупочной вены чаще всего ассоциирован с ранней постановкой пупочного катетера, описаны случаи возникновения септического процесса при длительном стоянии катетера, гиперемия [38, 124, 202, 244]. При ультразвуковом исследовании можно обнаружить паренхиматозное повреждение печени при катетеризации пупочной вены [254].

Тромбоз воротной вены, как правило, протекает бессимптомно и диагноз удается установить при доплерографии сосудов брюшной полости [80]. При поздней диагностике отмечается гепатоспленомегалия и формирование портальной гипертензии [191].

Тромбоз почечных вен может проявляться гематурией и протеинурией, тромбоцитопенией, транзиторной гипертензией и кровоизлиянием в надпочечники [2, 12, 26, 190, 191, 239].

Венозные и артериальные тромбозы сосудов головного мозга выявляются у 41 и у 28–90 на 100 000 новорожденных соответственно [75, 91]. Церебральный синус тромбоз не имеет специфической клинической картины на раннем этапе и может маскироваться под такими синдромами, как респираторный дистресс-синдром, апноэ, отказ от еды, а также поздним проявлением в клинической картине судорог и очаговой неврологической симптоматики [74, 76, 100, 106, 221].

Артериальный ишемический инсульт проявляется у новорожденных возникновением судорог, нарушением сознания, общемозговой неврологической симптоматики [156, 208]. Перинатальный инсульт в большинстве случаев играет роль в формировании гемипаретического церебрального паралича и включает дополнительные осложнения, в виде расстройства чувствительности, изменения зрения, задержки речи, когнитивного и учебного дефицита, эпилепсии и последствий для психического здоровья ребенка и его родителей [14, 241, 252].

Главным признаком артериального тромбоза конечности является ишемия конечности или туловища, бледные и холодные конечности дистальнее места

тромбоза, нитевидный пульс или его отсутствие, снижение артериального давления или невозможность его определения на пораженной конечности [12, 26].

Тромбоз артерий почки проявляется олиго- или анурией, симптомами почечной недостаточности; формирует долгосрочные последствия, такие как атрофия почек, системная гипертензия и хроническое заболевание почек [191].

Описаны случаи тромбоза аорты у новорожденных, которые демонстрировали клинику врожденных пороков сердца [26, 32, 121].

Показана разнообразная клиническая картина неонатальных тромбозов, которые могут протекать под маской различных симптомов и синдромов неонатального периода.

1.5 Факторы риска неонатальных тромбозов

С целью оценки значимости факторов риска в развитии неонатальных тромбозов многие авторы прибегают к изучению нескольких больших групп факторов риска: связанные с состоянием матери, связанные с состоянием новорожденного, катетер-ассоциированные и генетические факторы риска развития тромбозов у новорожденных детей [112, 144, 157, 174, 208].

К материнским факторам риска относят отягощенный акушерский анамнез: бесплодие, многоводие, протромботические нарушения, преэклампсия, сахарный диабет, в т. ч. гестационный, задержка развития плода, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек, системные воспалительные заболевания, тромбофилия у матери [129, 141, 144, 165, 246]. В исследовании Juan Arnaez с соавторами анализировались такие материнские данные, как индекс массы тела, прием оральных контрацептивов, наличие мигрени, эпилепсии, гипертонии и иммунных заболеваний, а также родословной 3-го поколения, относительно инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии и тромбозов глубоких вен, и не получили связи перечисленных факторов с возникновением артериального ишемического инсульта у их новорожденных

детей [156]. Особое значение имеют осложнения текущей беременности. Так, например, преэклампсия связана со снижением плацентарного кровотока и закономерно приводит к состоянию гиперкоагуляции у матери и активации каскада коагуляции у новорожденного [87, 228, 141, 176, 181]. При тромбозе сосудов матери, переносивших инфекцию COVID-19, дети имели значительно более низкий гестационный возраст, отмечалась более высокая частота кесарева сечения, наблюдалось значительное снижение соотношения веса плода и плаценты и ухудшение показателей по шкале Апгар [211]. В систематическом поиске до 2013 года установлена связь перинатального ишемического инсульта с преэклампсией матери, развитием дистресс-плода и снижением сердечного ритма плода [48]. Популяционное исследование в Дании, проводившееся с 1994 по 2006 годы, ассоциировало тромбоз у младенцев до 1 года с родами путем кесарева сечения [174]. Многочисленные поражения сосудов плаценты плода являются предрасполагающим условием для развития неонатального тромбоза [112]. Наличие трех и более хронических заболеваний матери, фетоплацентарная недостаточность, хроническая урогенитальная инфекция, преэклампсия беременности являются основными факторами риска развития полиорганной недостаточности у новорожденных [29]. Наличие сахарного диабета любого типа у матери также приводит к нарушению плацентарного кровотока и является одной из причин неонатальных тромбозов [150]. По мнению некоторых авторов, тромбофилия у женщины предшествует и сопутствует тромбозу сосудов плацентарного ложа, который в свою очередь, приводит к синдрому потери плода [20, 236]. Таким образом, мнения по материнским факторам, влияющим на развитие тромбозов у новорожденных детей противоречивы, и требуют дальнейшего изучения.

К факторам риска тромбозов, ассоциированных с состоянием новорожденного, относят способ родоразрешения, гестационный возраст при рождении, наличие асфиксии в родах [97, 174]. Установлена связь неонатального ишемического инсульта с низкой оценкой по шкале Апгар и оказанием

реанимационной помощи новорожденному [48, 230]. Важную роль играют и заболевания неонатального периода: ранний и поздний неонатальный сепсис, бактериальные и вирусные септические осложнения, потребность в хирургическом вмешательстве, а также необходимость и длительность пребывания в отделениях интенсивной терапии новорожденного [45, 200, 237, 240]. Наиболее важными факторами риска являются воспаление, ДВС-синдром, нарушение функции печени, колебания сердечного выброса и врожденные пороки сердца, а также экзогенные факторы риска, такие как центральные венозные или артериальные катетеры [244]. Воспалительные заболевания новорожденных активируют систему коагуляции [78, 196]. В многоцентровом исследовании показана роль материнского сахарного диабета, инфекций новорожденного, проведения хирургического вмешательства на желудочно-кишечном тракте, тромбоцитопении новорожденного, длительной механической вентиляции легких в развитии венозного тромбоза. Артериальный тромбоз ассоциировался с материнской гипертензией, тромбоцитопенией новорожденного, искусственной вентиляцией легких и «малым» для гестационного возраста ребенком [196]. Риск развития тромбозов у доношенных новорожденных существенно ниже, чем у недоношенных детей [197].

Среди новорожденных, которые находятся в критическом состоянии, как доношенные, так и недоношенные, подвергаются наибольшему риску развития симптоматического тромбоэмболического заболевания [244]. Исходная тяжесть состояния ребенка при наличии заболеваний неонатального периода часто требует постановки венозных катетеров. Катетер-ассоциированные тромбозы обусловлены тем, что после установки венозный катетер провоцирует тромбообразование, активируя абсорбцию протеинов, адгезию тромбоцитов, лейкоцитов и синтез тромбина [214, 237]. Кроме того, важную роль играют инфекционные осложнения, ассоциированные с катетером – они чаще происходят на 3-4 день после его установки [51, 149, 207].

Причиной около 80% тромбов является использование центральных катетеров [19, 126, 158, 223, 251]. Наиболее тромбогенным является центральный венозный катетер, с ним связаны 80% всех случаев венозных тромбозов, 90% всех тромбозов артерий. Кроме того, 60% тромбозов первого года жизни ассоциированы с катетером, при этом симптоматику имеют только 5% из них [181, 242]. При УЗДГ сосудов удается обнаружить до трети всех тромбозов, а при венографии – до 75% [1, 159, 209].

1.6 Полиморфизмы генов тромбофилии

В настоящее время влияние наследственных протромботических дефектов на сосудистые катастрофы, происходящие в неонатальном периоде, остаются недостаточно изученными и определёнными [12, 118].

1.6.1 Полиморфизмы плазменного звена гемокоагуляции

Полиморфизм гена фибриногена (F1): FGB G-455A

Фибриноген – это гликопротеин, циркулирующий в кровотоке в растворенном виде и занимающий ключевое место в образовании тромбов. Полиморфизмы в промоторной области гена бета-фибриногена в положении -455 связаны с повышением уровня фибриногена в плазме крови. Проспективные исследования с большими выборками показали, что уровень фибриногена в плазме является независимым фактором риска ишемической болезни сердца, сахарного диабета и инсульта [81]. Замена G/A в локусе -455 промоторной области бета-фибриногена, а особенно носительство аллеля A, сопровождается повышением уровня фибриногена и увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и ишемического инсульта у взрослого населения [111, 204]. При исследовании полиморфизмов бета-фибриногена у взрослых с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в египетской популяции не было найдено достоверных данных клинического влияния полиморфизма G/G в локусе -455. Однако в контрольной группе было

преобладание полиморфизма А/А в локусе -455, что может свидетельствовать о защитной антитромботической функции аллеля А бета-фибриногена [113]. Метаанализ китайской популяции показал, что полиморфизм -455 G/A в гене бета-фибриногена является умеренным маркером предрасположенности к ишемическому инсульту у взрослых [37]. В корейской популяции полиморфизм бета-фибриногена -455 G/A был достоверно связан с повышенным уровнем фибриногена в плазме ($p < 0,001$). Частота аллеля А у корейских пациентов, перенесших инсульт, составила 16,7% [185, 232].

Ишемический инсульт у младенцев до 3 лет может быть изолированно связан с носительством полиморфизма гена -455 FGB G>A [230].

Полиморфизм гена протромбина (F2): G-20210A

Протромбин, или фактор II, является предшественником тромбина – ключевого фермента коагуляции, посредством которого происходит активация тромбоцитов, образование фибрина и факторов Va, VIIIa и XIII. Проведённые клинические исследования демонстрируют, что однонуклеотидный полиморфизм G20210A гена протромбина связан с повышенным уровнем в крови протромбина и риском венозной тромбоэмболии, в т. ч. при беременности и в раннем послеродовом периоде [34, 50, 81, 86, 235]. Также доказано, что риск спорадических тромбозов (не связанных с хирургическими вмешательствами или травмой) возрастает у пожилых людей, а наиболее высокий риск обнаруживается у лиц - носителей одной из двух мутаций - фактора Лейдена или протромбина [117, 133, 226]. Еще одной уязвимой группой по возникновению венозной тромбоэмболии являются беременные женщины и женщины в раннем послеродовом периоде и имеющие наследственную тромбофилию. Показана связь мутации гена протромбина G20210A с акушерскими осложнениями, такими как венозная тромбоэмболия, повторяющаяся потеря беременности, преэклампсия, отслойка плаценты и маленький для гестационного возраста плод [89, 108, 186]. В исследовании Maria Garrido-Barbero с соавторами установлена связь гетерозиготного полиморфизма фактора II с возникновением

церебрального синус-тромбоза у новорожденных с гестационным возрастом более 35 недель [233].

Полиморфизм гена фактора Leiden (F5): G1691A

Фактор V регулирует свертывание крови, выступая в качестве кофактора при превращении протромбина в тромбин фактором X [170]. Некоторые полиморфизмы фактора V связаны с повышенным риском несостоятельности артериовенозного трансплантата, и, в свою очередь, лечение антикоагулянтами может уменьшить несостоятельность трансплантата у пациентов с генотипами G/A или A/A гена фактора V [53]. По некоторым данным, мутация фактора V была связана с остеонекрозом головки бедра у людей европеоидной расы [119]. По данным итальянского исследования, замена гуанина на аденин 1691 в гене FV (1691 G>A) является распространенным полиморфизмом, ассоциированным с увеличением прокоагулянтной функции фактора V, который встречается примерно у 3-4% населения Италии, а также является врожденным фактором риска венозной тромбоэмболии [130]. Другие проведенные исследования показали преобладание полиморфизмов фактора V (G1691A и A4070G), потенциально повышающих риск возникновения тромбоза глубоких вен, что дает дополнительные доказательства в поддержку идеи о том, что полиморфизмы генов тромбофилии связаны с венозной тромбоэмболией [39, 89, 180].

В исследовании китайской популяции с тромбозом глубоких вен нижних конечностей было показано, что тромбоз возникает из-за дисбаланса прокоагуляционной активности в гомеостазе свертывания крови. Исследование было направлено на изучение корреляции между полиморфизмом гена фактора V и риском возникновения тромбоза глубоких вен в выбранной популяции ханьцев [191]. Было выявлено, что распространенность генотипа гена FV 1691 G>A значительно различалась между группой людей с тромбозом глубоких вен голени и контрольной группой. По сравнению с носителями генотипа GG те пациенты, у кого был аллель A в гене фактора V, имели риск возникновения

тромбоза глубоких вен голени в 5,976 раз больше. Повышенный риск развития тромбоза глубоких вен указывает на то, что полиморфизм гена фактора V играет важную роль в развитии этого заболевания [85].

В исследовании Aida Beye и Gerhard Pindur выявлено, что тромбофилия, обусловленная полиморфизмами фактора V, является фактором риска, как для тромбоза синусов головного мозга, так и для артериального ишемического инсульта. При этом мутации протромбина играют значительную роль в патогенезе тромбоза синусов головного мозга, но не в артериальном ишемическом инсульте. Также исследование показало, что комбинация полиморфизмов гена протромбина и фактора V Лейдена в гетерозиготной форме ассоциирована с возникновением венозного тромбоза церебрального синуса [65].

Полиморфизм гена проконвертина (F7): G10976A

Фактор VII является важным фактором в свертывании крови. Он продуцируется в печени и является витамин K-зависимым. Основной физиологической ролью фактора VII является активация фактора X. Совместно с ТФ он образует комплекс, который переводит фактор свертывания X из неактивной в активную форму. Активированный фактор X, в свою очередь, участвует в процессах активации протромбина и переход его в тромбин [63].

Наследственные дефекты генов фактора VII и ферментов, участвующих в превращении витамина K, могут влиять не только на риск развития тромбозов и кровотечений, но и на развитие плаценты и плацентарного кровотока между матерью и плодом [63]. Замена гуанина на аденин в положении 10976 на 8 экзоне гена фактора VII определяет замену аминокислоты аргинина на глицин. Гомозиготы по R353Q аллелю демонстрируют значительное (72%) снижение плазменной концентрации фактора VII [168]. В одном из исследований, проводившихся у молодых и пожилых северо-индийских пациентов с острым инфарктом миокарда, не нашли связи с носительством полиморфизма гена фактора VII и развитием инфаркта у пациентов разных возрастных групп [215]. Однако, Mo Xingbo с коллегами в 2011 году, подняв вопрос о влиянии аллеля

10976A на развитие ИБС, выявил ассоциацию носительства, указанного аллеля с возникновением ИБС у представителей азиатской популяции [49]. В Японской популяции выявлено протективное действие аллеля 10976A в отношении раннего возникновения инфаркта миокарда [216].

Полиморфизм гена фактора XIII (F13):Val34Leu

Фактор XIII относится к семейству трансклутаминаз, синтезируется в клетках костного мозга и состоит из 731 аминокислоты [138, 139]. Наиболее распространенным полиморфизмом гена FXIII является замена G на T в экзоне 2 (val34leu) гена FXIII, которое приводит к замене валина лейцином [90]. Полиморфизм val34leu в экзоне 2 может оказывать антифибринолитическое действие на первичные соединения фибрина [139]. Арати Сувахта с соавторами (2018) показали роль фактора XIII в риске аневризматического субарахноидального кровоизлияния в популяции Южной Индии. Частота 564Leu у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием была выше по сравнению со здоровыми людьми [110]. В одном зарубежном исследовании пытались установить связь между полиморфизмом фактора XIII и рецидивирующей потерей беременности в выборке иранских и азербайджанских женщин; в данном исследовании не наблюдалось значительной связи [99]. Однако метаанализ, проведенный Джэ Хён Чжон с соавторами, доказывает взаимосвязь между полиморфизмом FXIIIa Val34Leu и рецидивирующей потерей беременности [57, 88]. Полиморфизм Val34Leu FXIII не был обнаружен у корейцев и, по сравнению с европейцами, была показана заметно низкая частота тромбоза глубоких вен. Таким образом, показано профилактическое действие аллеля Val34 FXIII на образование тромбов корейской популяции [187]. Отмечается разность мнений исследователей по разным нозологиям в разных государствах о роли полиморфизма фактора 13 на тромботические и геморрагические осложнения.

1.6.2 Полиморфизм фибринолитической системы гемостаза

Ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-1): -675 5G>4G

Фибринолитическая система состоит из баланса между скоростями активации плазминогена и деградации фибрина, которые тонко регулируются пространственно-временными механизмами. Одним из трех ингибиторов фибринолитической системы – плазмин, плазминоген и ингибитор, которые по-разному регулируют эти две стадии, – является ингибитор активатора плазминогена типа-1 [135, 189]. Взаимодействие активаторов плазминогена – как тканевого, так и урокиназного типа, – и их основного ингибитора, а именно ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), играет ключевую роль в регулировании фибринолитической активности [135], в острых тромботических событиях, таких как тромбоз глубоких вен и инфаркт миокарда. Биологические эффекты PAI-1 выходят далеко за рамки тромбоза, включая его критическую роль при фиброзных расстройствах, атеросклерозе, почечном и легочном фиброзе, диабете 2 типа и раке. Превращение PAI-1 из активной в латентную конформацию является уникальным процессом среди белков-серпинов, который происходит спонтанно и с относительно быстрой скоростью. Считается, что переход в латентную конформацию представляет собой регуляторный механизм, снижающий риск тромбоза в результате длительного антифибринолитического действия PAI-1 [52].

Роль ингибитора активатора плазминогена обсуждается в разрезе многих заболеваний. Полиморфизм -675 4G/5G SNP в гене PAI-1 был тесно связан с синдромом поликистозных яичников у женщин. Носители PAI-1 с генотипами 4G/4G и 4G/5G показали значительное увеличение тенденций в уровнях триглицеридов [52, 231]. Наследственный гипофибринолиз, который опосредован гомозиготностью 4G/4G по гену PAI-1, является независимым фактором риска осложнений беременности, вероятно, действуя через тромботическую индукцию плацентарной недостаточности с последующим развитием тромбоза глубоких вен нижней конечности у женщины [224]. PAI-1–675 4G/5G и 4G/4G были обнаружены в качестве генетических маркеров риска

восприимчивости к системной красной волчанке в популяции мексиканских метисов [225]. Полиморфизм PAI-1–675 4G/5G не был связан с риском сахарного диабета 2 типа, также авторы не установили связи полиморфизма PAI-1 -675 4G/5G клиническими и лабораторными характеристиками, такими как возраст, пол, индекс массы тела, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, общий холестерин, триглицериды [79].

Beata Sarecka-Hujar с соавторами провели систематический обзор и два мета-анализа для оценки возможных корреляций между полиморфизмами PAI-1 и FXIII и ишемическим инсультом у детей, в которые вошли опубликованные данные до октября 2018 года. В их метаанализе было включено 12 исследований случай-контроль. В случае полиморфизма PAI-1 авторы не наблюдали связи между генотипом 4G/4G и ишемическим инсультом у детей. Авторы также продемонстрировали отсутствие связи между полиморфизмом FXIII и ишемическим инсультом у детей [210]. В египетском исследовании полиморфизм PAI-1 4G /5G увеличивает возникновение системной красной волчанки в детском возрасте и предрасполагает к развитию волчаночного нефрита среди детей и подростков. Кроме того, отмечено, что полиморфизм PAI-1 4G/4G и аллель 4G демонстрируют более высокий уровень PAI-1 в сыворотке крови [55]. Метаанализ показывает, что полиморфизмы PAI-1 4G/5G и ACE I/D могут быть факторами риска развития сепсиса у детей [54]. Носительство полиморфизма генотипа PAI-1 4G/4G увеличивает риск развития респираторного дистресс синдрома у новорожденных детей [177]. У новорожденных с тромбозами значимость полиморфизма PAI-1 в развитие тромбозов не исследовалось в анализируемой литературе. Описан единичный случай мутации метилентетрагидрофолатредуктазы A1298C с генотипом C/C в комбинации с ингибитором активатора плазминогена 4G/4G у новорожденного, у которого развилась двусторонняя гангрена нижних конечностей после тромбоза подвздошных сосудов без какого-либо триггерного фактора [97].

1.6.3 Полиморфизмы тромбоцитарной системы гемокоагуляции

Полиморфизм гена интегрин альфа-2 (ITGA2) 807 C>T

Ye-sheng Wei с соавторами провели крупное исследование связи полиморфизма гена интегрин альфа-2 в положении 807 и возникновении ишемического инсульта [58]. Была выявлена достоверная роль аллеля T ITGA2 807C в возникновении ишемического инсульта через повышение уровней липидов и липопротеидов в плазме [58, 179]. В метаанализе, проведенном Argirios E Tsantes с соавторами, не была установлена связь полиморфизма C807T гена ITGA2 в развитии ИБС ни в качестве единственного фактора риска, ни в сочетании с другими основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [140]. У китайцев аллель T в ITGA-2 давал относительный риск ишемического инсульта в 1,226 раза выше, чем аллель C. В этом же исследовании общий холестерин был выше у носителей аллеля T, чем у не носителей ($p < 0,05$) [179]. Christopher N Floyd в своем метаанализе показал, что носительство полиморфизма P1A2 GPIIIa является фактором риска ишемических инсультов, особенно кардиоэмболических и инсультов крупных сосудов [114].

Аномалии ITGA2 коррелируют с неблагоприятным прогнозом при нескольких типах рака [132]. Ren D. и Zhao J. в исследовании показали, что ITGA2 достоверно сверхэкспрессируется в некоторых клетках злокачественных опухолей. Блокирование ITGA2 достоверно ингибировало способность раковых клеток к пролиферации и инвазии, тогда как сверхэкспрессия ITGA2 значительно увеличивала степень этих процессов [173].

Полиморфизм гена интегрин бета – 3 (ITGB3): T1565C

Ген ITGB3 кодирует белок интегрин бета-3 (ITGB3). Интегрины представляют собой интегральные белки клеточной поверхности, состоящие из альфа-цепи и бета-цепи [169]. ITGB3 – мембранный гликопротеин, известный как тромбоцитарный гликопротеин IIIa (platelet glycoprotein GPIIIa). На мембране тромбоцитов GPIIIa образует комплекс с GPIIb (альфа-субъединица, кодирующаяся геном ITGA2B), представляющий собой тромбоцитарный рецептор фибриногена. Интегрины, как известно, участвуют в клеточной

адгезии, а также в передаче сигналов, опосредованной клеточной поверхностью [219].

В исследовании Киселевой А. Н. с соавторами было зарегистрировано статически значимое увеличение гетерозиготного носительства генотипа T/C гена ITGB3 при первичном бесплодии и при осложненном течении беременности [5]. Данные Shan Wang-Gohrke с соавторами предполагают, что наследование полиморфизма ITGB3 Leu33Pro может увеличить риск рака груди к 45 годам у немецких женщин [249]. В исследовании Charlotte L Tofteng с соавторами обнаружили двукратное увеличение риска перелома бедра, особенно у женщин в постменопаузе, среди лиц, гомозиготных по полиморфизму ITGB3 Leu33Pro. Гомозиготность ITGB3 Leu33Pro может оказаться полезным маркером риска будущего перелома бедра и может способствовать фармакогенетической изменчивости эффектов антагонистов ITGB3 [140]. Ivana Larić со авторами показал полиморфизм ITGB3 как независимый фактор риска тяжелой формы COVID-19 [56]. Отмечена связь мутации в гене ITGB3 как причина тяжелого течения тромбастении Гланцмана [136, 238]. Носительство генетического варианта ITGB3 у женщин способствует более высокому риску развития единичных и рецидивирующих событий тромбоза глубоких вен в молодом возрасте [206]. Не описано влияние полиморфизма гена ITGB3 на формирование тромбозов у детей.

Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)

В исследовании Baoyan Wang описано, что комбинация полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) 4G/5G увеличивает риск развития венозной тромбоземболии; при этом гомозиготная мутация MTHFR C677T может не быть самостоятельным фактором риска венозной тромбоземболии, но увеличивает риск, сопровождающийся генотипом PAI-1 4G5G [248]. Выявлена четкая связь между наличием родителей с хромосомными аномалиями и повторными выкидышами и бесплодием и носительством полиморфизма MTHFR C677T [60].

Комбинация гомозиготного MTHFR C677T (T/T) и гетерозиготного полиморфизма G/A протромбина 20210 увеличивает риск развития квадриплегии в 5 раз на всех сроках гестационного возраста [59]. Отмечена роль полиморфизма гена MTHFR C677T при гемоглобинопатиях, которые сопровождаются тромбозами [109]. MTHFR C677T способствует развитию ишемического инсульта у лиц молодого возраста [178]. Гомозиготные полиморфизмы MTHFR A1298C (C/C) и PAI 4G/5G (4G/4G) могут быть связаны с развитием заболеваний периферических артерий [229].

Описаны единичные случаи тромбозов синусов головного мозга и наличие у детей гомозиготного полиморфизма MTHFR C677T и A1298C, а также полиморфизма PAI-1 4G/5G [153, 162]. Таким образом, множественные исследования подтверждают необходимость изучения генетических факторов рисков сосудистых событий в неонатальной и педиатрической практиках.

1.7 Шкалы оценки риска тромбоэмболии

Лечение и профилактика перинатальной венозной тромбоэмболии являются сложными из-за возможности осложнений как у плода, так и у матери. Разработана шкала оценки риска перинатальной венозной тромбоэмболии у китайских женщин с использованием подхода Delphi-АНР [93]. Разработана шкала оценки риска ВТЭ для взрослых пациентов с ожогами, которая включает возраст, хронические заболевания, факторы ожоговой травмы и факторы лечения ожогов [92]. Отмечена высокая роль комбинации шкалы оценки риска Каприни и тромботических биомаркеров для оценки риска венозной тромбоэмболии у пациентов в критическом состоянии [227]. Разработан алгоритм машинного обучения, предназначенный для выявления пациентов с риском ТЭЛА до клинического выявления, начала заболевания [182]. Проанализирована эффективность шкалы Braden QD, которая используется для прогнозирования риска внутрибольничных пролежней, в отношении прогнозирования венозные тромбоэмболии у детей [183]. Не разработано

доступных шкал для определения развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей.

Резюме. Физиологические особенности системы гемостаза при рождении, наличие большого количества факторов риска как со стороны матери, так и ребенка высоко актуализируют проблему венозных и артериальных тромбозов в неонатальном периоде. Тромбозы в первый месяц жизни сопряжены с высокой инвалидностью и летальностью, а также с риском возникновения повторных тромботических событий и формированием посттромботического синдрома.

Развитие акушерства и неонатологии привело к возможностям успешного ведения беременности и родоразрешения у матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, а также выхаживания новорожденных разных групп риска. Именно поэтому познание этиологии, патогенеза, факторов риска и формирование подходов к терапии и профилактике неонатальных тромбозов становятся все более востребованными. Одним из важных направлений является изучение тромбофильно значимых полиморфизмов, приводящих к изменению гемостаза и реологических свойств крови, ответу организма на негенетические факторы риска, и являющиеся одними из ведущих наследственных причин в развитии неонатальных тромбозов.

Таким образом, важное научное и практическое значение имеет разработка клинических шкал и методов прогнозирования реализации сосудистых катастроф в периоде новорожденности на основе анализа наследственных и приобретенных факторов тромботического риска.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Работа выполнялась на кафедре госпитальной педиатрии (зав. кафедрой д.м.н., проф. И.В. Вахлова) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Набор клинического материала проводился на базе ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург (главный врач – О. Ю. Аверьянов) в отделениях Областного перинатального центра: отделений новорожденных акушерского обсервационного отделения, патологии новорожденных и недоношенных детей, анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии; ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», г. Екатеринбург (главный врач – к.м.н. О. Л. Ксенофонтова) в отделении патологии новорожденных. Лабораторная и инструментальная диагностика проводили на базе ГАУЗ СО ОДКБ, молекулярно-генетическое исследование – в лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии (заведующий лабораторией – д.м.н. Цаур Г. А.) и лаборатории ООО «Медицинский центр «Уральский» г. Екатеринбург (директор – д.м.н., проф. Л. А. Соколова).

В период 2018–2023 гг. было проведено когортное обсервационно-аналитическое сравнительное исследование, включавшее 134 новорожденных ребенка. Работа выполнялась в несколько этапов: на I этапе методом сплошной выборки с учетом критериев включения и невключения формировались основная и контрольная группа новорожденных детей. На II этапе проводилась анамнестическая и клиническая оценка состояния здоровья матерей и детей групп наблюдения. На III этапе проводили молекулярно-генетическое обследование детей. Первые 3 этапа проводились во время нахождения детей в стационаре. IV этап включал анализ полученных результатов обследования и

разработку алгоритма прогнозирования риска развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей. V этап включал экспертную проверку решающего правила на тестовой группе детей для определения чувствительности и специфичности алгоритма распознавания на риск развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных.

Всего было обследовано 134 новорожденных ребенка, из них 47 детей – основная группа, 66 детей - контрольная группа, 21 ребенок – тестовая группа.

Основную группу составили 47 детей, из них – 76,6% мальчиков (n=36), 23,4% девочек (n=11). В основной группе были выделены: подгруппа IA – дети с артериальными тромбозами, n=23; подгруппа IB – дети с венозными тромбозами, n=24.

Критерии включения детей в основную группу (I):

- гестационный возраст при рождении 35^{6/7} недель до 42 недель;
- возраст детей от 0 лет до 28 дней жизни;
- наличие факта артериального или венозного тромбоза у ребенка;
- письменное информированное согласие родителей на исследования;

Критерии невключения:

- гестационный возраст при рождении менее 35^{6/7} недель;
- возраст ребенка старше 28 дней жизни;
- отказ родителей от проведения молекулярно-генетического исследования ребенку;
- отсутствие информированного согласия родителей на исследования.

Группу контроля (II) составили 66 детей, из них - 56% мальчики (n=37), 44% девочки (n=29).

Критерии включения в контрольную группу:

- гестационный возраст при рождении более 35^{6/7} недель;
- отсутствие факта артериального или венозного тромбоза в возрасте до 28 суток жизни;

- отсутствие в семье по линии матери и отца отягощенного тромбофильного анамнеза и тромбозов различной локализации в возрасте до 55 лет;
- дети I и II-ой группы здоровья;
- письменное информированное согласие родителей на исследования;

Критерии невключения:

- гестационный возраст при рождении менее 35 недель;
- возраст ребенка старше 28 дней жизни;
- отказ родителей от проведения молекулярно-генетического исследования ребенку;
- наличие тромбозов у родственников новорожденного ребенка в возрасте до 55 лет;
- отсутствие информированного согласия родителей на исследования.

Группа тестовая составили 21 ребенок, из них – 80,1% мальчики (n=17), 19,9% девочки (n=4).

Критерии включения детей в группу III (тестовая):

- гестационный возраст при рождении 35 и более недель;
- возраст детей от 0 лет до 28 дней жизни;
- новорожденные дети, набранные методом случайной выборки, имевшие заболевания перинатального и неонатального периода и, не отличавшиеся от критериев включения и невключения основной группы детей, для экспертной оценки работы решающего правила;
- письменное информированное согласие родителей на исследования.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Отбор пациентов в группы исследования осуществлялся на основании концепции протокола ведения всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [20].

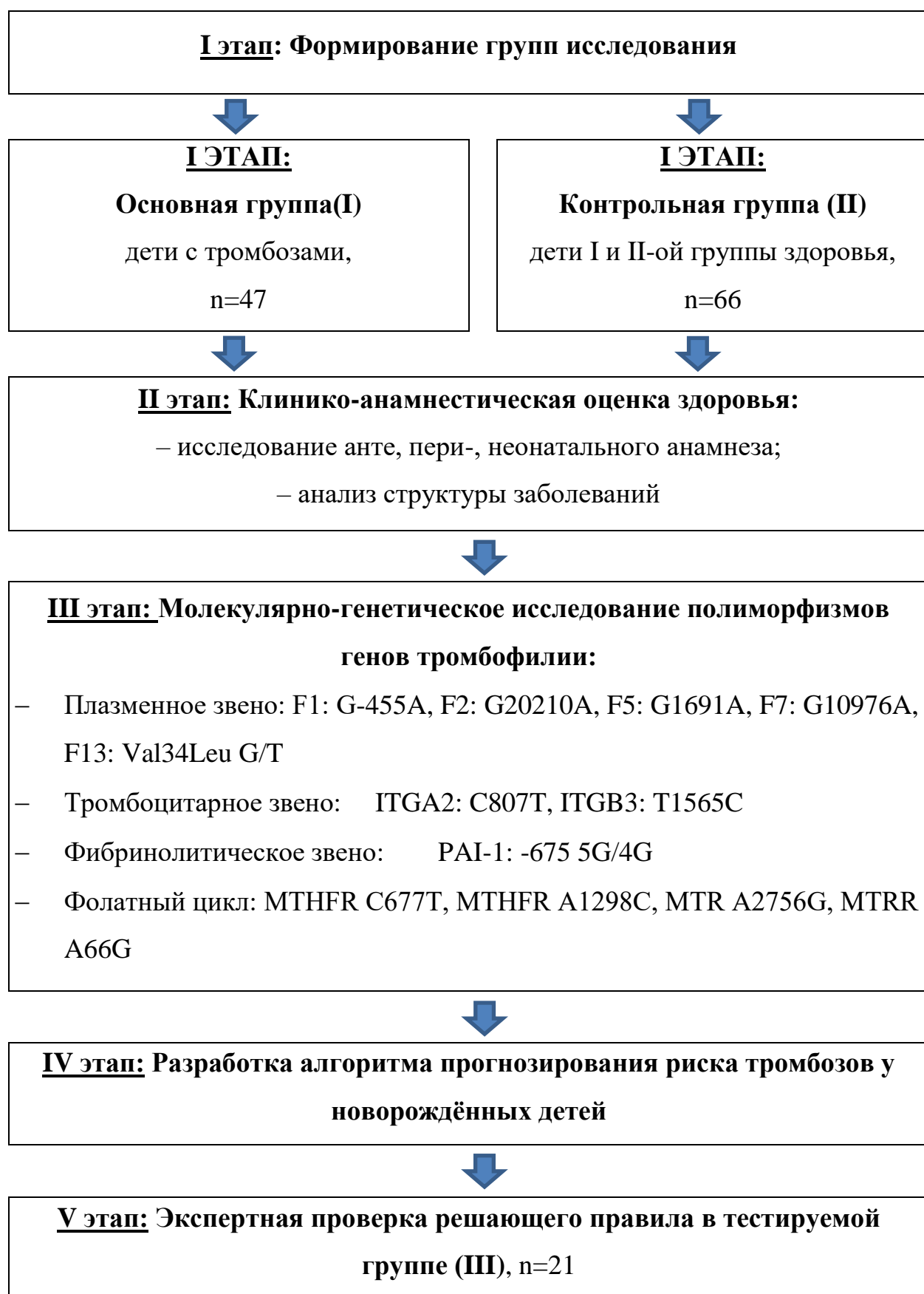


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Методы оценки здоровья детей

Сбор и анализ анамнестических данных, клинический осмотр, интерпретация лабораторных гемостазиологических, генетических, инструментальных результатов обследования новорожденных детей осуществлялся при личном контакте с пациентом и их родителями/законными представителями. Анализ акушерско-гинекологического анамнеза матери новорожденного ребенка анализировался по данным обменной карты беременной, роженицы и родильницы по форме 113/У-20 и данным электронной истории беременности и родов Автоматизированной Информационной Системы «Региональный Акушерский Мониторинг» Свердловской области и г. Екатеринбурга (Приказ Правительства Свердловской области от 24 апреля 2013 года №534-П «О внедрении мониторинга беременных на территории Свердловской области»).

Анализ периода новорожденности и течения заболевания новорожденных детей проводился и оценивался при объективном осмотре пациента, анализе первичной медицинской документации (история развития новорожденного по форме 097/у, история болезни больного по форме 003/у). В комплексную оценку периода новорожденности были включены: оценка гестационного возраста, антропометрические показатели – масса и длина тела при рождении с использованием центильных таблиц и объединенную диаграмму INTERGROWTH-21st (стандартизованные показатели роста и развития, разработанные на основе мультицентрового международного проекта Intergrowth21). С целью оценки состояния новорожденного ребенка, необходимости в проведении реанимационных мероприятий, а также исключение видимых врожденных пороков развития проводился визуальный педиатрический осмотр новорожденного и оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на 1 и на 5 минуте жизни, оценка физической зрелости проводилась по шкале Ballard на момент рождения, оценка тяжести оценивалась по симптомам, синдромам и шкале SOFA на момент поступления или перевода в

структурные отделения. Оценку тяжести респираторных нарушений проводили по шкале Даунса.

2.3 Методы лабораторного обследования

У детей с тромбозами диагностика включала определение общего анализа крови, уровня СРБ, ферриттина, параметров гепатограммы: концентрация общего протеина, альбумина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина и его фракций с целью определения степени воспалительного процесса. Исследование показателей общего анализа крови и биохимического анализа крови проводилось на гематологическом анализаторе Siemens (Германия); исследование системы гемокоагуляции проводили на автоматическом тромбоэластографе «TEG 5000» (Haemonetics, США). Гемостазиограмма включала исследование следующих параметров: количество тромбоцитов, концентрация фибриногена, уровень D-димера, РФМК – ОФТ, АЧТВ, ТВ, МНО; для исключения дефицита естественных антикоагулянтов исследовали антитромбин, уровень протеинов С и S. Для подтверждения отсутствия врожденных дефицитов естественных антикоагулянтов проводилось трехкратное исследование гемостазиограммы в динамике (в острый период, в динамике основного заболевания и в исходе лечения), что говорило о транзиторном снижении естественных антикоагулянтов на фоне течения заболеваний неонатального периода.

Молекулярно-генетическое исследование проводили на базе ГАУЗ СО ОДКБ в лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии и лаборатории МЦ «Уральский». Венозную кровь в объеме 1-2 мл забирали в вакуумные пробирки S-Monovette с 1,6 мг ЭДТА (Sarstedt, Германия), затем, сразу при комнатной температуре, транспортировали в лабораторию, где ее аликвотировали, замораживали и хранили при -25°C . Срок хранения от момента поступления материала в лабораторию до выделения ДНК для основной группы не превышал 3 дней, а для групп контроля и сравнения не превышал 14 сут. Выделение ДНК проводили из размороженных образцов

цельной крови объемом 100 мкл с использованием набора «КардиоГенетика Тромбофилия» (ДНК-Технология, Россия) согласно инструкции производителя. Полученный раствор объемом 5 мкл без измерения концентрации ДНК использовали в качестве исходного материала для проведения ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с набором «КардиоГенетика Тромбофилия» (ДНК-Технология, Россия) на детектирующем амплификаторе DTprime 5M1 (ДНК-Технология, Россия) с последующим автоматическим анализом полученных данных с применением программы RealTime_PCR (НПО ДНК-Технология, Россия). В состав набора «КардиоГенетика Тромбофилия» входят реактивы для определения 8 однонуклеотидных вариантов: FGB -455 G>A (rs1800790), F2 20210 G>A (rs1799963), F5 1691 G>A (rs6025), F7 10976 G>A (rs6046), F13 34 G>T (rs5985), ITGA2 807 C>T (rs1126643), ITGB3 1565 T>C (rs5918), PAI-1 -675 5G>4G (rs1799889). Каждый из вариантов анализировали в отдельной реакционной пробирке. Одновременно проводилась детекция по трем флуоресцентным каналам: по каналу FAM выявлялся «дикий» (частый в популяции, мажорный) вариант каждого из исследуемых полиморфизмов, по каналу HEX – альтернативный вариант, а по каналу Cy5 оценивалось количество внесенной ДНК. Для оценки собственно вариантов на последнем этапе ПЦР-РВ применялась технология плавления полученных флуоресцентно-меченных ПЦР-продуктов по каналам FAM и HEX. Исходя из известной температуры плавления, программа RealTime_PCR автоматически определяла наличие/отсутствие каждого из 8 исследуемых однонуклеотидных вариантов.

2.4 Методы инструментального обследования

Инструментальную диагностику локализации тромбозов проводили в отделении рентгеновской и УЗИ диагностики. Для диагностики локализации тромбов использовали следующие методы визуализации: ультразвуковое исследование сосудов конечностей (аппарат Philips IE 33, Philips, Нидерланды),

компьютерная томография (аппарат Brilliance CT, Philips, Нидерланды), для определения топки артериального тромбоза использовали контрастирование при проведении компьютерной томографии, для оценки острой ишемии использовали магнитно-резонансную томографию (аппарат Philips Achieva 1,5T, Philips, Нидерланды) в режиме DWI; для оценки в динамике лечения использовали МРТ.

Объем проведенных исследований представлен в таблице 2.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 (StatSoft Inc., США). Для характеристики распределения значений переменных проверялась нормальность распределения количественных признаков при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для параметрических данных рассчитывали средние значения (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнении средних значений использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения номинальных переменных использовались таблицы сопряженности, рассчитывались критерий хи-квадрат (χ^2) при количестве признаков в ячейках более 5, точный двусторонний критерий Фишера (F) при количестве признаков в ячейках 5 и менее; для оценки силы связи между двумя категориальными признаками использовался критерий V Крамера. Оценка связи проводилась с помощью показателей ассоциации – атрибутивного риска (АР), отношения шансов (ОШ) с расчетом их доверительных интервалов (95%ДИ); рассчитывалась атрибутивная (этиологическая) пропорции (АП, %), являющаяся той долей случаев развития события (тромбозы) в группе, подвергшейся исследуемому патогенному фактору риска, которая непосредственно связана с этим патогенным воздействием, по формуле $АП = [(ОШ - 1) / ОШ] \times 100\%$. Построение решающего правила для формирования модели прогноза риска развития тромбоза у новорожденных детей проводили методом классического дискриминантного анализа с вычислением показателей чувствительности и специфичности.

Таблица 2 – Количество и объем выполненных работ в исследовании

Наименование исследования		Группы			Всего
		I, n = 47	II, n = 66	III, n = 21	
Клинико-anamnestическая диагностика					
Сбор анамнеза		47	66	21	134
Анализ учетных формы		47	66	21	134
Клинический осмотр пациентов		705	66	21	792
Число единиц информации		799	198	63	1060
Молекулярно-генетическая диагностика					
Звено гемокоагуляции	Полиморфизмы	I, n = 47	II, n = 66	III, n = 21	Всего
Плазменное	F1: FGB G-455A	235	330	105	670
	F2: G20210A				
	F5: Leiden G1691A				
	F7: G10976A				
	F13: Val34Leu				
Тромбоцитарное	ITGA2: C807T	94	132	42	268
	ITGB3: T1565C				
Фибринолитическое	PAI-1: 5G-6754G	47	66		134
Фолатный цикл	MTHFR C677T	188	-	21	209
	MTHFR A1298C				
	MTR A2756G				
	MTRR A66G				
Число единиц информации		564	528	189	1281
Всего (число единиц информации)		705	726	252	2341

Глава 3.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНЫМИ И ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ

3.1 Характеристика ante- и перинатального анамнеза детей групп наблюдения

Сравнительный анализ акушерского гинекологического анамнеза матерей групп наблюдения показал, что у матерей основной и контрольной групп с одинаковой частотой встречалась первая беременность (36,2% и 45,4%), медицинские аборт (21,3% и 15,5%), регресс и выкидыши на ранних сроках беременности (10,6% и 8,1%), единичные случаи выкидышей на поздних сроках (2,1% и 3,0%), отмечена тенденция к более частой встречаемости антенатальной гибели плода в доношенном сроке у матерей основной группы ($p=0,09$) (табл. 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика акушерско-гинекологического анамнеза матерей исследуемых групп

Показатели	Группа I, n=47	Группа II, n=66	P I–II
	n (%)	n (%)	
Первая беременность, первые роды	17 (36,2)	30 (45,4)	=0,324
Медицинские аборт	10 (21,3)	10 (15,5)	=0,401
Регресс и выкидыши на ранних сроках беременности	5(10,6)	5 (8,1)	=0,319
Выкидыши на поздних сроках беременности	1 (2,1)	2 (3,0)	=0,769
Антенатальная гибель плода	2 (4,2)	0	=0,09

Анализ течения данной беременности в группах I и II показал более высокую частоту у матерей группы I анемии средней и тяжелой степени ($p=0,02$),

гестационной артериальной гипертензии ($p=0,000$), маловодия ($p=0,001$), инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) малого таза ($p=0,001$), хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) ($p=0,000$), хронического пиелонефрита ($p=0,003$), СЗРП ($p=0,02$), дистресса плода ($p=0,000$), преэклампсии умеренной и тяжелой степени ($p=0,000$) в сравнении с контролем. Отмечена тенденция к более высокой частоте у матерей группы I многоводия, гипотиреоза, гестационной тромбоцитопении, отслойки низкорасположенной плаценты, ожирения с ИМТ более 30 и факта табакокурения до и во время беременности в сравнении с контролем. У матерей детей группы I значимо чаще родоразрешение происходило путем экстренного кесарева сечения по сравнению с группой II ($p=0,002$) (табл. 4).

Сравнительный анализ в подгруппах IA (артериальные тромбозы) и IB (венозные тромбозы) показал более высокую частоту встречаемости у матерей детей с венозными тромбозами синдрома задержки роста плода (СЗРП) ($p=0,041$), дистресса плода ($p=0,002$), преэклампсии ($p=0,002$), а также тенденцию к более частой встречаемости у матерей группы IB многоводия, гестационной тромбоцитопении, отслойки низкорасположенной плаценты, ожирения с ИМТ более 30 и факта табакокурения (табл. 4). Сравнительный анализ в подгруппах I и III показал отсутствие различий в течение данной беременности (табл. 4).

На основании сравнительного анализа установлены тесные ассоциативные связи между состоянием здоровья беременной женщины и развитием тромбоза у её новорожденного ребенка. Так показано, что риск развития тромбозов у новорожденных увеличивается в 2,4 раза (ОШ = 2,41; 95% ДИ 1,12;5,19) при наличии у матери анемии, в 4 раза (ОШ=4,14; 95%ДИ 1,7;10,07) - при развитии ХФПН, и в 3 раза (ОШ = 2,76; 95% ДИ 1,19;6,41) при диагностике неспецифических ИВЗ малого таза во время беременности. Преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, маловодие, хронический пиелонефрит у матери, СЗРП и дистресс плода, диагностированные на поздних сроках беременности, ассоциировались с повышением атрибутивного риска (АР, %) развития тромбозов у новорожденных детей на 60–63,5% (табл. 5).

Таблица 4 – Течение настоящей беременности у матерей групп наблюдения

Признак	Группа I n = 47 n (%)	Группа II n = 66 n (%)	p _{I-II}	Подгруппа IA, n = 23 n (%)	Подгруппа IB, n = 24 n (%)	p _{IA-IB}
Анемия	28 (59,5)	25 (37,8)	0,02	13 (56,5)	15 (62,5)	0,174
Гестационная АГ	9 (19,1)	0	0,000	2 (8,7)	7 (29,1)	0,179
Маловодие	5 (10,6)	0	0,001	4 (17,3)	1 (4,2)	0,142
Многоводие	3 (6,4)	0	0,069	0	3 (12,5)	0,08
ОРВИ	13 (27,6)	11 (16,6)	0,16	7 (30,4)	6 (25)	0,678
ИВЗ малого таза	19 (40,4)	13 (19,6)	0,01	10 (43,4)	9 (37,5)	0,677
Гестационный сахарный диабет	12 (25,5)	11 (16,6)	0,24	4 (17,3)	8 (33,3)	0,211
ХФПН	20 (42,5)	10 (15,1)	0,000	10 (43,4)	10 (41,6)	0,901
Гипотиреоз	3 (6,4)	0	0,06	2 (8,7)	1 (4,2)	0,526
Хронический пиелонефрит	6 (12,8)	0	0,003	4 (17,3)	2 (8,3)	0,353
Гестационная тромбоцитопения	3 (6,4)	0	0,06	0	3 (12,5)	0,08
СЗРП	4 (8,5)	0	0,02	0	4 (16,6)	0,041
Дистресс плода	9 (19,1)	0	0,000	0	9 (37,5)	0,002
ИЦН	2 (4,3)	0	0,17	0	2 (8,3)	0,175
Отслойка плаценты	3 (6,4)	0	0,06	0	3 (12,5)	0,08
Кровопотеря > 1000 мл в родах	2 (4,3)	0	0,17	0	2 (8,3)	0,175
Разрыв матки	1 (2,1)	0	0,41	0	1 (4,2)	0,323
Преэклампсия умеренной и тяжелой степени	8 (17,0)	0	0,000	1 (4,3)	7 (29,1)	0,024
Ожирение	3 (6,4)	0	0,06	0	3 (12,5)	0,08
Табакокурение матери	3 (6,4)	0	0,06	0	3 (12,5)	0,08
Агенезия сосудов пуповины плода	1 (2,1)	0	0,41	0	1 (4,2)	0,323
Родоразрешение путем КС	22(46,8)	12(18,1)	0,002	-	-	-

Таблица 5 – Связь факторов риска течения беременности у матерей и возникновение тромбоза у новорожденных детей

Фактор	Тромбозы, n = 47		АР, % (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	АП, %
	Фактор есть, n/N ⁺ /%	Фактора нет, n/N ⁻ /%			
Анемия матери есть = 53, нет = 60	28/53/52,8	19/60/31,6	21,2 (2,99–37,65)	2,41 (1,12–5,19)	58,5
Неспецифические ИВЗ есть = 32, нет = 81	19/32/59,3	28/81/34,5	24,8 (4,54–42,62)	2,76 (1,19–6,41)	63,7
Хроническая ФПН есть = 30, нет = 93	20/30/66,6	27/93/29,0	24,8 (4,54–42,62)	4,07 (1,9–11,43)	75,4
Дистресс плода есть = 9, нет = 104	9/9/100,0	38/104/36,5	63,5 (32,0–72,1)	–	
Преэклампсия есть = 8, нет = 105	8/8/100,0	39/105/37,1	62,9 (29,0–71,5)	–	
Синдром задержки роста плода есть = 4, нет = 109	4/4/100,0	43/109/39,4	60,6 (10,7–69,2)	–	
Артериальная гипертензия есть = 9, нет = 104	9/9/100,0	38/104/36,5	63,5 (32,0–72,1)	–	
Маловодие есть = 5, нет = 108	5/5/100,0	42/108/38,8	61,2 (16,7–69,8)	–	
Хронический пиелонефрит есть = 6, нет = 107	6/6/100,0	41/107/38,3	61,7 (21,5–70,3)	–	
Кесарево сечение Есть = 34, нет = 79	22/34/64,7	12/79/15,2	27,4(30,2–64,6)	3,96 (1,69–9,24)	74,7

Резюме. Анализ ante- и перинатального анамнеза у детей групп наблюдения позволил установить предикторы развития тромбозов у новорожденных детей, имеющие связь со здоровьем матери и течением ее беременности. Определен вклад анемии (этиологический или атрибутивный) – 58,5% (АП,%=58,5%), ИВЗ – 63,7% (АП,%=63,7), ХФПН – 75,4% (АП,%=75,4%); показатели атрибутивного вклада означают, что у новорожденных с тромбозами, родившихся от матерей с данными состояниями беременности, в 58,5–75,4% случаев развития тромбоза было изолировано связано именно с данными осложнениями течения беременности у матери. Такие состояния беременности как преэклампсия, отслойка низко расположенной плаценты, инфекции, маловодие, дистресс плода, СЗРП, увеличивали риск развития тромбозов у новорожденных на 60,6-63,5% (АР,%=60,6,2-63,5%). Родоразрешение путем экстренного кесарева сечения также вносило свой вклад в риск развития тромбозов, равный 74,7% (АП, %=74,7).

3.2. Состояние здоровья и особенности течения раннего и позднего неонатального периода у доношенных новорожденных

Выявлены гендерные различия в группах наблюдения: в основной группе преобладали мальчики (n=36) в сравнении с группой контроля (n=37) (соответственно 76,6% и 56,0%, p=0,002). Таким образом, фактор мужского пола ассоциировался с повышением вероятности развития тромбоза в 2,5 раза (ОШ=2,56 (1,11–5,89)).

Проанализированы характеристики течения перинатального периода, такие как срок гестации, вес и длина тела новорожденного, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни (табл. 6). Гестационный возраст в основной группе варьировал от 36 до 41 недели (38,32 (2,14)), что было значимо меньше, чем в группе контроля (p=0,000). Средняя масса тела при рождении у детей из основной группы была значимо меньше, чем в контроле (p=0,01), что обусловлено тем, что в этой группе 8% детей имели СЗРП. Оценка по шкале

Апгар на 1 и 5 минутах жизни у младенцев основной группы была достоверно ниже, чем в группе II, что свидетельствовало о наличии более выраженной интранатальной асфиксии и гипоксии у детей с тромбозами.

Таблица 6 – Гестационный возраст, антропометрические данные у новорожденных детей сравниваемых групп

Признак	M(SD)		P I-II
	Группа I, n = 47	Группа II, n = 66	
Масса тела, г	3144,08 (549,8)	3425,33 (409,4)	=0,01
Длина тела, см	51,00 (2,99)	51,67 (2,17)	=0,12
Гестационный возраст, недель	38,32 (2,14)	39,77 (0,77)	=0,000
Апгар на 1-й минуте, балл	6,29 (1,77)	7,20 (0,61)	=0,001
Апгар на 5-й минуте, балл	7,67 (1,39)	8,30 (0,46)	=0,000

При анализе частоты развития гипоксии и ее тяжести (выраженности) после рождения 24 (51%) ребенка имели гипоксию средней степени тяжести 5-6 баллов по Апгар, и 6 (12,8%) детей имели тяжелую интранатальную асфиксию с оценкой по Апгар 1-4 балла, что было значимо выше, чем в группе контроля, где дети с гипоксией средней и тяжелой степени отсутствовали (табл. 7).

Таблица 7 – Частота развития гипоксии в группах сравнениях

Признак	Группа I, n = 47	Группа II, n = 66	$p(\chi^2)$	$p(F)$	Критерий V Крамера Сильная
Гипоксия, 1 минута	30 (63,8%)	0	0,001	0,000	
Гипоксия, 5 минута	6 (12,8%)	0	0,03	0,000	

Таким образом, показана сильная связь (критерий V Крамера=0,712) между наличием средней и тяжелой гипоксии при рождении и развитием тромбоза.

Отмечена высокая этиологическая связь гипоксии на 1 и 5 минутах после рождения с развитием тромбоза в неонатальном периоде: установлено, что средняя и тяжелая гипоксия повышают атрибутивный риск развития тромбоза у новорожденного на 79,6% (АР, %= 64,54–86,86%) (табл.8).

Таблица 8 – Связь интранатальной гипоксии с развитием тромбоза

Признак	Тромбозы, n = 47		АР, % (95% ДИ)
	Фактор есть n/N ⁺ /%	Фактора нет n/N ⁻ /%	
Гипоксия средней и тяжелой степени, n=30	30/30/100	17/83/20,4	79,6 64,54–86,86

Проведена сравнительная оценка нозологических состояний и патологических синдромов, развившихся в раннем и позднем неонатальном периодах в группах наблюдения (табл. 9). У детей основной группы респираторный дистресс синдром встречался у 21 (44,6%) новорожденного и проявлялся дыхательной недостаточностью II и III степени, в сравнении с 11 (16,6%) новорожденными из контрольной группы ($p=0,002$), у которых развивалась лишь дыхательная недостаточность I степени, проявлявшаяся в виде транзиторного тахипноэ новорожденного и купирувавшаяся в течение 2 часов в родильном зале. У новорожденных с тромбозами ишемические поражения ЦНС встречались значительно чаще, чем в группе контроля ($p=0,000$), и характеризовались наличием церебральной ишемии II и III степени, в отличие от группы II, где ППЦНС ишемического генеза встречалось только в легкой степени. Внутрижелудочковые кровоизлияния встречались только у детей с тромбозами (25,5%) с преимущественным преобладанием ВЖК II и III степени. Отмечено, что у 10,6% ($n=5$) детей ВЖК сочеталось с ишемическим инсультом с преимущественной локализацией в бассейне СМА слева и справа, а в 14,9% ($n=7$)

Таблица 9 – Структура заболеваний и патологических состояний у новорожденных групп наблюдения

Признак	Группа I, n = 47	Группа II, n = 66	p I-II
	n (%)	n (%)	
РДС	21 (44,6)	11(16,6)	=0,002
ППЦНС ишемического генеза	31 (65,9)	13 (19,6)	=0,000
ВЖК	12 (25,5)	0	-
Асфиксия тяжелой степени	6 (12,7)	0	-
Анемия	19 (40,4)	0	-
ВУИ	8 (17,0)	0	-
Ранний и поздний неонатальный сепсис	21 (44,6)	0	=0,001
Внутриутробная пневмония	4 (8,5)	0	-
Кардит	1(2,1)	0	-
Некротизирующий энтероколит	1(2,1)	0	-
Легочная гипертензия	1(2,1)	0	-
Транзиторная гипербилирубинемия	19 (40,4)	21 (36,8)	-
Церебральная недостаточность	6 (12,7)	0	-
Синдром угнетения	4 (8,5)	0	-
ГЭР и синдром срыгиваний	7 (14,8)	0	-
Гипоплазия тимуса	7 (14,8)	0	-
Псевдобульбарный синдром	1(2,1)	0	-
Энтеральная недостаточность	2(4,2)	0	-
Пилороспазм	1(2,1)	0	-
Транзиторная гипогликемия	2(4,2)	2(3,0)	-
Мультикистозная энцефаломалиция	2(4,2)	0	-
Нейтропения	3(6,3)	0	-
Нарушения ритма сердца	1(2,1)	0	-
Диабетическая фетопатия	2(4,2)	0	-
ВПР	10 (21,2)	0	-
Синдром Дауна	1 (2,1)	0	-

ВЖК сочеталось с синус – тромбозом с поражением от 2 до 6 синусов. Асфиксия тяжелой степени имела место только в основной группе. Инфекционный фактор: ВУИ, ранний и поздний неонатальный сепсис, внутриутробная пневмония, кардит у детей с артериальными и венозными тромбозами встречался более чем у половины детей – 72,3% (n=34), что было значимо выше, чем в контроле (0%, $p < 0,001$) (табл. 9). Таким образом, установлено повышение атрибутивного риска развития тромбозов у новорожденных на 33,5% или в 4 раза в случае развития РДС в раннем неонатальном периоде. Показано, что инфекционный процесс – ранний и поздний сепсис, пневмония, кардит, ВУИ, – повышал атрибутивный риск развития тромбозов на 83,6 % (табл. 10).

Таблица 10 – Неонатальные предикторы развития тромбозов

Фактор	Тромбозы, n = 47		АР, %	ОШ	АП,
	Фактор есть, n/N ⁺ /%	Фактора нет, n/N ⁻ /%	95% ДИ	95% ДИ	%
РДС есть = 32, нет = 81	21/32/65,6	26/81/32,1	33,5 13,1–50,2	4,03 1,69–9,60	75,1
Инфекционные заболевания (ранний и поздний неонатальный сепсис, ВУИ, внутриутробная пневмония, кардит) есть = 34, нет = 79	34/34/100	13/79/16,4	83,6 69,5–90,1	–	–

Клиническая картина у детей с артериальными и венозными тромбозами характеризовалась вовлечением всех систем организма. В неврологическом статусе отмечались вялость, гипотония, снижение физиологических рефлексов и

смена периодов беспокойства и угнетения, у части детей отмечалась судорожная активность. Кожный покров характеризовался мраморным рисунком, дети с выраженным интоксикационным синдромом имели серый оттенок кожи. Фиксировались эпизоды нестабильности температуры тела (гипертермия, гипотермия). Дыхательная недостаточность варьировала от I до III степени и требовала разных режимов респираторной поддержки (кислородотерапия, СРАР, ИВЛ). Проявления сердечной недостаточности характеризовались тахикардией или брадикардией, снижением артериального давления и необходимостью подключения инотропной поддержки. Отмечался дисбаланс моторики кишки, синдром срыгиваний и рвот, парез кишки, вздутие живота. Суточный диурез имел тенденцию к олигурии и у детей с острым поражением почек к анурии. У 14,8% детей выявлена гипоплазия вилочковой железы.

Таким образом, у детей основной группы диагностировались разные патологические состояния и синдромы, обуславливающие и увеличивающие тяжесть состояния ребенка, что в свою очередь, требовало в 100% случаев установки сосудистых линий. Дети основной группы имели венозные сосудистые доступы и не имели катетеров в артериях. В то же время, у детей с установленными венозными доступами ни в одном случае не было развития катетер-ассоциированного тромбоза в конечностях. В 2 случаях (4,2%) отмечено развитие катетер-ассоциированного тромбоза пупочной вены (табл. 11).

Анализ структуры тромбозов выявил, что у детей основной группы артериальные и венозные тромбозы встречались с одинаковой частотой – 48,9% и 51,1% соответственно (табл. 11). Среди артериальных тромбозов преобладал ишемический инсульт (n=15, 31,9%) с преимущественной локализацией в средних мозговых артериях справа и слева. Средний возраст возникновения тромбозов составил 6,6 (5,42) дней (M(SD)). В клинической картине при ишемическом инсульте дети демонстрировали заторможенность, отказ от еды, срыгивания, снижение физиологических рефлексов, судорожный синдром, часть

Таблица 11 – Локализация артериальных и венозных тромбозов у новорожденных

Показатель	Группа I, n=47, n (%)	Подгруппа IA, n=23, n (%)
Артериальные тромбозы	23 (48,9)	23 (100,0)
Ишемический инсульт (артерии ГМ):	15 (31,9)	15 (65,2)
-средняя мозговая артерия справа	6 (12,8)	6 (26,1)
-средняя мозговая артерия слева	6 (12,8)	6 (26,1)
-передняя мозговая артерия	1 (2,1)	1 (4,3)
-передняя хориоидальная артерия	1 (2,1)	1 (4,3)
-передняя нижняя мозжечковая артерия	1 (2,1)	1 (4,3)
Артерии нижней конечности:	2 (4,2)	2 (8,7)
-левая бедренная артерия	2 (4,2)	2 (8,7)
-задняя большеберцовая артерия	1 (2,1)	1 (4,3)
-артерии тыла стопы слева	1 (2,1)	1 (4,3)
-правая подколенная артерия	2 (4,2)	2 (8,7)
-общих подвздошных артерий	1 (2,1)	1 (4,3)
-правая подвздошная артерия	1 (2,1)	1 (4,3)
Артерии верхней конечности:	1 (2,1)	1 (4,3)
-левая плечевая артерия	1 (2,1)	1 (4,3)
Брюшной отдел аорты	2 (4,2)	2 (8,7)
Левая почечная артерия	1 (2,1)	1 (4,3)
Правая почечная артерия	2 (4,2)	2 (8,7)
Ар. тромбоз нескольких локализаций	5 (10,6)	5 (21,7)
		Подгруппа IB, n=24, n (%)
Венозные тромбозы	24 (51,1)	24 (100,0)
Синусов вен головного мозга	11 (23,4)	11 (45,8)
Вены нижней конечности:	6 (12,8)	6 (25,0)
-правая бедренная вена	5 (10,6)	5 (20,8)
-левая большая подкожная вена	1 (2,1)	1 (4,2)
Правого предсердия	2 (4,2)	2 (8,3)
Пупочная вена	2 (4,2)	2 (8,3)
Нижняя полая вена	1 (2,1)	1 (4,2)
Левая ветвь воротной вены	1 (2,1)	1 (4,2)
Почечных вен	1 (2,1)	1 (4,2)
Вен. тромбозы нескольких локализаций	3 (6,4)	3 (12,5)
Смешанный тромбоз	1 (2,1)	–

детей при первом эпизоде судорог имели потерю сознания. Не отмечалось специфической очаговой симптоматики (отсутствие локальных неврологических поражений). Клиническая картина детей с ишемическим инсультом характеризовалась тяжестью общего состояния.

У детей с артериальным тромбозом конечности ($n=3$, 6,4%) отмечалась бледность кожных покровов и похолодание пораженной конечности, отсутствие пульсации на стороне поражения, эпидермальные пузыри на фоне синюшной окраски кожи, что свидетельствовало о выраженности ишемического процесса.

Дети с тромбозом брюшного отдела аорты ($n=2$, 4,2%) имитировали в клинической картине врождённый порок сердца, а именно коарктацию аорты, демонстрировали изменение цвета нижних конечностей (выраженная бледность), дефицит пульса на нижних конечностях, отмечалась значимая разница артериального давления на верхних и нижних конечностях.

Новорожденные с поражением почечных артерий ($n=3$, 6,4%) имели в клинической картине снижение темпа диуреза, олигурию, анурию, бледность кожных покровов, увеличение почек в размерах по данным УЗИ; в общем анализе крови отмечалась анемия; по данным биохимического анализа крови увеличение концентрации креатинина и мочевины. В группе артериальных тромбозов 1/5 детей имели тромбоз нескольких локализаций ($n=5$, 10,6%).

В структуре венозных тромбозов занимали лидирующую позицию тромбозы синусов вен головного мозга ($n=11$, 23,4%). В клинической картине дети демонстрировали общеклиническую симптоматику: заторможенность, отказ от вскармливания, эпизоды судорог, снижение физиологических рефлексов новорождённых, в ряде случаев – отечность в области волосистой части головы и области глаз.

Выявлена высокая частота тромбозов вен нижних конечностей ($n=6$, 12,8%). В клинической картине отмечался отек и синюшная окраска кожи конечностей, иногда гиперемия кожного покрова нижних конечностей; боль,

ограничение движений в пораженной конечности; артериальная пульсация была сохранной.

Дети с тромбозом правого предсердия (n=2, 4,2%) имели клинику респираторных нарушений (тахипноэ, снижение сатураций и увеличение потребности в дополнительной подаче кислорода), разлитой цианоз. На ЭХО-КГ выявлялся тромбоз правого предсердия.

У ребенка с тромбозом воротной вены при пальпации и данным УЗИ брюшной полости фиксировались увеличение печени и селезенки, при объективном осмотре желтушность кожных покровов, лабораторные признаки нарушения функций печени: гипоальбуминемия, гипербилирубинемия с преобладанием прямой фракции, синдром цитолиза (повышение АЛТ, АСТ,) повышение ЩФ, геморрагический синдром в результате снижения факторов протромбинового комплекса как проявление печеночной коагулопатии.

Отдельно в группе венозных тромбозов 3 ребенка (6,4%) имели тромбоз нескольких локализаций. Смешанный венозный тромбоз, сочетающийся с тромбозом селезеночной артерии и тромбозом конечности, встретился у одного ребенка (n=1, 2,1%) (табл. 11).

Сравнительный анализ патологических состояний и синдромов у детей внутри группы между артериальными и венозными тромбозами показал высокую частоту встречаемости церебральной ишемии I – III степени, высокую частоту инфекционного процесса у детей обеих подгрупп (IA и IB). Значимые различия получены по частоте ВЖК, которые чаще встречались в подгруппе венозных тромбозов, отмечена тенденция к более частому возникновению РДС у детей с тромбозами (табл. 12).

Лечение проводилось после установления клинического диагноза и определения локализации тромба инструментальным методом. Проводилось исследование биохимической гемостазиограммы, включавшей количество тромбоцитов, концентрацию фибриногена, АЧТВ, МНО, D-димера, РФМК, протеинов С и S, антитромбина. Все дети под контролем гемостазиограммы

Таблица 12 – Заболевания неонатального периода у детей с тромбозами

Признак	IA, n=23	IB, n=24	p
	n/total/%	n/total/%	
Церебральная ишемия	13/23/56,5	18/24/75	=0,182
ВЖК	2/23/8,7	10/24/41,6	=0,01
РДС	7/23/30,4	14/24/58,3	=0,07
Ранний и поздний неонатальный сепсис	9/23/39,1	12/24/50	=0,454
Внутриутробная инфекция	2/23/8,7	6/24/25	=0,138

по решению консилиума, по жизненным показаниям, получали лечение низкомолекулярным гепарином – эноксапарин натрия в дозировке 3мг/кг/сут в 2 введения. При нарушении периферической гемодинамики эноксапарин натрия вводился внутривенно. Эффективность лечебной дозы НМГ проводился по анти-Ха активности, динамической концентрации D–димера, РФМК в динамике. При выявлении дефицита антитромбина, факторов протромбинового комплекса проводилась коррекция лиофилизированным концентратом антитромбина III, свежзамороженной плазмы, криопреципитата, протромплекса. В динамике наблюдения при положительной клинической симптоматике тромбоза и полной реканализации тромбированного сосуда доза эноксапарина натрия снижалась на 1/2 от лечебной при подкожном введении. Длительность лечения зависела от локализации тромба: от 6-12 недель с последующим переходом на дезагрегантную терапию – ацетилсалициловой кислотой из расчета 3 мг/кг/сутки однократно длительно.

Резюме. Выявленные гендерные различия в группах наблюдения позволили установить, что фактор мужского пола ассоциировался с повышением вероятности развития тромбоза в 2,5 раза (ОШ = 2,56 (1,11–5,89).

Установлено, что средняя и тяжелая гипоксия (оценка Апгар на 1 и 5 минутах) повышают атрибутивный риск развития тромбозов у новорожденных

на 79,6% (АР, %= 64,54–86,86%).

При анализе течения раннего и позднего неонатального периода отмечена значительная частота нозологий и клинических синдромов, их сочетаний в основной группе новорожденных детей. Характерной являлась высокая отягощенность инфекционным фактором: ВУИ, ранний и поздний неонатальный сепсис, внутриутробная пневмония, кардит у детей с артериальными и венозными тромбозами встречался более чем у половины детей с тромбозами (72,3%, n=34). Установлено повышение атрибутивного риска развития тромбозов у новорожденных на 33,5% или в 4 раза в случае развития РДС и на 83,6 % – при инфекционном процессе (ранний и поздний сепсис, пневмония, кардит, ВУИ). Тяжесть состояния у всех детей основной группы требовала постановки венозного сосудистого доступа. На первом месте среди всех тромбозов выявлены церебральные сосудистые поражения (n=26, 55,3%).

Отмечено, что клиническая картина тромбозов с поражением сосудов внутренних органов не имела специфических симптомов, отличающихся от других заболеваний неонатального периода – инфекционных, желтухи, пороков сердца и др. Это предполагает осуществление активной диагностической тактики с целью выявления тромбозов у новорожденных и своевременного их лечения.

Глава 4.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ

4.1 Частота встречаемости полиморфизмов плазменного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза у детей групп наблюдения

Варианты полиморфизмов генов плазменного тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемостаза анализировали по 8 аллельным вариантам.

Плазменное звено включало: полиморфизм гена фибриногена бета F1: – 455G>A, полиморфизм гена протромбина FII: 20210G>A, полиморфизм гена фактора Лейдена FV: 1691G>A, полиморфизм гена проконвертина FVII: 10976G>A, полиморфизм гена фактора XIII FXIII: G>T.

Тромбоцитарное звено включало исследование следующих полиморфизмов: интегрин альфа 2 ITGA2: 807C> T, Интегрин бета-3 (бета-субъединица рецептора фибриногена тромбоцитов) ITGB3: 1565 T>C.

Фибринолитическое звено включало исследование полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1: -675 5G>4G.

Известно, что полиморфизм гена фибриногена бета при однонуклеотидной замены гуанина (G) на аденин (A) ассоциируется с повышением ФБ в плазме крови [17]. Сравнительный анализ молекулярно-генетического статуса плазменного звена гемостаза показал высокую частоту встречаемости полиморфизма гена FGB -455 G/G у детей группы II ($p \leq 0,003$), что является характерным для здоровых детей; отмечалась тенденция к более высокой частоте полиморфизма гена фибриногена FGB -455 G/A у детей группы I ($p \leq 0,08$), что свидетельствовало о возможном повышении уровня ФБ в сыворотке крови и гиперкоагуляции; становится заметным преобладание носительства полиморфного аллеля А (F1:FGB-455A/A+G/A) полиморфизма гена FGB -455 в

группе I, определяющего высокий уровень ФБ и тем самым, способствующего повышению коагуляции крови (табл. 13).

Анализ частоты встречаемости значимых полиморфизмов коагуляции – протромбина (фактор II) и фактора V (Лейден) [89, 117, 133, 226] не показал значимых различий в группах исследования. Встречались единичные случаи гетерозиготного носительства как фактора II, так и фактора V в группах наблюдения.

Согласно существующим исследованиям [49, 168, 216], полиморфизмы генов факторов VII и XIII при их гетерозиготном носительстве обладают протективными свойствами от тромбозов, т. е. «защищают» от развития тромбозов. Сравнительный анализ не показал различий встречаемости: «дикий» гомозиготы G/G фактора VII – в 83%, 92,4% и 78,9% соответственно, гетерозиготы G/A – в 17%, 7,6% и 21,0% соответственно; патологическая гомозигота A/A не встречалась в группах исследования. Различий в носительстве полиморфизма гена фактора XIII также не было получено в группах исследования (табл. 13).

Ген интегрина альфа-2 ITGA2 807 определяет способность тромбоцитов к адгезии и агрегации. Частота встречаемости «дикий» гомозиготы C/C, обладающей сниженной экспрессией к агрегации тромбоцитов, в группах исследования не имела различий. В то же время отмечено, что дети группы контроля имели более высокую частоту данного генотипа C/C. Полиморфизм гена ITGA2 807 с генотипом T/T, являющийся патологическим и определяющим увеличение экспрессии к агрегации тромбоцитов, встречался достоверно чаще в основной группе ($p \leq 0,002$).

Отмечена тенденция к преобладанию носительства полиморфизма гена ITGB3 1565, отвечающего также за адгезию тромбоцитов и обладающим сродством к тромбоцитарным рецепторам ФБ, с генотипом C/C ($p \leq 0,09$) у детей группы I по сравнению с группой II (табл. 13).

Таблица 13 – Частота встречаемости вариантов генов в группах наблюдения

Признак	Группа I n = 47 n (%)	Группа II n = 66 n (%)	p I–II
F1: FGB -455 G/G	30 (63,8)	54 (81,8)	=0,03
F1: FGB -455 G/A	14 (29,8)	11 (16,7)	=0,08
F1: FGB -455 A/A	3 (6,4)	1 (1,5)	=0,170
F1: FGB -455 A/A+ G/A	17 (36,2)	12 (18,2)	=0,001
F2: 20210 G/G	44 (93,6)	65 (98,5)	=0,168
F2: 20210 G/A	3 (6,4)	1 (1,5)	=0,168
F2: 20210 A/A	–	–	–
F2: 20210 A/A+ G/A	3 (6,4)	1 (1,5)	=0,168
F5: Leiden 1691 G/G	46 (97,9)	66 (100,0)	=0,234
F5: Leiden 1691 G/A	1 (2,1)	–	=0,234
F5: Leiden 1691 A/A	–	–	–
F5: Leiden 1691 A/A+ G/A	1 (2,1)	–	=0,234
Фактор VII G10976A G/G	39 (83,0)	61 (92,4)	=0,121
Фактор VII G10976A G/A	8 (17,0)	5 (7,6)	=0,121
Фактор VII G10976A A/A	–	–	–
Фактор VII G10976A A/A+ G/A	8 (17,0)	5 (7,6)	=0,121
Фактор XIII Val34Leu G/G	30 (63,8)	46 (69,7)	=0,513
Фактор XIII Val34Leu G/T	16 (34,0)	20 (30,3)	=0,675
Фактор XIII Val34Leu T/T	1 (2,1)	–	=0,234
Фактор XIII Val34Leu T/T+ G/T	17 (36,2)	20 (30,3)	=0,544
ITGA2 807 C/C	19 (40,4)	34 (51,5)	=0,245
ITGA2 807 C/T	16 (34,0)	29 (43,9)	=0,290
ITGA2 807 T/T	12 (25,5)	3 (4,6)	=0,002
ITGA2 807 T/T+ C/T	28 (59,6)	32 (48,5)	=0,245
ITGB3 1565 T/T	31 (66,0)	50 (75,8)	=0,255
ITGB3 1565 T/C	14 (29,8)	16 (24,2)	=0,501
ITGB3 1565 C/C	2 (4,3)	0	=0,09
ITGB3 1565 C/C+ T/C	16 (34,0)	16 (24,2)	=0,255
PAI-1 -675 5G/5G	8 (17,0)	35 (53,0)	=0,001
PAI-1 -675 5G/4G	19 (40,4)	23 (34,8)	=0,546
PAI-1 -675 4G/4G	20 (42,6)	8 (12,1)	=0,001
PAI-1 -675 4G/4G+5G/4G	39 (83,0)	31 (46,9)	=0,000

Анализ фибринолитического звена гемокоагуляции выявил значимо более высокую частоту встречаемости полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 с генотипом 5G/5G, являющегося регулятором нормального процесса фибринолиза, в группе контроля ($p \leq 0,001$) и значимо более высокую частоту носительства полиморфизма гена PAI-1 с генотипом 4G/4G, являющегося признаком депрессии фибринолиза, в группе I ($p \leq 0,001$). Выявлено преобладание носительства полиморфного аллеля 4G гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 -675 4G/4G+5G/4G) в основной группе (табл. 13).

Анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемокоагуляции у детей с тромбозами показал тенденцию к гетерозиготному носительству полиморфизма G/A фактора 2 (протромбин) (табл. 14).

Учитывая механизм протромбогенного влияния фактора VII G10976A с генотипом G/G и фактора XIII Val34Leu с генотипом G/G, а также механизм протективного влияния гетерозиготного носительства фактора VII с генотипом G/A и фактора XIII с генотипом G/T, была проведена оценка влияния на тромбообразование следующих комбинаций вариантов генов:

- PAI-1-675 4G/4G + F7 G10976A G/G,
- PAI-1 -675 4G/4G + F13 34 G/G,
- PAI-1 -675 4G/4G + F7 G10976A G/A,
- PAI-1 -675 4G/4G + F13 34 G/T.

Сравнительный анализ показал значительное преобладание комбинаций генотипов тромбоцитарного фактора PAI-1-675 4G/4G с вариантами генов фактора VII G10976A и фактора XIII Val34Leu в I группе новорожденных детей по сравнению с детьми II группы: PAI-1-675 4G/4G+F7 G10976A G/G ($p=0,00$), PAI-1 -675 4G/4G +F7 G10976A G/A ($p=0,01$), PAI-1 -675 4G/4G+F13 34 G/G ($p=0,00$), PAI-1-675 4G/4G+F7 G10976A G/G+F13 34 G/G ($p=0,00$) (табл. 15).

Таблица 14 – Частота встречаемости вариантов генов у детей с тромбозами

Признак	Подгруппа IA, n=23	Подгруппа IB, n=24	P
	n (%)	n (%)	
F1: FGB -455 G/G	13 (56,5)	17 (70,8)	=0,308
F1: FGB -455 G/A	8 (34,7)	6 (25)	=0,464
F1: FGB -455 A/A	2 (8,8)	1 (4,2)	=0,526
F2: 20210 G/G	20 (86,9)	24 (100)	=0,324
F2: 20210 G/A	3 (13,1)	–	=0,068
F2: 20210 A/A	–	–	–
F5: Leiden 1691 G/G	23 (100)	23 (95,8)	=0,323
F5: Leiden 1691 G/A	–	1 (4,2)	–
F5: Leiden 1691 A/A	–	–	–
Фактор VII G10976A G/G	20 (86,9)	19 (79,2)	=0,478
Фактор VII G10976A G/A	3 (13,1)	5 (20,8)	=0,478
Фактор VII G10976A A/A	–	–	–
Фактор XIII Val34Leu G/G	14 (60,7)	16 (66,6)	=0,680
Фактор XIII Val34Leu G/T	9 (39,3)	7 (29,2)	=0,472
Фактор XIII Val34Leu T/T	–	1 (4,2)	=1,0
ITGA2 807 C/C	8 (34,7)	11 (45,8)	=0,441
ITGA2 807 C/T	7 (30,6)	9 (37,5)	=0,610
ITGA2 807 T/T	8 (34,7)	4 (16,7)	=0,155
ITGB3 1565 T/T	14 (39)	17 (70,8)	=0,472
ITGB3 1565 T/C	8 (34,7)	6 (25)	=0,464
ITGB3 1565 C/C	1 (4,3)	1 (4,2)	=0,602
PAI-1-675 5G/5G	5 (21,7)	3 (12,5)	=0,400
PAI-1-675 5G/4G	10 (43,6)	9 (37,5)	=0,677
PAI-1 -675 4G/4G	8 (34,7)	12 (50)	=0,292

Таблица 15 – Частота комбинаций генотипов в группах наблюдения

Гены	Генотип	Группа I n = 47, n (%)	Группа II n = 66, n (%)	p I-II
PAI-1 -675 5G/4G F7 G10976A G/A	4G/4G+G/G	16 (34,0)	6 (9,1)	=0,00
PAI-1 -675 5G/4G F7 G10976A G/A	4G/4G+G/A	4 (8,5)	0	=0,01
PAI-1 -675 5G/4G F13 Val34Leu G/T	4G/4G+G/G	16 (34,0)	4 (6,1)	=0,00
PAI-1 -675 5G/4G F13 Val34Leu G/T	4G/4G+G/T	4 (8,5)	3 (4,5)	=0,38
PAI-1 -675 5G/4G F7 G10976A G/A F13 Val34Leu G/T	4G/4G+G/G+G/G	12 (25,5)	3 (4,5)	=0,00
PAI-1 -675 5G/4G F7 G10976A G/A F13 Val34Leu G/T	4G/4G+G/A+G/T	–	–	–

Внутри группы с тромбозами частота встречаемости комбинаций PAI-1 -675 4G/4G + F7 G10976A G/A, PAI-1 -675 4G/4G + F13 34 G/T была значимо меньше. Наличие данных комбинаций в 5,5 раз снижало вероятность развития тромбозов, что позволяет сделать вывод, что фактор VII G10976A с генотипом G/A и фактор XIII Val34Leu с генотипом G/T являются протективными с точки зрения развития тромбозов (табл. 16).

Таблица 16 – Протективные комбинации вариантов генов в группе I

Комбинация полиморфизма	Тромбозы, n = 47		АР, % (95% ДИ)	ОШ 95% ДИ	АП, %
	Фактор есть n/N ⁺ /%	Фактора нет n/N ⁻ /%			
PAI-1 -675 4G/4G + F7 G10976A G/A Есть = 4, нет = 43	4/47/8,5	43/47/91,5	25,5 9,03–40,6	5,5 1,69–18,22	81,8
PAI-1 -675 4G/4G + F13 Val34Leu G/T	4/47/8,5	43/47/91,5	25,5 9,03–40,6	5,5 1,69–18,22	81,8

При сравнении достоверно значимых полиморфизмов генов, полученных в исследовании, проанализирована частота комбинаций тромбоцитарного и фибринолитического звеньев. Получена тенденция к преобладанию комбинации PAI-1–675 4G/4G + ITGA2 T/T у детей с тромбозами в сравнении с детьми группы контроля ($p < 0,069$), при этом у здоровых детей данные комбинации не встречались (табл. 17).

Учитывая механизм влияния гетерозиготного полиморфизма гена FGB-455G/A на повышение фибриногена в крови и механизм, повышающий агрегацию тромбоцитов через рецепторы к фибриногену при носительстве гетерозиготного полиморфизма гена ITGB3 1565 T/C, была проведена попытка оценить влияние комбинации на тромбообразование. При сравнении частоты комбинаций плазменного и тромбоцитарного звена достоверно чаще встречалась комбинация полиморфизмов F1: FGB-455G/A+ITGB3 1565 T/C ($p=0,03$) у детей с тромбозами по сравнению с детьми группы II (табл. 17).

Таблица 17 – Встречаемость комбинаций полиморфизмов в группах наблюдения

Гены	Генотип	Группа I, n = 47 n (%)	Группа II, n = 66 n (%)	P I–II
PAI-1 -675 5G/4G ITGA2 807 C/T	4G/4G +T/T	3 (6,4)	0	=0,069
PAI-1 -675 5G/4G ITGB3 1565 T/C	4G/4G +C/C	2 (4,3)	0	=0,17
F1: FGB -455 G/A ITGB3 1565 T/C	G/A+T/C	7 (14,9)	2 (3,0)	=0,03
F1: FGB -455 G/A ITGB3 1565 T/C	G/A+C/C	1 (2,1)	0	=0,41
F1: FGB -455 G/A ITGB3 1565 T/C	A/A+T/C	–	–	–
F1: FGB -455 G/A ITGB3 1565 T/C	A/A+C/C	–	–	–

Таким образом, расчет ассоциативных показателей установил увеличение риска развития тромбозов у новорожденных (табл. 18):

- 1) в 2,5 раза (ОШ=2,55; 95% ДИ 1,07–6,04) в случае носительства полиморфного аллеля А полиморфизма гена FGB -455;
- 2) в 7 раз (ОШ=7,04; 95% ДИ=2,84–17,41) при носительстве полиморфного аллеля 4G полиморфизма гена PAI-1 -675;
- 3) в 11 раз (ОШ = 11,4; 95% ДИ = 3,58–36,8) в случае носительства полиморфизма гена PAI-1 с генотипом 4G/4G;
- 4) в 7 раз (ОШ = 7,2; 95% ДИ = 1,90–27,24) при гомозиготном носительстве полиморфизма гена интегрин альфа-2 ITGA2 807 с генотипом T/T;
- 5) комбинации тромбогенного полиморфизма гена PAI-1 4G/4G с фактором VII G10976A и фактором XIII Val34L:

- PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/G – в 5 раз (ОШ=5,1; 95%ДИ=1,83–14,5)
- PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/A – на 60,6% (АР, %=60,6; ДИ=9,39-73,75)
- PAI-1 -675 4G/4G+F13 34 G/T – в 8 раз (ОШ=8,0; 95%ДИ=2,46–25,96)
- PAI-1 -675 4G/4G + F7 G10976 G/G + F13 34 G/G – в 7 раз (ОШ=7,2; 95%ДИ=1,90–27,24)
- F1: FGB -455 G/A+ITGB3 1565 T/C – в 5 раз (ОШ=5,6; 95%ДИ=1,10-28,30).

Таблица 18 – Риск развития тромбоза в зависимости от полиморфизма

Фактор	Тромбозы, n = 47		АР, % 95% ДИ	ОШ 95% ДИ	АП, %
	Фактор есть n/N ⁺ /%	Фактора нет n/N ⁻ /%			
F1: FGB -455 A/A+G/A есть = 29, нет = 84	17/29/58,6	30/84/35,7	22,9 2,08–41,3	2,55 1,07–6,04	60,8
PAI-1 -675 4G/4G есть = 28, нет = 85	20/28/71,4	27/85/31,7	53,1 31,3–66,2	11,4 3,58–36,8	91,2
PAI-1 -675 4G/4G+ 5G/4G есть = 70, нет = 43	39/70/55,7	8/43/18,6	42 24,1-55,7	7,04 2,84–17,41	85,8
ITGA2 807 T/T есть = 15, нет = 98	12/15/80,0	35/98/35,7	44,3 17,2–59,9	7,2 1,90–27,24	86,1
PAI-1 -675 4G/4G+ F7 G10976A G/G Есть= 22, нет = 93	16/22/72,7	6/91/6,5	49,2 44,1–80,75	5,1 1,83–14,5	80,4
PAI-1 -675 4G/4G+ F7 G10976A G/A Есть = 4, нет = 109	4/4/100	43/109/39,4	60,6 9,39-73,75	-	-
PAI-1 -675 4G/4G+ F13 34 G/G Есть= 20, нет = 93	16/20/80,0	4/93/4,3	64,1 53,2–87,9	8,0 2,46–25,96	87,5
PAI-1 -675 4G/4G+ F7 G10976 G/G+ F13 34 G/G Есть = 15, нет = 98	12/15/80,0	3/98/3,6	63,4 50,5–89,5	7,2 1,90–27,24	86,1
F1: FGB -455 G/A+ ITGB3 1565 T/C Есть = 9, нет=104	7/15/46,6	2/104/1,92	37,2 22,3–67,9	5,6 1,10-28,30	82,1

Анализ генов ферментов фолатного цикла в группе I показал, что у детей отмечалась высокая частота носительства полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла: у половины детей (51,1%) – генотип СС полиморфизма МТНFR 677; более чем у половины детей (61,7%) – генотип АА полиморфизма МTR2756. При носительстве полиморфизма гена МTRR 66 в равной степени встречались генотип АА (29,7%), генотип АG (34%) и генотип GG (36,1%). Различие между детьми с артериальными (IA) и венозными (IB) тромбозами выявлено только в случае преобладания полиморфизма гена МTRR 66 с генотипом АА у детей с артериальными тромбозами ($p=0,002$); отмечена тенденция к более высокой встречаемости полиморфизма МTRR 66 с генотипом АG в группе детей с венозными тромбозами. По данным литературы, гомозиготное носительство полиморфизмов МТНFR 677 и МТНFR 1298 сопровождается развитием ишемических инсультов и тромбозом синусов вен головного мозга [153, 154]. Дети группы IA в 8% случаев имели носительство полиморфизма МТНFR 677 с генотипом Т/Т (табл. 19).

Таблица 19 – Частота носительства полиморфизмов генов фолатного цикла у детей с тромбозами

Полиморфизм	Генотип	Группа I n = 47, n (%)	IA, n = 23 n (%)	IB, n = 24 n (%)	p
МТНFR 677 С/Т	С/С	24 (51,1)	13 (56,5)	11 (45,8)	=0,464
	С/Т	19 (40,4)	9 (39,1)	10 (41,7)	=0,860
	Т/Т	4 (8,5)	1 (4,3)	3 (12,5)	=0,296
МТНFR 1298 А/С	А/А	24 (51,1)	10 (43,5)	14 (58,3)	=0,309
	А/С	23 (48,9)	13 (56,5)	10 (41,7)	=0,309
	С/С	0	0	0	–
MTR 2756 А/Г	А/А	29 (61,7)	13 (56,5)	16 (66,7)	=0,475
	А/Г	15 (31,9)	9 (39,1)	6 (25,0)	=0,299
	Г/Г	3 (6,4)	1 (4,3)	2 (8,4)	=0,577
MTRR 66 А/Г	А/А	14 (29,8)	12 (52,2)	2 (8,4)	=0,002
	А/Г	16 (34,0)	5 (21,7)	11 (45,8)	=0,08
	Г/Г	17 (36,2)	6 (26,1)	11 (45,8)	=0,160

Резюме. Таким образом, анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов плазменного, тромбоцитарного и фибринолического звеньев гемокоагуляции выявил ряд особенностей у детей с тромбозами:

- выявлена значимо более высокая частота встречаемости моновариантов генов PAI-1 -675 4G/4G, ITGA2 807 T/T, FGB -455 G/A, ITGB3 1565 C/C по сравнению с детьми группы контроля;
- отмечено носительство полиморфизмов по звеньям гемокоагуляции – плазменное и фибринолитическое, тромбоцитарное и фибринолитическое;
- при исследовании комбинаций генов выявлены протективные свойства факторов VII и XIII в комбинации с PAI-1 -675 4G/4G; частота встречаемости тромбозов уменьшалась значительно при наличии данных комбинаций, что доказывало их протективную роль;
- в формировании фибрин-тромбоцитарного сгустка показана роль комбинации FGB -455 G/A+ITGB3 1565 T/C (ОШ=5,6; [1,10-28,30]);
- отмечена тенденция к преобладанию тромбоцитарно - фибринолитической комбинации PAI-1 -675 4G/4G + ITGA2 807 T/T ($p < 0,069$), способной влиять на формирование тромба;
- случаи тромбозов, связанные с полиморфизмами факторов II и V , были обнаружены только в четырех случаях (1-Лейден и 3 -Протромбин).

По изучаемым полиморфизмам генов тромбофилии дети основной группы имели предрасположенность к мультигенному носительству, а также носительству полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла.

Клинический пример мультигенной тромбофилии №1

Ребенок Я. от 2 беременности, протекавшей на фоне ранней пренатальной диагностики – в 13 недель был заподозрен ВПС: атриовентрикулярный канал, общий артериальный ствол. В 14 недель беременности проводился кордоцентез для диагностики хромосомных патологий, получен полный хромосомный набор клеток человека 46XY. Второй триместр беременности протекал на фоне

бессимптомной бактериурии, анемии легкой степени и гестационного сахарного диабета, не требовавшего назначения инсулинотерапии. У женщины вторые роды протекали стремительно, в 39-40 недель, продолжительность родов составляла 2 часа 5 минут, безводный период был короткий – 5 минут, потуги продолжались в течение 5 минут.

Родился ребенок – мальчик с массой тела 3620 граммов, длиной тела 52 см, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах, соответственно, 6 и 7 баллов. Состояние новорожденного оценивалось как тяжелое за счет нарушения кровообращения 2Б стадии. На момент первого осмотра в родильном зале кожа и видимые слизистые имели цианотичный оттенок, тургор тканей был удовлетворительным, подкожно-жировая клетчатка была развита хорошо. Дыхание пуэрильное, проводилось по всем легочным полям, хрипов не наблюдалось. Частота дыхательных движений – 70 в минуту. Тоны сердца были ясными, ритм правильный, выслушивался грубый, интенсивный систолический шум в точке верхушечного толчка и точке Боткина-Эрба. Частота сердечных сокращений варьировала от 170 до 190 ударов в минуту. Живот – овальной формы, мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации, печень выступала из-под края реберной дуги на 0,5 см, край ровный, поверхность – гладкая. Селезенка не пальпировалась. Отмечалось отхождение мочи.

Учитывая наличие внутриутробно диагностированного ВПС, уточненного после рождения в родовом зале при проведении ЭХО-КГ, был выставлен диагноз: Врожденный порок сердца: критический стеноз клапана легочной артерии (градиент систолического давления на клапане 62 мм. рт. ст), декстра-транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки. В связи с пороком сердца ребенок был переведен с первых минут жизни в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Учитывая наличие сложного комбинированного ВПС с дуктус-зависимым кровообращением, для поддержания проходимости артериального протока была начата инфузия простагландина (Е1-алпростадил, Ай Ди Ти Биология ГмбХ,

Германия) в дозе 0,05 мкг/кг/мин через периферический внутривенный катетер с дополнительным портом B.Braun Melsungen AG (размер 24G x $\frac{3}{4}$), установленный в медиальную подкожную вену правой руки. Состояние ребенка в течение 1 суток стабилизировалось.

На 2 сутки жизни ребенок был переведен в стабильном состоянии в отделение патологии новорожденных для подготовки к оперативному вмешательству для коррекции ВПС; нарушение кровообращения не нарастало.

На 8 сутки жизни появились маркеры воспаления – лейкоцитоз $22,24 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 66 мг/л, ПКТ 7,95 мг/л; и прогрессирование нарушения кровообращения, включая высокие показатели креатинина и мочевины, что потребовало перевода в ОРИТН. При оценке неврологического статуса ребенок находился в сознании, на осмотр реагировал гримасой плача. Учитывая нарастание кислородной зависимости, неэффективность самостоятельного дыхания, снижение показателей сатурации до 60%, ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких с параметрами вентиляции (PEEP 5 см H₂O, PIP 22 см H₂O, частота вдохов 60 в минуту, FiO₂-30%). При объективном осмотре отмечались бледно-цианотичная окраска кожи, выраженная пастозность тканей, нарастание тахикардии до 180 в минуту и тахипноэ до 70 в минуту. Пульс на лучевых артериях и передних большеберцовых артериях определялся симметрично, имел удовлетворительное наполнение. Артериальное давление не изменялось. При проведении ЭХО-КГ наблюдалось отсутствие прямого тока крови по легочной артерии, уменьшение размеров открытого артериального протока, что потребовало увеличения дозы простагландина E1 до максимальной – 0,1 мкг/кг/мин. Был установлен венозный доступ в большую подкожную вену левого бедра по методу Сельдингера катетером для центральных вен B.Braun Certofix Mono Paed S110, начата комбинированная антибактериальная (меропенем 20 мг/кг и линезолид 10 мг/кг) и противогрибковая (флуконазол 25 мг/кг с переходом на 12 мг/кг) терапия. Учитывая клинику и маркеры воспаления, был выставлен дополнительный конкурирующий с основным заболеванием

диагноз: поздний неонатальный сепсис. В течение периода наблюдения при проведении инфузионной терапии с целью профилактики тромбозов катетеров в инфузионный раствор добавлялся гепарин натрия из расчета 1 ЕД/мл готового раствора согласно клиническим рекомендациям.

К 13 суткам жизни показатели маркеров воспаления снизились, состояние ребенка улучшилось, ребенок был переведен в детское кардиохирургическое отделение. При поступлении в детское кардиохирургическое отделение в месте стояния катетера в большой подкожной вене левого бедра отмечались признаки тромбоза – изменение цвета кожного покрова в виде синюшного оттенка, болезненность в месте стояния венозного катетера, отсутствие проходимости инфузионного раствора. Продолжалась терапия простагландином E1 в дозировке 0,01 мкг/кг/мин, антибактериальная терапия, в составе инфузионной терапии вводился гепарин натрия. В результате проведения УЗИ сосудов вен в просвете большой подкожной вены левого бедра был обнаружен тромб, установлен диагноз: Посткатетеризационный тромбоз большой подкожной вены левого бедра. Венозный катетер из большой подкожной вены левого бедра был удален. Установлен катетер в правую подключичную артерию, выполнено зондирование полостей сердца. По решению врачебного консилиума, учитывая тяжесть состояния и неэффективность терапии НФГ, был назначен низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия в дозе 1,5 мг/кг).

На 14 сутки жизни с учетом анатомии порока сердца и улучшения состояния ребенка после лечения позднего неонатального сепсиса проведена операция системно-легочного шунтирования без искусственного кровообращения, клипирование артериального протока. Состояние ребенка на момент окончания операции оставалось стабильным. Проводились инотропная поддержка адреномиметиками (допамин 0,05 мкг/кг/мин.), введение низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия 1,5 мг/кг). Через 6 часов после операции появился высокий уровень азотистых шлаков в крови. Проведение УЗДГ сосудов почек выявило сохранность кровотока в почках.

Учитывая сохраняющийся высокий уровень креатинина (171 ммоль/л), были выставлены показания для проведения процедуры перитонеального диализа, что потребовало установки перитонеального катетера.

На 15 сутки, учитывая уровень гемоглобина (70 г/л), проводилась гемотрансфузия эритроцитарной взвеси по индивидуальному подбору. По данным УЗДГ сосудов конечности отмечалась положительная динамика в виде регрессирования тромбоза подкожной вены бедра и полного восстановления кровотока. Терапия низкомолекулярным гепарином была закончена на 15 сутки жизни, по данным коагулограммы – выраженная тромбоцитопения ($77 \cdot 10^9/\text{л}$), умеренная гипофибриногенемия (1,5 г/л), умеренное увеличение концентрации Д-димеров (1,81 г/мл).

На 16 сутки жизни перитонеальный катетер был удален. В это же время у ребенка появились неврологические симптомы в виде гипотонии, гипорефлексии, что явилось основанием для подозрения на наличие синус-тромбоза головного мозга.

На 18 сутки ребенок поступил в ОРИТН ОДКБ, состояние расценивалось как тяжелое за счет течения послеоперационного периода, дыхательной недостаточности III степени, нарушения кровообращения 1–2 степени. Объективно отмечалось наличие массивных отеков конечностей, сохранялась неврологическая симптоматика, продолжало сохраняться умеренное повышение азотистых шлаков при нормальном уровне электролитов крови. По данным нейросонографии выявлены признаки паренхиматозного кровоизлияния в теменных областях головного мозга. По результатам КТ-ангиографии головного мозга диагностирован подострый синус–тромбоз верхнего саггитального и левого поперечного синусов; выявлены венозные геморрагические инфаркты в теменных областях с 2-х сторон, умеренно выраженные признаки отека вещества головного мозга. Возобновлена терапия низкомолекулярным гепарином (эноксапарин натрия 3 мг/кг/сут.) в два внутривенных введения; по данным коагулограммы положительная динамика - увеличение тромбоцитов ($127 \cdot 10^9/\text{л}$),

нормализация концентрации фибриногена (3,3 г/л), увеличение концентрации Д-димеров (4,04 г/мл), что косвенно свидетельствовало о лизисе тромбов. Ребенку продолжалась антибактериальная терапия, сохранялась потребность в ИВЛ. Учитывая наличие у пациента тромбозов различной локализации, было проведено молекулярно-генетическое исследование генов плазменного, фибринолитического, тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также генов ферментов фолатного цикла.

На 20 сутки у ребенка был отмечен эпизод тонико-клонических судорог. Был назначен фенобарбитал (50 мг в сутки). Таким образом, к 20 суткам жизни ребенок наблюдался с диагнозом:

Основной: 1. Оперированный врожденный порок сердца: критический стеноз клапана легочной артерии (операция: системно-легочный шунт, клипирование открытого артериального протока), D-транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки.

2. Синус-тромбоз в области верхнего саггитального и левого поперечного синусов. Венозные геморрагические инфаркты в теменных областях с 2 сторон. Тромбоз большой подкожной вены левой нижней конечности.

Осложнения основного заболевания: Поздний неонатальный сепсис.

В лечении продолжалась инфузионная, антибактериальная, антикоагулянтная терапия.

Молекулярно-генетическое исследование выявило носительство следующих патологических полиморфизмов:

1) патологическая гомозигота 4G/4G гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 -675;

2) гетерозиготное носительство генов ферментов фолатного цикла- MTHFR 677 C/T, MTR 2756 A/G, MTRR 66A/G.

Результаты молекулярно-генетического исследования явились основанием для дополнительного исследования концентрации уровня гомоцистеина в крови. У пациента Я. уровень гомоцистеина составлял 34,4 мкмоль/л, что значительно

превышало референсные значения. В связи с этим дополнительно в терапию был назначен комплекс витаминов группы В.

В течение последующих 10 дней на фоне проводимого лечения в состоянии ребенка отмечалась медленная положительная динамика: ребенок находился в сознании, судорожный синдром купировался, уменьшались признаки недостаточности кровообращения, стабилизировались показатели гемодинамики. Продолжалась ИВЛ в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания. В неврологическом статусе сохранялись гипотония, гипорефлексия с угнетением сосательного рефлекса.

К 28 дню жизни состояние ребенка стабилизировалось. Параметры ИВЛ минимальные, мальчик был экстубирован и переведен на неинвазивную респираторную поддержку СРАР (Constant Positive Airway Pressure- постоянное положительное давление в дыхательных путях). Появилась положительная динамика в неврологическом статусе: ребенок стал более активно реагировать на осмотр, открывать глаза, появился кашлевой рефлекс. Энтеральное питание усваивал в объеме $2/3$ физиологической потребности. Массивные отеки полностью регрессировали, диурез в пределах физиологической нормы. Далее ребенка перевели на самостоятельное дыхание с умеренной кислородной поддержкой. Уровень лабораторных показателей нормализовался.

На 35 сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии недоношенных и новорожденных детей в состоянии средней степени тяжести. Тяжесть отмечалась за счет умеренной неврологической симптоматики, дыхательной недостаточности 1 степени с умеренной кислородной зависимостью, характерной для оперированного порока сердца. В течение 2 недель купирована дыхательная недостаточность, полностью купирована кислородная зависимость, неврологическая симптоматика регрессировала, физиологические рефлексы демонстрировал в полном объеме, симптомы системной воспалительной реакции регрессировали полностью. Отменена антибактериальная терапия, терапия низкомолекулярным гепарином была

закончена. Уровни креатинина и мочевины нормализовались. Уровень гомоцистеина снизился до верхней границы нормы. Энтеральное кормление усваивал в объеме физиологической потребности, появился выраженный сосательный рефлекс. Сохранялась мышечная гипотония конечностей. В возрасте 2,5 месяцев жизни ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии с окончательным диагнозом:

Клинический диагноз

Комбинированный основной:

1. Оперированный врожденный порок сердца: критический стеноз клапана легочной артерии (операция: системно-легочный шунт, клипирование открытого артериального протока), D- транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки.

2. Синус-тромбоз в области верхнего саггитального и левого поперечного синусов. Период реконвалесценции.

3. Поздний неонатальный сепсис.

Фон: Мультигенная тромбофилия, ассоциированная с нарушением фолатного цикла. Гипергомоцистеинемия.

Таким образом, в данном клиническом примере представлены перинатальные факторы риска развития тромбоза у новорожденного ребенка – анемия, бессимптомная бактериурия во время беременности у матери, как скрытый инфекционный процесс; неонатальные предикторы развития тромбозов – гипоксия на 1 минуте жизни, сложный врожденный порок сердца, дыхательная недостаточность III степени, инфекционный фактор (поздний неонатальный сепсис) и генетические предикторы развития тромбозов – гетерозиготное носительство полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена с генотипом 4G/4G, а также отмечено носительство трех гетерозиготных полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла – MTHFR 677 C/T, MTR 2756 A/G, MTRR 66A/G. Совокупность всех факторов, включая мужской пол, обусловила реализацию развития тромбоза у данного ребенка.

Клинический пример мультигенной тромбофилии №2

Ребенок У. (история болезни № 15975). Ребенок от 18 беременности, 4 родов. У матери беременность протекала на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза: многочисленные медицинские аборты, замершие беременности. Данная беременность сопровождалась многоводием, гестационной тромбоцитопенией, умеренной преэклампсией. В анамнезе у матери сахарный диабет с инсулинотерапией. На фоне прогрессирования преэклампсии состоялись преждевременные оперативные роды в сроке 36 недель. Родился мальчик с массой тела 3810 гр., длиной тела 53 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние с рождения оценивалось, как средней степени тяжести, за счет дыхательной недостаточности I степени, умеренной неврологической симптоматики, транзиторной гипогликемии.

В 1 сутки отмечалось нарастание дыхательной недостаточности, что потребовало перевода ребенка на искусственную вентиляцию легких. Отмечалась физиологическая олигурия. Лабораторные показатели крови и мочи были в пределах возрастной нормы.

К 3 суткам состояние стабилизировалось, маркеры дыхательной недостаточности регрессировали, и ребенок был переведен на самостоятельное дыхание с дополнительной подачей кислорода свободным потоком. Учитывая сохраняющуюся олигурию, проводилась ультразвуковая диагностика органов брюшной полости, где был обнаружен тромбоз сосудов левой почки, кровоизлияние в левый надпочечник, кистозная дисплазия правой почки. По лабораторным показателям крови маркеров воспаления не отмечалось, в коагулограмме зафиксирована высокая концентрация РФМК, повышена концентрация D-димера, в цитратной крови при минимальной активации в значительной степени отмечается структурная и хронометрическая гиперкоагуляция. Признаки избыточной тромбинемии и плазминемии. По

решению консилиума начата антикоагулянтная терапия – эноксапарином натрия в дозе 1,5мг/кг 2 раза в сутки.

На 4 сутки жизни состояние без выраженной динамики. На МРТ брюшной полости отмечалось диффузное изменение паренхимы левой почки, уменьшение размеров левой почки, отсутствие накопления контраста (кровотока) на фоне тромбоза почечной вены. Кистозное образование забрюшинного пространства слева (исход кровоизлияния в левый надпочечник). Гидронефротическая трансформация правой почки.

На 11 сутки жизни состояние ребенка с отрицательной динамикой, в общем анализе крови появление маркеров воспаления: лейкоцитоз $20 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение уровня СРБ – 44 мг/л; в общем анализе мочи: лейкоцитурия, бактериурия. Получал антибактериальную терапию антибиотиком из группы карбапенемов, в соответствии с типированием возбудителя. Продолжал получать антикоагулянтную терапию, при оценке коагулограммы в динамике - появление гиперфибриногенемии, удлинение времени свертывания при активации по внутреннему пути, сохранялась повышенная концентрация РФМК, при этом нормализовалась концентрация D-димера. Значение антиХа активности соответствовало долженствующему.

Антибактериальную терапию получал в течение 14 дней с целью лечения присоединившейся инфекции мочевыводящих путей.

На 25 сутки жизни проводилась КТ ангиография сосудов брюшной полости, на основании которой был выставлен основной диагноз: Неокклюзивный тромбоз правой почечной вены, супраренального сегмента нижней полой вены. Окклюзивный тромбоз левой почечной вены. Вторичное сморщивание левой почки. Инфаркт в паренхиме среднего сегмента левой почки.

К 1 месяцу жизни кровоток в левой почке частично восстановился, продолжена антикоагулянтная терапия с последующим переводом на дезагрегантную терапию.

При исследовании молекулярно-генетического статуса выявлено гетерозиготное носительство G/A полиморфизма бета фибриногена FGB -455, гетерозиготное носительство G/A полиморфизма коагуляционного фактора VII, гомозиготное состояние C/C полиморфизма тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3, гомозиготное носительство 4G/4G полиморфизма ингибитора активатора плазминогена PAI-1. В генетическом профиле, ассоциированном с нарушением фолатного цикла, отмечалось гетерозиготное носительство C/T полиморфизма гена MTHFR 677, гетерозиготное носительство A/C полиморфизма гена MTHFR 1298, гомозиготное носительство G/G полиморфизма гена MTRR 66.

Клинический случай показывает наличие у ребенка комплекса приобретенных и наследственных факторов риска развития тромботических состояний: материнские факторы риска –преэклампсия; неонатальные факторы риска - респираторный дистресс синдром с развитием дыхательной недостаточности III степени, течение бактериальной инфекции; генетические факторы риска - наличие 7 мутаций полиморфизмов генов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемокоагуляции и генов ферментов фолатного цикла. Сочетание факторов риска способствовало реализации сосудистой катастрофы у данного ребенка.

Глава 5.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ.

5.1 Формула прогноза развития артериальных и венозных тромбозов у детей

Методом дискриминантного анализа исследованы и выявлены информативные признаки: анамнестические, акушерско-гинекологические, клинические показатели развития и генетические признаки, позволяющие прогнозировать формирование артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей. Наиболее информативными из 79 анализируемых факторов оказались девять признаков: со стороны матери - хроническая фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, истмико-цервикальная недостаточность; со стороны ребенка - мужской пол ребенка, наличие инфекционных заболеваний в неонатальном периоде, дыхательная недостаточность в неонатальном периоде, конъюгационная гипербилирубинемия; генетические признаки - носительство полиморфизма гена интегрин альфа – 2 с генотипом Т/Т, носительство полиморфизма ингибитора активатора плазминогена с генотипом 4G/4G. Каждый информативный признак имел две градации: 1 – есть признак, 0 – нет признака, у каждого признака был просчитан дискриминативный коэффициент (табл.20).

Способом прогноза является разработанное уравнение с вычислением дискриминантной функции по формуле:

$$F = -2,088 \times X_1 - 6,106 \times X_2 + 6,558 \times X_3 - 1,988 \times X_4 - 3,506 \times X_5 - 4,786 \times X_6 - 3,963 \times X_7 + 2,610 \times X_8 - 2,084 \times X_9 + 7,963$$

Таблица 20 – Анамнестические, клинические и генетические признаки, применяемые в модели прогнозирования

№ п\п	Признак	Градация	Дискриминативный коэффициент
X ₁	ХФПН	Есть (1)	-2,088
		Нет (0)	
X ₂	СЗРП	Есть (1)	-6,106
		Нет (0)	
X ₃	ИЦН	Есть (1)	6,558
		Нет (0)	
X ₄	МП	Есть (1)	-1,988
		Нет (0)	
X ₅	ИФР	Есть (1)	-3,506
		Нет (0)	
X ₆	ITGA2(T/T)	Есть (1)	-4,786
		Нет (0)	
X ₇	РАI (4G/4G)	Есть (1)	-3,963
		Нет (0)	
X ₈	ГБ	Есть (1)	2,610
		Нет (0)	
X ₉	ДН	Есть (1)	-2,084
		Нет (0)	
constant			7,963

При расчете дискриминантная функция показывает два значения:

- при $F > 0$ прогнозируется низкий риск развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей;
- при $F < 0$ прогнозируется высокий риск развития артериальных и венозных

тромбозов у новорожденных детей.

При проведении ROC-анализа (рис 2.) было установлено, что чувствительность разработанного метода составила 85,7%, а специфичность – 92,9%.

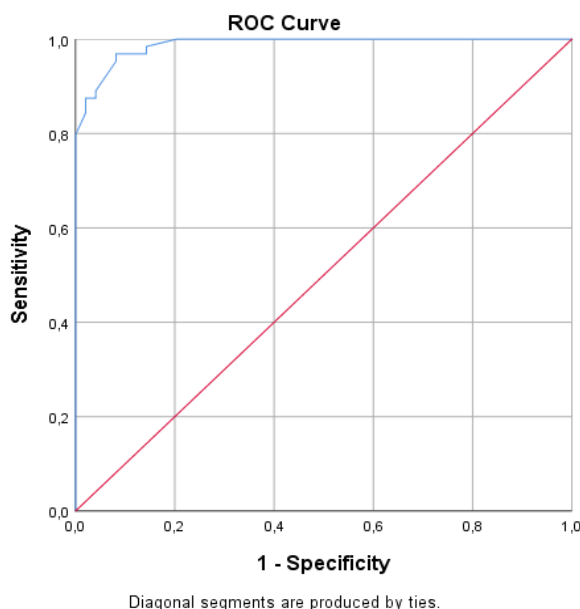


Рисунок 2. Кривая ROC- анализа дискриминантной функции F

Клинический пример применения прогностического правила №1

Ребенок X. (история болезни 14590). Ребенок от 2 беременности, от 2 родов. Беременность у матери протекала на фоне гестационного сахарного диабета с 11 недель, с 28 недель отмечался гестационный пиелонефрит, истмико-цервикальная недостаточность, угроза прерывания беременности, анемия легкой степени, полное предлежание плаценты, многоводие, протеинурия. В анамнезе у матери ребенка – стентирование мочеточника. Родился мальчик в сроке 36 недель с массой тела 2430 граммов, длиной 49 см, с оценкой по шкале Апгар 2/4 балла. Состояние ребенка с рождения оценивалось как тяжелое за счет дыхательной недостаточности III степени, церебральной недостаточности, судорожного синдрома. В 1-е сутки жизни диагностирована внутриутробная инфекция и начата стартовая антибактериальная терапия. На 13-е сутки жизни диагностирован тромбоз синусов головного мозга: верхнего сагиттального

синуса, единичных конвексительных вен, частичный тромбоз поперечных синусов, прямого синуса. Диагностированы минимальное внутрижелудочковое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние в области полюса левого желудочка. При исследовании молекулярно-генетического статуса выявлено гомозиготное носительство 4G/4G полиморфизма PAI-1 -675, гетерозиготное носительство С/Т полиморфизма ITGA2 807, гетерозиготное носительство G/A полиморфизма FGB -455, гетерозиготное носительство G/T полиморфизма F13 34. Таким образом, формула прогноза выглядит следующим образом, дискриминантная функция F составляет:

$$F = -2,088 \times 0 - 6,106 \times 0 + 6,558 \times 1 - 1,988 \times 1 - 3,506 \times 1 - 4,786 \times 0 - 3,963 \times 1 + 2,610 \times 0 - 2,084 \times 1 + 7,963 = -1,77$$

$F < 0$, что характеризует высокий риск развития тромбозов у новорожденного ребенка. Таким образом, построенная прогностическая (математическая) модель развития тромбоза в данном клиническом случае подтвердилась.

Клинический пример применения прогностического правила №2

Ребенок П. (история развития новорожденного 20220). Ребенок от 1 беременности. Беременность протекала на фоне поздней манифестации синдрома задержки роста плода после 32 недель беременности. Роды срочные путем кесарева сечения. Родилась девочка с массой тела 2900 граммов, длина тела 51 см, с оценкой по шкале Апгар 6/8 баллов. На 4 сутки жизни выписана домой в удовлетворительном состоянии. Неонатальный этап протекал физиологично, отмечалась конъюгационная гипербилирубинемия с оценкой степени желтушности кожных покровов по Крамеру до 3 степени. При исследовании молекулярно-генетического статуса выявлено только гетерозиготное носительство С/Т полиморфизма ITGA2 807. Таким образом,

формула прогноза выглядит следующим образом, дискриминантная функция F составляет:

$$F = -2,088 \times 0 - 6,106 \times 1 + 6,558 \times 0 - 1,988 \times 1 - 3,506 \times 0 - 4,786 \times 0 - 3,963 \times 1 + 2,610 \times 1 - 2,084 \times 0 + 7,963 = +4,46$$

$F > 0$, что характеризует принадлежность анализируемого клинического случая к низкому риску развития тромбоза.

Таким образом, разноплановые клинические ситуации демонстрируют работу построенной прогностической математической модели развития тромбозов у новорожденных доношенных детей.

5.2 Способ оценки степени риска развития тромбозов у новорожденных детей

На основании анализа клинико-anamнестических и генетических признаков при помощи дискриминантного анализа разработана угрозомерическая шкала развития тромбоза в неонатальном периоде путем установления количественной оценки (баллов) каждого признака. Наибольшее количество баллов присваивалось показателям, соответствующим более высокой степени тяжести состояния – шкала Апгар (тяжелая асфиксия), сепсис, шок, ДН III степени, ППЦНС тяжелой степени, уровень гематокрита $> 75\%$ и др. (табл. 21).

Определено 3 степени риска развития тромбоза: низкий, средний и высокий (табл. 21).

Таблица 21 – Оценка степени риска развития тромбозов

Риск \ Балл	Клинико-анамнестический	Генетический	Общий риск тромбозов
Низкий	1-8	0-6	1-8
Средний	9-16	7-12	9-16
Высокий	17-29	13-18	17 и более

Расчет тромбофильного риска по угрозомерической шкале состоит из 2 этапов. Первый этап: врач стационара проводит оценку состояния здоровья новорожденного ребенка по клинико-anamнестическим признакам и присваивает признаку определенный балл (табл. 22). Подсчитанные данные будут являться базовой оценкой риска развития тромбозов. На основании высокого риска по клинико-anamнестическим данным врач может сформировать показания для проведения молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов тромбофилии. На втором этапе – после получения результатов анализа полиморфизмов генов тромбофилии – повторно оценить риск развития тромбоза и принять решение о проведении целенаправленных диагностических мероприятий у каждого конкретного ребенка, а также изменить динамику наблюдения и выработать стратегию и тактику лечения.

Таблица 22 – Угрозомерическая шкала тромбофильного риска в неонатальном периоде

Клинико-anamнестические признаки	Баллы
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	3
Синдром задержки роста плода	3
Мужской пол / женский пол	2 / 1
Оценка по Апгар 1 мин:	
1–3 балла по Апгар	3
4–6 балла по Апгар	2
Оценка по Апгар 5 мин:	
1–3 балла по Апгар	3
4–6 балла по Апгар	2
Инфекционный фактор ребенка:	
Локальная инфекция	1
Сепсис	2
Тяжелый сепсис	3

Шок (бактериальный, гиповолемический, кардиогенный, постгеморрагический, болевой)	3
Дыхательная недостаточность:	
Дыхательная недостаточность 1 степени	1
Дыхательная недостаточность 2 степени	2
Дыхательная недостаточность 3 степени	3
Перинатальное поражение ЦНС:	
ППЦНС легкой степени тяжести	1
ППЦНС средней степени тяжести	2
ППЦНС тяжелой степени тяжести	3
Полицитемия:	
Уровень Ht 65–70%	1
Уровень Ht 71–75%	2
Уровень Ht > 75 %	3
Генетические признаки	
Гетерозиготный полиморфизм фактора II (F2: 20210 G/A)	2
Гомозиготный полиморфизм фактора II (F2: 20210 A/A)	3
Гетерозиготный полиморфизм фактора V (F5: Leiden 1691 G/A)	2
Гомозиготный полиморфизм фактора V (F5: Leiden 1691 A/A)	3
Гетерозиготный полиморфизм MTHFR C677T (C/T)	1
Гомозиготный полиморфизм MTHFR C677T (T/T)	2
Гетерозиготный полиморфизм MTHFR A1298C (A/C)	1
Гомозиготный полиморфизм MTHFR A1298C (C/C)	2
Гетерозиготный полиморфизм PAI-1-675 5G/4G	2
Гомозиготный полиморфизм PAI-1-675 4G/4G	3
Гетерозиготный полиморфизм интегрин альфа-2 (ITGA2 807 T/C)	2
Гомозиготный полиморфизм интегрин альфа-2 (ITGA2 807 T/T)	3
Гетерозиготный полиморфизм FGB -455 G/A	1

Гомозиготный полиморфизм FGB -455 A/A	2
Гетерозиготный полиморфизм ITGB3 1565 T/C	1
Гомозиготный полиморфизм ITGB3 1565 C/C	2
Гомозиготный полиморфизм фактора VII G10976A G/G	1
Гетерозиготный полиморфизм фактора VII G10976A G/A	-1
Гомозиготный полиморфизм фактора VII G10976A A/A	-2
Гомозиготный полиморфизм фактора XIII Val34Leu G/G	1
Гетерозиготный полиморфизм фактора XIII Val34Leu G/T	-1
Гомозиготный полиморфизм фактора XIII Val34Leu T/T	-2
Гетерозиготный полиморфизм MTR A2756G (A/G)	0
Гомозиготный полиморфизм MTR A2756G (G/G)	1
Гетерозиготный полиморфизм MTRR A66G (A/G)	0
Гомозиготный полиморфизм MTRR A66G (G/G)	1

Предлагаемый способ отличается от прогностической математической модели тем, что на 1 этапе угрозомерическая шкала позволяет рассчитать тромбофильный риск без учета генетических факторов.

5.3. Проверка работы решающего правила и угрозомерической шкалы оценки степени риска развития тромбозов у новорожденных детей

Проспективно была сформирована тестируемая (III) группа доношенных новорожденных детей для клинической экспертизы работы решающего правила и угрозомерической шкалы. Группой независимых клинических экспертов проанализирована эффективность работы угрозомерической шкалы с присвоением степени тяжести тромбофильного риска конкретным пациентам тестируемой III группы (n=21) с различными заболеваниями неонатального периода. У 9 детей были диагностированы тромбозы, и 12 детей не имели тромбозов в неонатальном периоде (табл. 26).

Сравнительный анализ в подгруппах I и III показал отсутствие различий в

течение беременности матерей (табл. 23).

Таблица 23—Течение беременностей у матерей групп I и III

Признак	Группа I n = 47 n (%)	Группа III n = 21 n (%)	p _{I-III}
Анемия	28 (59,5)	11(52,3)	=0,580
Гестационная АГ	9 (19,1)	3(14,2)	=1,0
Маловодие	5 (10,6)	2(9,5)	=1,0
Многоводие	3 (6,4)	1(4,7)	=1,0
ОРВИ	13 (27,6)	8(38,0)	=0,254
ИВЗ малого таза	19 (40,4)	3(14,2)	=0,08
Гестационный сахарный диабет	12 (25,5)	5(23,8)	=0,948
ХФПН	20 (42,5)	5(23,8)	=0,101
Гипотиреоз	3 (6,4)	0	=0,579
Хронический пиелонефрит	6 (12,8)	2(10,5)	=1,0
Гестационная тромбоцитопения	3 (6,4)	1(4,7)	=1,0
СЗРП	4 (8,5)	3(14,2)	=0,951
Дистресс плода	9 (19,1)	0	=0,401
ИЦН	2 (4,3)	1(4,7)	=1,0
Отслойка плаценты	3 (6,4)	0	=1,0
Кровопотеря > 1000 мл в родах	2 (4,3)	0	=1,0
Разрыв матки	1 (2,1)	0	=1,0
Преэклампсия умеренной и тяжелой степени	8 (17,0)	1(4,7)	=0,514
Ожирение	3 (6,4)	2(9,5)	1,0
Табакокурение матери	3 (6,4)	2(9,5)	=1,0
Агенезия сосудов пуповины плода	1 (2,1)	0	=1,0
Родоразрешение путем КС	22(46,8)	6 (28,5)	=0,258

Дети тестируемой группы в структуре заболеваний имели респираторной дистресс синдром с дыхательной недостаточностью I-III степени (n=7, 33,3%), ППЦНС ишемического генеза от легкой до тяжелой степени (n=13, 61,9%), инфекционные заболевания неонатального периода (ВУИ (n=5, 23,8%), ранний и поздний неонатальный сепсис (n=6, 28,5%), внутриутробную пневмонию (n=1, 4,7%) , ВЖК (n=1, 4,7%), транзиторную гипербилирубинемия (n=4, 19%) и врожденные пороки сердца (n=4, 19%) (табл. 24).

Таблица 24—Заболевания у новорожденных групп I и III

Признак	Группа I, n = 47	Группа III, n = 21	p
	n (%)	n (%)	
РДС	21 (44,6)	7(33,3)	=0,380
ППЦНС ишемического генеза	31 (65,9)	13 (61,9)	=0,747
ВЖК	12 (25,5)	3(14,2)	=0,302
Асфиксия тяжелой степени	6 (12,7)	3(14,2)	=0,865
Анемия	19 (40,4)	6(28,5)	=0,349
ВУИ	8 (17,0)	5(23,8)	=0,511
Ранний и поздний неонатальный сепсис	21 (44,6)	6(28,5)	=0,210
Внутриутробная пневмония	4 (8,5)	1(4,7)	=0,585
Транзиторная гипербилирубинемия	19 (40,4)	5 (23,8)	=0,166

Сравнительный анализ в подгруппах I и III показал, что группы были сопоставимы. Частота носительства полиморфизмов генов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемокоагуляции в группах не различалась (табл. 25).

Таблица 25 –Частота встречаемости вариантов генов в тестовой группе

Признак	Гр. I, n = 47 n (%)	Гр. III, n = 21 n (%)	p I-III
F1: FGB -455 G/G	30 (63,8)	11 (52,4)	=0,400
F1: FGB -455 G/A	14 (29,8)	6 (28,6)	=0,886
F1: FGB -455 A/A	3 (6,4)	4 (19)	=0,343
F2: 20210 G/G	44 (93,6)	20 (95,2)	=0,522
F2: 20210 G/A	3 (6,4)	1(4,8)	–
F2: 20210 A/A	–	–	–
F5: Leiden 1691 G/G	46 (97,9)	20 (95,2)	=0,496
F5: Leiden 1691 G/A	1 (2,1)	1(4,8)	=0,496
F5: Leiden 1691 A/A	–	–	–
Фактор VII G10976A G/G	39 (83,0)	16 (76,2)	=0,701
Фактор VII G10976A G/A	8 (17,0)	4 (19)	=0,701
Фактор VII G10976A A/A	–	1(4,8)	–
Фактор XIII Val34Leu G/G	30 (63,8)	15 (71,4)	=0,627
Фактор XIII Val34Leu G/T	16 (34,0)	6 (28,6)	=0,848
Фактор XIII Val34Leu T/T	1 (2,1)	–	–
ITGA2 807 C/C	19 (40,4)	9 (42,9)	=0,900
ITGA2 807 C/T	16 (34,0)	8 (38,1)	=0,829
ITGA2 807 T/T	12 (25,5)	4 (19)	=0,701
ITGB3 1565 T/T	31 (66,0)	16 (76,2)	=0,466
ITGB3 1565 T/C	14 (29,8)	3 (14,2)	=0,240
ITGB3 1565 C/C	2 (4,3)	2 (9,6)	=0,859
PAI-1 -675 5G/5G	8 (17,0)	3 (14,2)	=0,904
PAI-1 -675 5G/4G	19 (40,4)	10 (47,6)	=0,606
PAI-1 -675 4G/4G	20 (42,6)	8 (38,1)	=0,670

Таким образом, сравнительный анализ показал, что основная и тестируемая группы были сопоставимы по течению перинатального и неонатального периодов и по носительству полиморфизмов генов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемостаза, что позволяет оценивать работу математической модели и угрозомерической шкалы риска развития тромбозов.

В таблице 26 представлены результаты работы решающего правила диагностики тромбофильного риска и риска развития тромбозов по угрозомерической шкале у детей III тестируемой группы.

В тестируемой группе детей из 9 (42,8%) доношенных новорожденных детей, имевшими клинические диагнозы тромбозов, 5 детей (55,5%/23,8%) имели высокий риск; средний риск зарегистрирован лишь у 2 (22,2%/9,5%) пациента, низкий риск – у 2 (22,2%/9,5%) детей.

Среди 12 (57,2%) доношенных новорожденных, имевших отягощенный анамнез и высокую коморбидность, но не сформировавших тромбоз в периоде новорожденности, низкий риск имели 3 (25%/14,2%) ребенка, средний риск без его реализации в периоде новорожденности был зарегистрирован у 7 (58,3%/33,3%) детей, лишь 2 (8,3%/9,5%) пациента имели высокий риск формирования тромбоза с большой долей клинико-анамнестической составляющей.

Таблицы 26–Проверка решающего правила и степени тромбофильного риска развития тромбозов III группы

ID	F	Клинико-анамнестический риск	Генетический риск	Общий риск тромбозов	Тромбоз +/-
Пациент 1	0,91	Средний (15)	Низкий (5)	Высокий (20)	Тромбоз (-)
Пациент 2	0,39	Средний (10)	Низкий (4)	Средний (14)	Тромбоз (-)
Пациент 3	-6,24	Низкий (6)	Средний (7)	Средний (13)	Тромбоз (-)

					PAI -675 4G/4G+ ITGA2 T/T
Пациент 4	6,5	Низкий (4)	Низкий (3)	Низкий (7)	Тромбоз (-)
Пациент 5	6,5	Низкий (4)	Низкий (3)	Низкий (7)	Тромбоз (-)
Пациент 6	4,42	Средний (15)	Средний (7)	Высокий (22)	Тромбоз (-)
Пациент 7	-2,74	Низкий (3)	Средний (7)	Средний (10)	Тромбоз (-) PAI -675 4G/4G+ ITGA2 T/T
Пациент 8	0,39	Низкий (4)	Средний (7)	Средний (11)	Тромбоз (-)
Пациент 9	2,57	Низкий (5)	Низкий (5)	Средний (10)	Тромбоз (-)
Пациент 10	0,51	Средний (10)	Низкий (4)	Средний (14)	Тромбоз (-)
Пациент 11	5,79	Средний (8)	Низкий (6)	Средний (14)	Тромбоз (-)
Пациент 12	7,96	Низкий (1)	Низкий (6)	Низкий (7)	Тромбоз (-)
Пациент 13	-5,76	Низкий (3)	Низкий (2)	Низкий (5)	Тромбоз (+)
Пациент 14	2,47	Низкий (3)	Низкий (4)	Низкий (7)	FV G/A Тромбоз (+)
Пациент 15	-9,65	Высокий (15)	Низкий (6)	Высокий (21)	Тромбоз (+)
Пациент 16	-1,96	Низкий (7)	Низкий (5)	Средний (13)	Тромбоз (+)
Пациент 17	-4,29	Высокий (17)	Средний (7)	Высокий (24)	Тромбоз (+)
Пациент 18	-2,12	Средний (10)	Средний (9)	Высокий (19)	Тромбоз (+)
Пациент 19	-3,28	Высокий (14)	Низкий (6)	Высокий (20)	Тромбоз (+)
Пациент 20	-0,23	Средний (8)	Низкий (6)	Средний (14)	FII G/A Тромбоз (+)
Пациент 21	-2,26	Средний (14)	Низкий (6)	Высокий (20)	Тромбоз (+)

Так, у пациента 3 тромбоз не развился, хотя по угрозомерической шкале предполагался средний риск развития тромбоза (13 баллов), но по формуле прогноза ребенок имел высокий риск развития тромбозов ($F=-6,24$), что было обусловлено носительством полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена с генотипом 4G/4G и полиморфизма гена интегрин альфа-2 с

генотипом Т/Т, что не исключает развития тромбоза у данного ребенка в более старшем возрасте и требует повышенного внимания врача-педиатра при оказании ему помощи при различных заболеваниях, особенно в его подростковом возрасте.

Пациент 14 имел низкий риск по клинико-анамнестическим и генетическим факторам риска угрозометрической шкалы, по формуле прогноза – отрицательный результат на развитие тромбоза ($F=2,47$), однако в генетическом статусе отмечено носительство гетерозиготного генотипа полиморфизма фактора Лейден, что и явилось единственным фактором риска развития тромбоза у данного пациента.

Пациент 18 имел средний риск развития тромбозов по клинико-анамнестическому, генетическому риску и высокий риск при совокупности данных факторов, имел положительный результат на развитие тромбоза по правилу прогноза ($F=-2,12$). Что подтвердилось клиническим формированием тромбоза.

В течение нескольких лет наблюдалась семья, имевшая троих детей, от матери носительницы F2: 20210 G/A, PAI-1 -675 4G/4G, ITGA2 807 T/T, два ребенка унаследовали носительство полиморфизмов F2: 20210 G/A, PAI-1 -675 4G/4G. Течение 3 беременностей протекала на фоне угрозы прерывания беременности, развившейся преэклампсии в 3 триместре, что требовала родоразрешения в сроке 35–36 недель беременности. Дети соответствовали сроку гестации при рождении, период адаптации новорожденных протекал без особенностей, дети наблюдались педиатром и гематологом в декретированные сроки. В период инфекционного процесса лечащим врачом обосновалась необходимость назначения гемостазиограммы. Проводилась вакцинация по индивидуальному календарю прививок. До настоящего момента дети не сформировали тромбозы учитывая индивидуальный подход к наблюдению.

Таким образом, показана высокая чувствительность (85,7%) и специфичность (92,9%) работы решающего правила и оценки риска развития по угрозомерической шкале тромбофильного риска.

Разработан и внедрен информационный Telegram-канал «Тромбозик-бот» поддержки врачей (@trombosis_bot) по расчету тромбофильного риска, профилактике, диагностике и лечению артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей (рис. 3, 4).

Резюме. Из множества клинико-генетических параметров были выбраны 9 наиболее информативных показателей и сформировано решающее правило, позволяющее прогнозировать и предупреждать о возможном развитии тромбоза. Проведенный экспертный анализ работы решающего правила и угрозомерической шкалы степени риска позволяет провести независимую проверку надежности прогноза с высокой чувствительностью и специфичностью (85,7% и 92,9% соответственно). Разработанные методологические подходы к прогнозированию развития тромбозов у доношенных новорожденных с использованием методов математического моделирования способствует формированию настороженности у врачей перинатологов, неонатологов и педиатров, и позволяют клиницисту выбрать оптимальную диагностику, профилактику и лечение тромбозов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбозы в педиатрии обсуждаются в мировом исследовательском сообществе и считаются «эпидемией педиатрии» на разных возрастных этапах и, особенно, в периоде новорожденности [61, 120, 151]. Большинство детской венозной тромбоэмболии происходят на догоспитальном этапе и считаются чаще всего спровоцированными развитием инфекционного процесса. У госпитализированных детей выявляется, как минимум, один фактор риска, в том числе генетический, что отличается от венозной тромбоэмболии у взрослых: у них порядка 30–50% эпизодов являются идиопатическими или спонтанными [24, 77, 196]. Изучено развитие тромбозов у детей в подростковом периоде [9, 14, 21, 22]. Отмечаются особенности системы гемостаза у новорожденных детей [15, 18, 167]. Наличие осложнений течения беременности, заболеваний неонатального периода и носительство полиморфизмов генов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемостаза в совокупности приводит к мультифакторному влиянию на развитие артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей.

В связи с вышесказанным, *целью исследования* явилось выявить наследственные и приобретенные перинатальные и неонатальные факторы тромбогенного риска у доношенных новорожденных с венозными и артериальными тромбозами и определить их прогностическую значимость в реализации тромбозов.

Для выполнения цели были поставлены следующие задачи:

1. провести клиничко-анамнестический анализ состояния здоровья и определить перинатальные и неонатальные предикторы развития тромбозов у доношенных новорожденных детей с артериальными и венозными тромбозами;
2. провести сравнительный анализ частоты встречаемости тромбофильно значимых генетических полиморфизмов генов плазменного,

тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемокоагуляции в группах наблюдения и определить наследственные предикторы развития тромбозов;

3. провести сравнительную оценку генетических полиморфизмов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемокоагуляции, генов ферментов фолатного цикла между артериальными и венозными тромбозами у новорожденных детей;

4. разработать способ прогнозирования и шкалу степени риска развития тромбозов у доношенных новорожденных детей.

Под наблюдением находилось 134 новорожденных ребенка. Основную группу исследования (I) составили 47 новорожденных детей с артериальными и венозными тромбозами в возрасте до 28 суток жизни. В контрольную группу исследования (II) вошли 66 здоровых новорожденных детей, имеющих I и II группу здоровья. Для проверки разработанного способа прогнозирования и угрозомерической шкалы степени риска развития тромбозов была сформирована III (тестируемая) группа в количестве 21 новорожденных детей (9 детей с тромбозом, 12 – без тромбозов), имевших заболевания неонатального периода.

В ходе решения первой задачи был проведен анализ течения антенатального периода, характера родоразрешения у матерей детей групп наблюдения, анализ течения неонатального периода. Представленные анамнестические данные свидетельствуют об осложненном течении беременности в I, II и III триместрах у матерей групп наблюдения. Установлена более высокая частота у матерей основной группы анемии средней и тяжелой степени ($p=0,02$), гестационной артериальной гипертензии ($p=0,000$), маловодия ($p=0,001$), ИВЗ малого таза ($p=0,001$), ХФПН ($p=0,000$), хронического пиелонефрита ($p=0,003$), синдрома задержки плода ($p=0,02$), дистресса плода ($p=0,000$), преэклампсии умеренной и тяжелой степени ($p=0,000$), родоразрешения путем кесарева сечения ($p=0,002$) в сравнении с контролем. Отмечена тенденция к более частой встречаемости у матерей детей с тромбозами

многоводия, гипотиреоза, гестационной тромбоцитопении, отслойки низкорасположенной плаценты, ожирения с ИМТ более 30 и факта табакокурения до и во время беременности в сравнении с матерями здоровых детей. Проведенный анализ позволил установить предикторы развития тромбозов у новорожденных детей, имеющих связь со здоровьем матери и течением ее беременности. Так, этиологический (атрибутивный) вклад в развитие тромбозов у новорожденных детей, рожденных от матерей, имевших хроническую фетоплацентарную недостаточность во время беременности составил 75% (АП, %=75,4%), этиологический вклад анемии у матери - 58,5% (АП, %=58,5%). Наличие неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний малого таза у этих женщин увеличивало риск развития тромбоза у новорожденного ребенка в 2,7 раза (ОШ=2,76[1,19-6,41]). Маловодие повышало атрибутивный риск на 61,2% (АР, %=61,2 [16,7–69,8]), гестационная артериальная гипертензия - на 63,5% (АР, %=63,5 [32,0–72,1]), преэклампсия умеренной и тяжелой степени - на 62,9% (АР, %=62,9 [29,0–71,5]), дистресс плода - на 63,5% (АР, %=63,5 [32,0–72,1]), СЗРП плода - на 60,6% (АР, %=60,6 [10,7–69,2]). Экстренное родоразрешение путем кесарева сечения также вносило свой вклад в риск развития тромбозов, равный 74,7% (АП, %=74,7). Из соматической патологии - хронический пиелонефрит у матери повышал риск развития тромбозов на 61,7% (АР, %=61,7 [21,5-70,3]). Показатели атрибутивного (этиологического) вклада, или пропорции (АП %) означают, что у доношенных новорожденных, родившихся от матерей с данными состояниями беременности в 58,5–75,4% случаев развитие тромбоза было изолировано связано именно с данными осложнениями течения беременности у матери. Таким образом, наблюдалась коморбидность течения беременностей у матерей детей с тромбозами, отмечалась отягощенность по плацентарным нарушениям. Преэклампсия, связанная со снижением плацентарного кровотока и приводящая к гиперкоагуляции у матери, влияет на активацию каскада коагуляции у новорожденного. Можно сделать вывод о необходимости внесения данных о

гистоморфологии плаценты (ишемия и инфаркты плаценты) в карты развития новорожденных детей. Полученные результаты по плацентарным нарушениям не противоречат данным научной литературы [87, 141, 221]. При этом, показаны новые дополнительные материнские факторы риска развития тромбозов у новорожденных детей.

Таким образом, доказано, что неблагоприятные факторы такие, как ХФПН, преэклампсия, отслойка низкорасположенной плаценты, инфекции малого таза, маловодие, дистресс плода, СЗРП и их сочетание у беременной женщины, играют важную роль в реализации развития тромбозов в перинатальном и неонатальном периоде.

При проведении анализа течения неонатального периода у детей групп наблюдения выявлены гендерные различия: в основной группе преобладали мальчики ($n=36$) в сравнении с группой контроля ($n=37$) (соответственно 76,6% и 56,0%, $p=0,002$). Таким образом, фактор мужского пола повышал вероятность развития тромбоза в 2,5 раза (ОШ = 2,56 (1,11–5,89)).

Установлено, что средняя и тяжелая гипоксия (оценка Апгар на 1 и 5 минутах) повышают атрибутивный риск развития тромбозов у новорожденных на 79,6% (АР, %= 64,54–86,86%).

При анализе течения раннего и позднего неонатального периода отмечена значительная частота нозологий и клинических синдромов, их сочетаний в основной группе новорожденных детей. Сравнительный анализ заболеваний неонатального периода в группах наблюдения проводился частично в связи с некорректностью сравнения здоровых новорожденных и новорожденных детей с развившимися тромбозами, состояние которых отличалось выраженной тяжестью. Для детей с тромбозами характерным являлось высокая отягощенность инфекционным фактором: ВУИ, ранний и поздний неонатальный сепсис, внутриутробная пневмония, кардит, – который встречался более чем у половины детей с тромбозами (72,3%, $n=34$). Респираторный дистресс синдром (44,6%, $n=21$) с развитием дыхательной недостаточности от I-III степени

требовал разных режимов респираторной поддержки (кислородотерапия, СРАР, ИВЛ). Тяжесть состояния у всех детей (100%) основной группы являлась показанием для постановки венозного сосудистого доступа. Известно, что катетеры являются доказанным фактором риска развития катетер-ассоциированных тромбозов [19, 51, 149, 158, 214, 237]. В нашем исследовании было диагностировано 2 случая (4,2%) катетер-ассоциированных тромбозов пупочной вены. Таким образом, было установлено повышение атрибутивного риска развития тромбозов у новорожденных на 33,5% или в 4 раза в случае развития РДС в раннем неонатальном периоде. Показано, что инфекционный процесс – ранний и поздний сепсис, пневмония, кардит, ВУИ, – повышал атрибутивный риск развития тромбозов на 83,6 % (табл. 10).

Анализ структуры локализации развившихся тромбозов выявил наибольшую частоту церебральных сосудистых поражений (n=26, 55,3%): синус-тромбоз и артериальный ишемический инсульт.

Отмечено, что клиническая картина тромбозов с поражением сосудов внутренних органов не имела специфических симптомов на фоне течения других заболеваний неонатального периода – инфекционных, желтухи, пороков сердца и др. Это предполагает осуществление активной тактики наблюдения с целью прицельного выявления тромбозов у новорожденных и своевременного начала профилактики и их лечения.

Решение второй задачи предусматривало проведение сравнительного анализа частоты встречаемости тромбофильно значимых генетических полиморфизмов генов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемокоагуляции в группах наблюдения и установления генетических предикторов тромбозов. Анализ моновариантов полиморфизмов генов установил, что PAI-1 -675 4G/4G достоверно чаще встречался у детей с тромбозами ($p \leq 0,001$) и приводил к ослаблению фибринолитической активности гемокоагуляции у новорожденных детей; носительство полиморфизма гена PAI-1 -675 с генотипом 5G/5G (дикая гомозигота – нормальная) достоверно

преобладало у здоровых детей ($p \leq 0,001$), полиморфизм гена ITGA2 807 с генотипом Т/Т достоверно чаще встречался у детей с тромбозами ($p \leq 0,002$) и означал повышение скорости адгезии тромбоцитов. Отмечена тенденция к носительству полиморфизмов генов FGB -455 G/A ($p \leq 0,08$) и ITGB3 1565 C/C ($p \leq 0,09$) в группе детей с тромбозами по сравнению с детьми группы контроля. По данным литературы, установлена связь развития тромбозов с носительством полиморфизмов факторов 2 и 5 и редкая частота встречаемости данных полиморфизмов в популяции [108, 117, 133, 186]. В нашем исследовании реализация тромбозов была отмечена в четырех случаях (1-Лейден и 3-Протромбин) – 8,5%, и, возможно, изолированно была связана с гетерозиготным носительством полиморфизмов факторов 2 и 5.

Учитывая механизм протромбогенного влияния фактора VII G10976A с генотипом G/G и фактора XIII Val34Leu с генотипом G/G, а также механизм протективного влияния гетерозиготного носительства фактора VII с генотипом G/A и фактора XIII с генотипом G/T, была проведена оценка влияния на тромбообразование комбинаций вариантов генов: PAI-1-675 4G/4G + F7 G10976A G/G, PAI-1 -675 4G/4G + F13 34 G/G и PAI-1 -675 4G/4G + F7 G10976A G/A, PAI-1 -675 4G/4G + F13 34 G/T. Были подтверждены протективные свойства факторов VII G/A и XIII G/T в комбинации с PAI-1 -675 4G/4G: частота встречаемости тромбозов уменьшалась значительно (AP, %=25,5 [9,03–40,6]) при наличии гетерозиготного носительства полиморфизмов факторов VII G/A и XIII G/T.

В формировании фибрин-тромбоцитарного сгустка не исключается роль комбинации FGB -455 G/A+ITGB3 1565 T/C, которая встречалась в группе детей с тромбозами значимо чаще ($p \leq 0,03$).

Таким образом, по изучаемым полиморфизмам генов тромбофилии дети основной группы имели предрасположенность к носительству нескольких вариантов генов. Расчет ассоциативных показателей установил увеличение риска развития тромбозов у новорожденных:

1) в случае носительства полиморфного аллеля А полиморфизма гена FGB -455 – в 2,5 раза (ОШ=2,55; 95% ДИ=1,07–6,04);

2) при носительстве аллеля 4G полиморфизма гена PAI-1 -675 – в 7 раз (ОШ=7,04; 95% ДИ=2,84–17,41);

3) в случае носительства полиморфизма гена PAI-1 4G/4G – в 11 раз (ОШ = 11,4; 95% ДИ = 3,58–36,8);

4) при гомозиготном носительстве полиморфизма гена интегрин альфа-2 ITGA2 807 с генотипом Т/Т – в 7 раз (ОШ = 7,2; 95% ДИ = 1,90–27,24);

5) в случае комбинации тромбогенного полиморфизма гена PAI-1 4G/4G с фактором VII G10976A и фактором XIII Val34L:

– PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/G – в 5 раз (ОШ=5,1; 95%ДИ=1,83–14,5);

– PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/A – на 60,6% (АР, %=60,6 [9,39-73,75]);

– PAI-1 -675 4G/4G+F13 34 G/T – в 8 раз (ОШ=8,0; 95%ДИ=2,46–25,96);

– PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976 G/G+F13 34 G/G – в 7 раз (ОШ=7,2; 95%ДИ=1,90–27,24);

–F1: FGB -455 G/A+ITGB3 1565 T/C – в 5 раз (ОШ=5,6; 95%ДИ=1,10-28,30).

По данным литературы, носительство полиморфизма гена PAI-1 с генотипом 4G/5G могут быть факторами риска развития сепсиса у детей [254], а дети групп наблюдения имели наличие инфекционного процесса и носительство полиморфизма ингибитора активатора плазминогена с генотипом 4G/5G и 4G/4G, что не исключает роли PAI-1 в данном процессе. Носительство полиморфизма гена PAI-1 с генотипом 4G/4G увеличивает риск развития респираторного дистресс синдрома у новорожденных детей [177], дети с артериальными и венозными тромбозами в исследовании имели респираторный дистресс синдром и развитие дыхательной недостаточности I и III степени, что также может говорить о возможной причинно-следственной связи между

ингибитором активатора плазминогена и развитием дистресс синдрома у новорожденных.

В процессе решения третьей задачи была показана высокая частота встречаемости церебральной ишемии I-III степени, инфекционного процесса у детей артериальными и венозными тромбозами. Значимые различия получены по частоте ВЖК, которые чаще встречались в подгруппе венозных тромбозов ($p=0,042$). При анализе молекулярно-генетического статуса не было установлено различий в носительстве генетических полиморфизмов генов плазменного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемокоагуляции у детей между артериальными и венозными тромбозами. Отмечена лишь тенденция к носительству полиморфизма гена протромбина (фактор II) 20210 с генотипом G/A у детей с артериальными тромбозами ($p \leq 0,068$). Следовательно, в случае развития тромбоза независимо от его вида, должна проводиться молекулярно-генетическая диагностика по всем звеньям гемокоагуляции (плазменное, тромбоцитарное, фибринолитическое) и генов ферментов фолатного цикла.

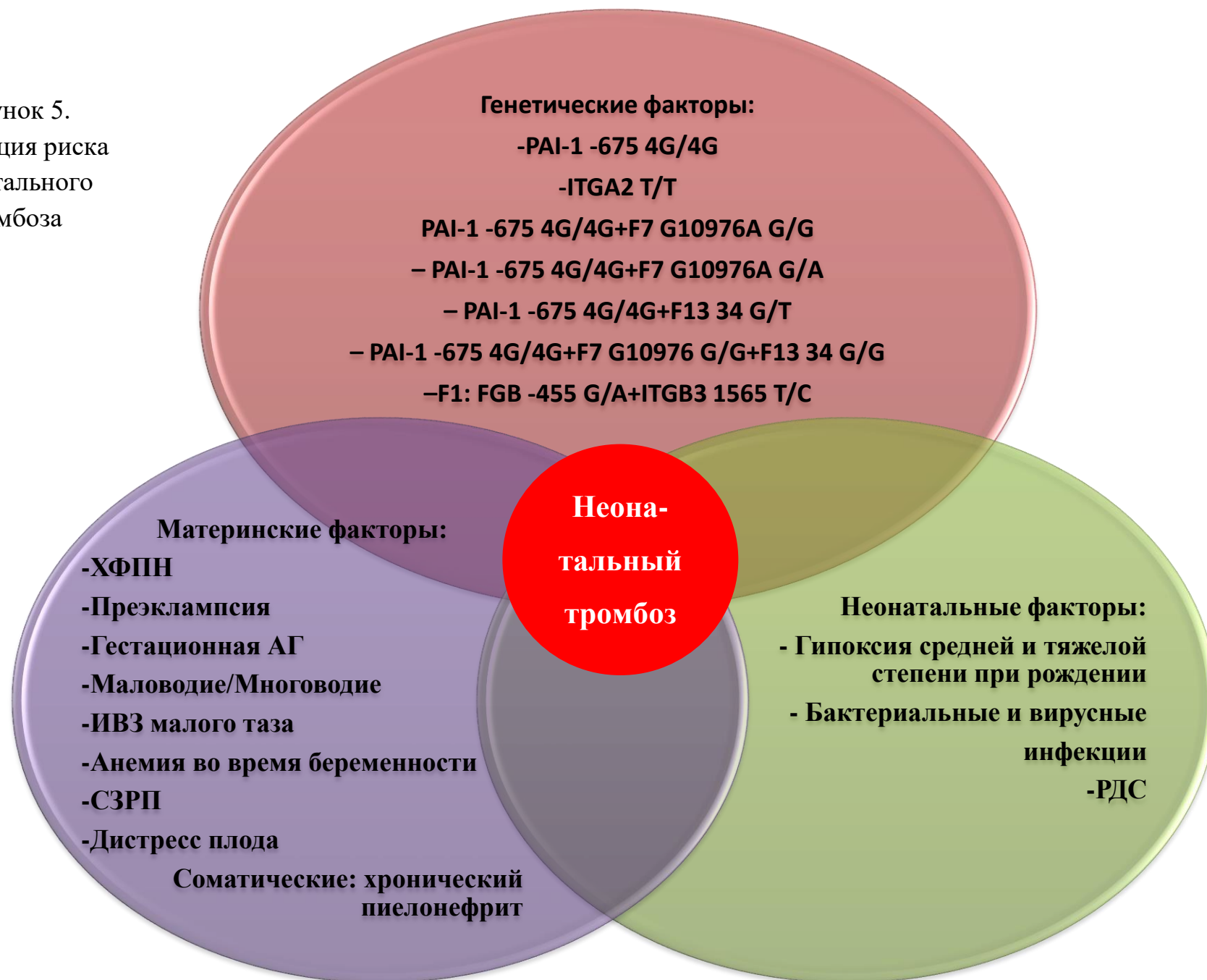
В решении четвертой задачи использовали метод дискриминантного анализа для выявления наиболее информативных признаков: анамнестических, акушерско-гинекологических, клинических показателей развития и генетических признаков, позволяющих прогнозировать формирование артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей. Наиболее информативными из 79 факторов оказались девять признаков: со стороны матери – хроническая фетоплацентарная недостаточность (ДК=-2,088), синдром задержки роста плода (ДК=-6,106), истмико-цервикальная недостаточность (ДК=6,558); со стороны ребенка - мужской пол ребенка (ДК=-1,988), наличие инфекционного фактора в неонатальном периоде (ДК=-3,506) – как внутриутробной инфекции, раннего и позднего неонатального сепсиса, так и других форм инфекционного процесса, дыхательная недостаточность I-III степени в неонатальном периоде (ДК=-2,084), конъюгационная гипербилирубинемия (ДК=2,610), генетические признаки – носительство

полиморфизма гена интегрин альфа – 2 с генотипом Т/Т (ДК=-4,786), носительство полиморфизма ингибитора активатора плазминогена с генотипом 4G/4G (ДК=-3,963). Сформировано решающее правило, позволяющее прогнозировать и предупреждать о возможном развитии тромбоза. Проведенный экспертный анализ работы решающего правила продемонстрировал надежность прогноза развития тромбозов у доношенных новорожденных детей с высокой точностью и специфичностью – 85,7% и 92,9% соответственно.

Разработана угрозомерическая шкала оценки степени риска развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей на основе балльной оценки клиничко-анамнестических и генетических факторов риска. Шкала имеет три градации степени риска развития тромбозов: низкий риск (1-8 баллов), средний риск (9-16 баллов) и высокий риск (17 и более баллов). Данная угрозомерическая шкала позволяет оценить степень риска развития тромбозов в неонатальном периоде и рекомендуется для использования в учреждениях родовспоможения и детских клинических больниц.

Разработанные подходы к прогнозированию развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорождённых с использованием методов математического моделирования способствуют оцениванию истинного состояния пре-перинатального риска тромбозов, формируют настороженность у врачей перинатологов, неонатологов и педиатров и позволяют клиницисту выбрать оптимальную диагностику, профилактику и лечение тромбозов. Совершенствование объективной оценки анте-, перинатальных, неонатальных, генетических факторов в прогнозировании сосудистых событий как мультифакторной патологии позволяет избежать серьезных сосудистых осложнений и перинатальных потерь (рис. 5).

Рисунок 5.
Концепция риска
неонатального
тромбоза



ВЫВОДЫ

1. Установлена роль отягощенного течения беременности и родов у матерей в развитии тромбозов у новорожденных: показано, что анемия, неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания малого таза, ХФПН, преэклампсия, дистресс плода, СЗРП, гестационная артериальная гипертензия, маловодие, родоразрешение путем кесарева сечения повышали риск развития тромбозов на 27,4-63,5% (АР, %=27,4 – 63,5%).

2. У детей с тромбозами в 100% случаев отмечалось отягощенное течение неонатального периода: установлено, что низкая оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах после рождения, респираторный дистресс синдром с развитием дыхательной недостаточности I–III степени, инфекционные заболевания неонатального периода - ранний и поздний неонатальный сепсис, внутриутробные инфекции ассоциировались с риском развития тромбозов (АР, % = 33,5-83,6).

3. Для новорожденных детей была характерна одинаковая частота развития артериальных и венозных тромбозов (48,9% и 51,1% соответственно). Независимо от вида тромбоза преимущественной локализацией являлось поражение сосудов головного мозга: при артериальных - ишемический инсульт – 65,2%; при венозных – синус тромбоз – 45,8%. Выявлена более высокая частота развития ВЖК у детей с венозными тромбозами.

4. Доказана роль генетических факторов: полиморфного аллеля А полиморфизма гена фибриногена FGB-455, полиморфного аллель 4G полиморфизма гена PAI-1 -675; моновариантов полиморфизмов генов PAI-1 -675 с генотипом 4G/4G и полиморфизма гена ITGA2 807 с генотипом T/T, увеличивающих риск развития тромбоза от 22,9-53,1% (АР, %=22,9-53,1%); Установлена тенденция к преобладанию у детей с артериальными тромбозами гетерозиготного носительства G/A полиморфизма гена протромбина (фактора 2).

5. Установлена роль в развитии тромбозов комбинаций полиморфизмов генов PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/G, PAI-1 -675

4G/4G+F13 34 G/G , PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976 G/G+F13 34 G/G, FGB -455 G/A+ITGB3 1565 T/C, увеличивающий риск развития тромбозов от 37,2-100% (AP,%=37,2-100%). Доказана протективная роль в снижении тромбозов комбинаций факторов PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/A и PAI-1 -675 4G/4G+F13 34 G/T.

б. Разработаны угрозометрическая шкала и способ прогнозирования тромбозов, позволяющие с чувствительностью 85,7% и специфичностью 92,9% метода определять степень риска и прогнозировать развитие тромбоза у доношенных новорожденных детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложенный способ оценки риска развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей, основанный на разработанной математической модели прогнозирования с высокой точностью и специфичностью, рекомендуется к внедрению в учреждения практического здравоохранения для использования врачами акушерами-гинекологами, анестезиологами-реаниматологами педиатрического профиля, неонатологами и педиатрами на разных этапах оказания стационарной помощи.

2. Разработанная угрозометрическая шкала позволяет в короткие сроки оценить клиничко-anamнестический риск развития тромбозов и рекомендуется для использования в качестве экспресс-диагностики риска развития тромбозов на этапе до молекулярно-генетического исследования с целью начала своевременной профилактики и лечения тромбозов; при проведении генетического исследования и установления генетических признаков позволяет разрабатывать схемы профилактики и лечения и формировать персонафицированные программы наблюдения детей, угрожаемых по развитию сосудистых событий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальность ранней ультразвуковой диагностики у новорожденных с перинатальными и хирургическими факторами риска развития тромботических осложнений / Н. Я. Морозова, А. А. Буров, Ю. Л. Подуровская [и др.]. – DOI 10.18565/aig.2017.6.111-6 // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 6. – С. 111-117.
2. Антитромботическая терапия у детей / Н. Б. Карахалис, Г. А. Ефимочкин, А. К. Шадрин, С. В. Синьков. – DOI 10.18821/0201-7563-2018-63-1-46-55 // *Анестезиология и реаниматология*. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 46-55.
3. Артерио-венозный тромбоз пуповины с позитивным исходом / А. Е. Волков, А. Н. Рымашевский, В. В. Волошин [и др.]. – DOI 10.20333/25000136-2021-5-107-110 // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2021. – № 5 – С. 107-110.
4. Ассоциация вариантов генов плазменного (FGB -455 G>A (rs1800790), F2 20210 G>A (rs1799963), F5 1691 G>A (rs6025), F7 10976 G>A (rs6046), F13 G>T (rs5985)), тромбоцитарного (ITGA2 807 C>T (rs1126643), ITGB3 1565 T>C (rs5918)), фибринолитического (PAI-1 -675 5G>4G (rs1799889)) звеньев гемостаза с артериальными или венозными тромбозами у новорожденных: исследование «случай-контроль» / О. А. Филиппова, И. В. Вахлова, Н. Н. Кузнецов [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v17i5.2163 // *Педиатрическая фармакология*. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 437-444.
5. Ассоциация полиморфизма генов F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR с нарушениями репродуктивной функции у женщин / А. Н. Киселева, Е. В. Бутина, Г. А. Зайцева [и др.] // *Вятский медицинский вестник*. – 2017. – № 2 (54). – С. 24-29.
6. Байрашевская, А. В. Неонатальные тромбозы: причины, патогенез, особенности терапии / А. В. Байрашевская, О. В. Кытько. – DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-2-21-28 // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2021. – Т. 66, № 2. – С. 21-28.

7. Баранов, Д. А. Клинические и молекулярно-генетические особенности состояния здоровья детей, рожденных от женщин с маркерами наследственно обусловленной тромбофилии : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Баранов Дмитрий Алексеевич. – Екатеринбург, 2014. – 27 с.
8. Влияние носительства протромботических полиморфизмов на риск развития венозного тромбоза у детей / П. А. Жарков, Е. В. Ройтман, П. В. Свиринов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 4. – С. 27-32.
9. Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика / О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов, О. А. Львова [и др.]. – Екатеринбург : ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2013. – 229 с. – ISBN 978-5-89895-628-8.
10. Диагностика и интенсивная терапия тромбоэмболических осложнений / Т. И. Акименко, Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, А. Е. Филимонов. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – 36 с.
11. Здравоохранение в России. 2021 : статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики (Росстат). – Москва, 2021. – 171 с.
12. Ионов, О. В. Неотложные состояния у новорожденных детей / О. В. Ионов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 416 с.
13. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных / Е. М. Кольцова, Е. Н. Балашова, М. А. Пантелеев, А. Н. Баландина. – DOI 10.24287/1726-1708-2018-17-4-100-113 // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 100-113.
14. Львова, О. А. Ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки у детей: клинические и молекулярно-генетические аспекты течения, прогнозирование исходов, тактика динамического наблюдения : специальность 14.01.11 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой

степени доктора медицинских наук / Львова Ольга Александровна. – Екатеринбург, 2017. – 22 с.

15. Нарушения в системе гемостаза как фактор риска при острых нарушениях мозгового кровообращения у детей / Ф. В. Н. М. Р. Анмут, Т. В. Белоусова, В. А. Плюшкин [и др.]. – DOI 10.24412/2686-7338-2022-2-4-10 // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2022. – № 2 (89). – С. 4-10.

16. Нарушения гемостаза у новорожденных, которым требуется проведение раннего хирургического вмешательства: актуальные вопросы и нерешенные проблемы / Н. Я. Морозова, М. А. Виноградова, В. В. Зубков [и др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2016. – № 4 (14). – С. 30-38.

17. Плаксина, А. Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Плаксина Анна Николаевна. – Екатеринбург, 2011. – 174 с.

18. Показатели системы гемостаза, полиморфизм генов у детей с тромботическими событиями в клинике педиатрии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» / Т. В. Белоусова, А. А. Леонова, В. А. Плюшкин, И. Г. Гринберг. – DOI 10.15372/SSMJ20200118 // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2020. – Т. 40, № 1. – С. 131-137.

19. Практические аспекты ведения новорожденных с венозными тромбозами / И. Г. Михеева, Л. Е. Ларина, С. Ю. Дубенок [и др.]. – DOI 10.33029/2308-2402-2022-10-2-21-28 // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2022. – Т. 10, № 2 (36). – С. 21-28.

20. Протокол ведения всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбозэмболических осложнений в онтогенезе» / А. П. Момот, Е. В. Ройтман, В. А. Елыкомов [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2010. – № 3 (43). – С. 30-78.

21. Скрининг факторов тромбогенного риска у детей Алтайского края / В. С. Пономарев, Е. В. Скударнов, Л. А. Строзенко [и др.]. – DOI 10.46563/1560-9561-2023-26-1-61-66 // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 61-66.
22. Строзенко, Л. А. Первичная тромбопрофилактика у подростков на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска : специальность 14.01.08 «Педиатрия», 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Строзенко Людмила Анатольевна; Алтайский государственный медицинский университет. – Москва, 2014. – 47 с.
23. Тромбоз церебральных венозных синусов у новорожденных (обзор литературы) / Е. Н. Балашова, М. А. Виноградова, Л. В. Ушакова [и др.]. – DOI 10.20953/1726-1708-2016-2-14-19 // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 14-19.
24. Тромбозы глубоких вен у детей с гематологическими заболеваниями / П. А. Жарков, Д. С. Морозова, Д. А. Гобадзе [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6, № S1. – С. 53-54.
25. Тромбозы у новорожденных: патогенез, диагностика, лечение / Н. Н. Володин, Е. В. Ройтман, А. Г. Румянцев, М. М. Шнейдер // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 34-43.
26. Тромболитическая терапия у новорожденного с массивным артериовенозным тромбозом. Опыт Морозовской детской городской клинической больницы / Д. В. Аксенов, К. П. Чусов, М. Г. Рябкова [и др.]. – DOI 10.24411/2308-2402-2019-12005 // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2 (24). – С. 59-67.
27. Тромбоэмболия легочной артерии в практике педиатра на примере клинического случая / Т. В. Белоусова, С. А. Лоскутова, А. О. Затолокина, В. А. Плюшкин. – DOI 10.26442/26586630.2022.3.201811 // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – № 3. – С. 239-243.

28. Факторы риска и принципы профилактики неонатальных тромбозов / А. В. Воробьев, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева [и др.]. – DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.233 // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 390-403.
29. Факторы риска развития синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных / Ю. С. Александрович, В. И. Орел, Б. К. Нурмагамбетова [и др.] // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. – № 3-4. – С. 13-16.
30. Черкасова, С. В. Гемостаз новорожденных / С. В. Черкасова // Практика педиатра. – 2020. – № 1. – С. 49-52.
31. Шабалов, Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного / Н. П. Шабалов, Д. О. Иванов, Н. Н. Шабалова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2000. – Т. 79, № 3. – С. 22.
32. A case of neonatal arterial thrombosis mimicking interrupted aortic arch / Н. А. Gürsu, В. Varan, А. Oktay, М. Özkan. – DOI 10.5152/tpa.2015.869 // Turk Pediatri Ars. – 2015. – Vol. 50, № 2. – P. 118-122.
33. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry / S. Kuhle, P. Massicotte, A. Chan, L. Mitchell. – DOI 10.1160/TH04-02-0131 // Thromb Haemost. – 2004. – Vol. 92. – P. 729-733.
34. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / S. R. Poort, F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma, R. M. Bertina // Blood. – 1996. – Vol. 88. – P. 3698-3703.
35. A multi-institutional registry of pediatric hospital-acquired thrombosis cases: The Children's Hospital-Acquired Thrombosis (CHAT) project / J. Jaffray, A. Mahajerin, G. Young [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2017.11.019 // Thromb Res. – 2018. – Vol. 161. – P. 67-72.
36. A New Risk Assessment Model for Hospital-Acquired Venous Thromboembolism in Critically Ill Children: A Report From the Children's Hospital-Acquired Thrombosis Consortium / J. Jaffray, A. Mahajerin, B. Branchford [et al.]. –

DOI 10.1097/PCC.0000000000002826 // *Pediatr Crit Care Med.* – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. e1-e9.

37. A polymorphism (-455G>A) in the β -fibrinogen gene is associated with an increased risk of cerebral infarction in the Chinese population: A meta-analysis. / S. Y. Cheng, Y. D. Zhao, J. W. Zeng [et al.]. – DOI 10.1177/1470320314549222 // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 399-408.

38. A review of umbilical venous catheter-related complications at a tertiary neonatal unit in Singapore / S. S. M. Goh, S. Y. Kan, S. Bharadwaj, W. B. Poon. – DOI 10.11622/smedj.2019140 // *Singapore Med J.* – 2021. – Vol. 62, № 1. – P. 29-33.

39. A Study on Hereditary Thrombophilia and Stroke in a Cohort from Sri Lanka / H. A. Kalpage, D. S. Sumathipala, H. W. Goonasekara, V. H. Dissanayake. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.08.042 // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2016. – Vol. 25, № 1. – P. 102-109.

40. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full-term neonates / T. Strauss, N. Elisha, B. Ravid [et al.]. – DOI 10.1016/j.bcmed.2016.12.013 // *Blood Cell Mol. Dis.* – 2017. – Vol. 67. – P. 14–17.

41. Adjei G. Neonatal mortality clustering in the central districts of Ghana. / G. Adjei, E. K. M. Darteh, D. T. Doku. – DOI 10.1371/journal.pone.0253573 // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 6. – e0253573.

42. Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism / M. Ichiyama, S. Ohga, M. Ochiai [et al.]. – DOI 10.1038/pr.2015.180 // *Pediatr Res.* – 2016. – Vol. 79, № 1-1. – P. 81-86.

43. Aluloska N. Non Catether Induced Renal and Inferior Vena Cava Thrombosis in a Neonate: A Case Report / N. Aluloska, S. Janchevska, V. Tasic. – DOI 10.3889/oamjms.2018.306 // *Open Access Maced J Med Sci.* – 2018. – Vol. 6, № 9. – P. 1678-1681.

44. Anderson B. J. Caval thrombolysis in neonates using low doses of recombinant human tissue-type plasminogen activator / B. J. Anderson, S. R. Keeley,

N. D. Johnson. – DOI 10.1177/0310057X9101900104 // *Anaesth Intensive Care*. – 1991. – Vol. 19. – P. 22-27.

45. Andres O. Platelets in neonates: central mediators in haemostasis, antimicrobial defence and inflammation / O. Andres, H. Schulze, C. P. Speer. – DOI 10.1160/TH14-05-0476 // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 113, № 1. – P. 3-12.

46. Andrew M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant / M. Andrew, B. Paes, M. Johnston. – DOI 10.1097/00043426-199021000-00019 // *Am J Pediatr Hematol Oncol.* – 1990. – Vol. 12. – P. 95-104.

47. Arterial thrombosis in a newborn with homozygous plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G polymorphism / L. M. Sánchez, B. S. Snarr, H. Soni [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.29586 // *Pediatr Blood Cancer.* – 2022. – Vol. 69, № 8. – P. e29586.

48. Association between hypoxia and perinatal arterial ischemic stroke: a meta-analysis / L. Luo, D. Chen, Y. Qu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0090106 // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e90106.

49. Association between polymorphisms in the coagulation factor VII gene and coronary heart disease risk in different ethnicities: a meta-analysis / X. Mo, Y. Hao, X. Yang [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2350-12-107 // *BMC Med Genet.* – 2011. – Vol. 12. – P. 107.

50. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population / R. Bigdeli, M. R. Younesi, E. Panahnejad [et al.]. – DOI 10.1080/19396368.2018.1456576 // *Syst Biol Reprod Med.* – 2018. – Vol. 64, № 4. – P. 274-282.

51. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters / C. D. Thornburg, P. B. Smith, M. L. Smithwick [et al.]. – DOI: 10.1016/j.thromres.2007.10.001 // *Thromb Res.* – 2008. – Vol. 122, № 6. – P. 782-785.

52. Association of -675 4G/5G PAI-1 and -2518A/G MCP-1 genetic polymorphisms with polycystic ovary syndrome in Kashmiri women: A case control study / S. D. Yousuf, M. A. Ganie, S. Mudassar [et al.]. – DOI

10.4103/jfmpc.jfmpc_1916_21 // J Family Med Prim Care. – 2022. – Vol. 11, № 8. – P. 4743-4752.

53. Association of factor V gene polymorphism with arteriovenous graft failure / M. Allon, L. Zhang, I. D. Maya [et al.]. – DOI 10.1053/j.ajkd.2011.11.036 // Am J Kidney Dis. – 2012. – Vol. 59. – P. 682-688.

54. Association of PAI-1 4G/5G and ACE I/D Polymorphisms with Susceptibility to Pediatric Sepsis: Evidence from a Meta-Analysis / M. H. Jarahzadeh, M. Jafari, N. Seifi-Shalamzari [et al.]. – DOI 10.1080/15513815.2020.1775736 // Fetal Pediatr Pathol. – 2022. – Vol. 41, № 2. – P. 242-258.

55. Association of Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) 4G/5G Polymorphism and Susceptibility to SLE in Egyptian Children and Adolescents: A Multicenter Study / A. A. Yousef, F. Y. Mohamed, N. F. Boraey. – DOI 10.2147/JIR.S277373 // J Inflamm Res. – 2020. – Vol. 13. – P. 1103-1111.

56. Association of polymorphisms in genes encoding prothrombotic and cardiovascular risk factors with disease severity in COVID-19 patients: A pilot study / I. Lapić, M. Radić Antolic, I. Horvat. – DOI 10.1002/jmv.27774 // J Med Virol. – 2022. – Vol. 94, № 8. – P. 3669-3675.

57. Association of the F13A1 Val34Leu polymorphism and recurrent pregnancy loss: A meta-analysis / H. J. Jae, K. Jae-Hoon, G. S. Gwan, J. C. Sung. – DOI 10.1016/j.ejogrb.2017.06.032 // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2017. – Vol. 215. – P. 234-240.

58. Association of the integrin gene polymorphisms with ischemic stroke and plasma lipid levels / Y. S. Wei, Y. Lan, Y. G. Liu [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2009.02.021 // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 2009. – Vol. 26, № 2. – P. 211-215.

59. Associations between inherited thrombophilias, gestational age, and cerebral palsy / C. S. Gibson, A. H. MacLennan, W. M. Hague [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajog.2005.02.107 // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2005. – Vol. 193, № 4. – P. 1437.e1-1437.e12.

60. Associations of recurrent miscarriages with chromosomal abnormalities, thrombophilia allelic polymorphisms and/or consanguinity in Saudi Arabia / R. F. Turki, M. Assidi, H. A. Banni [et al.]. – DOI 10.1186/s12881-016-0331-1 // BMC Med Genet. – 2016. – Vol. 17, Suppl 1. – P. 69.
61. Bacciedoni V. Thrombosis in newborn infants / V. Bacciedoni, M. Attie, H. Donato. – DOI 10.5546/aap.2016.eng.159 // Arch Argent Pediatr. – 2016. – Vol. 114, № 2. – P. 159-166.
62. Bates S. M. Coagulation assays / S. M. Bates, J. I. Weitz. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.478222 // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. e53-60.
63. Bernardi F. Biochemical, molecular and clinical aspects of coagulation factor VII and its role in hemostasis and thrombosis / F. Bernardi, G. Mariani. – DOI 10.3324/haematol.2020.248542 // Haematologica. – 2021. – Vol. 106, № 2. – P. 351-362.
64. beta-Fibrinogen Gene -455 G/A Polymorphism in Korean Ischemic Stroke Patients / S. H. Lee, M. K. Kim, M. S. Park [et al.]. – DOI 10.3988/jcn.2008.4.1.17 // J Clin Neurol. – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 17-22.
65. Beye A. Clinical significance of factor V Leiden and prothrombin G20210A-mutations in cerebral venous thrombosis – comparison with arterial ischemic stroke / A. Beye, G. Pindur. – DOI 10.3233/CH-179207 // Clin Hemorheol Microcirc. – 2017. – Vol. 67, № 3-4. – P. 261-266.
66. Biss T. T. Venous Thromboembolism in Children: Is It Preventable? / T. T. Biss. – DOI 10.1055/s-0036-1581100 // Semin Thromb Hemost. – 2016. – Vol. 42, № 6. – P. 603-611.
67. Case report of a central venous access device-associated thrombosis with aortic embolism in a preterm infant / M. Biermayr, B. Brunner, K. Maurer [et al.]. – DOI 10.1186/s12887-016-0691-x // BMC Pediatr. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 154.
68. Case Study of Pediatric Cerebral Sinus Venous Thrombosis Center of a Low Middle-Income Country / B. Moiz, R. D. Ukrani, A. Arif [et al.]. – DOI

10.1177/10760296211022847 // Clin Appl Thromb Hemost. – 2021. – Vol. 27. – P. 10760296211022847.

69. Catheter-directed thrombolysis of inferior vena cava thrombosis in a 13-day-old neonate and review of literature / J. U. Khan, C. M. Takemoto, J. F. Casella [et al.]. – DOI 10.1007/s00270-007-9229-9 // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2008. – Vol. 31, Suppl 2. – P. 153-160.

70. Catheter-related deep vein thrombosis in newborn infants / M. C. Rubio Longo, P. M. De Lucca, G. Goldsmit [et al.]. – DOI 10.5546/aap.2021.eng.32 // Arch Argent Pediatr. – 2021. – Vol. 119, № 1. – P. 32-38.

71. Catheter-related venous thrombosis in NICU: A case-control retrospective study / K. Chojnacka, Z. Krasiński, K. Wróblewska-Seniuk, J. Mazela. – DOI 10.1177/1129729820983203 // J Vasc Access. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 88-93.

72. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian registry of venous thromboembolic complications / M. P. Massicotte, D. Dix, P. Monagle [et al.]. – DOI 10.1016/s0022-3476(98)70149-0 // J Pediatr. – 1998. – Vol. 133, № 6. – P. 770-776.

73. Central Venous Catheter-Related Deep Vein Thrombosis in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit / E. H. Steen, J. J. Lasa, T. C. Nguyen [et al.]. – DOI 10.1016/j.jss.2019.03.052 // J Surg Res. – 2019. – Vol. 241. -P. 149-159.

74. Cerebral sinovenous thrombosis (CSVST) in a neonate with different manifestations / S. Shoar, N. Shoar, N. Rezaei [et al.] // Acta Med Iran. – 2012. – Vol. 50, № 6. – P. 444-446.

75. Cerebral sinovenous thrombosis in children / G. deVeber, M. Andrew, C. Adams [et al.]. – DOI 10.1056/NEJM200108093450604 // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 417-423.

76. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Preterm Infants / R. Christensen, P. Krishnan, G. deVeber [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.121.037621 // Stroke. – 2022. – Vol. 53, № 7. – P. 2241-2248.

77. Chalmers E. A. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children / E. A. Chalmers. – DOI 10.1016/j.thromres.2005.01.010 // *Thromb Res.* – 2006. – Vol. 118, № 1. – P. 3-12.
78. Chalmers E. A. Heritable thrombophilia and childhood thrombosis / E. A. Chalmers. – DOI 10.1054/blre.2001.0166 // *Blood Reviews.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 181-189.
79. Chen L. The association between PAI-1 -675 4G/5G polymorphism and type 2 diabetes mellitus / L. Chen, S. Y. Li, M. Liu. – DOI 10.14715/cmb/2017.63.7.11 // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* – 2017. – Vol. 63, № 7. – P. 66-68.
80. Childhood outcomes of neonates diagnosed with portal vein thrombosis / I. Morag, P. S. Shah, M. Epelman [et al.]. – DOI 10.1111/j.1440-1754.2010.01987.x // *J Paediatr Child Health.* – 2011. – Vol. 47, № 6. – P. 356-360.
81. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age / A. P. Momot, M. G. Nikolaeva, N. N. Yasafova [et al.]. – DOI 10.2147/JBM.S212759 // *J Blood Med.* – 2019. – Vol. 10. – P. 255-263.
82. Clinically symptomatic central venous catheter-related deep venous thrombosis in newborns / M. Salonvaara, P. Riikonen, R. Kekomäki, K. Heinonen. – DOI 10.1080/08035259950169305 // *Acta Paediatr.* – 1999. – Vol. 88, № 6. – P. 642-646.
83. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age / T. Strauss, Y. Levy-Shraga, B. Ravid [et al.]. – DOI 10.1160/TH09-05-0282 // *Thrombosis Haemost.* – 2010. – Vol. 103, № 2. – P. 344–350.
84. Coagulation factor V G1691A, factor II G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutations do not play a major role in symptomatic neonatal arterial ischaemic stroke / J. Arnaez, G. Arca, A. Martín-Ancel, A. Garcia-Alix. – DOI 10.1111/bjh.14308 // *Br J Haematol.* – 2018. – Vol. 180, № 2. – P. 290-292.
85. Coagulation factor V gene 1691G>A polymorphism as an indicator for risk and prognosis of lower extremity deep venous thrombosis in Chinese Han

population / C.-L. Zhang, Z.-M. Li, Z.-H. Song, T. Song. – DOI 10.1097/MD.00000000000010885 // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 22. – P. e10885.

86. Coagulation factor V(A2440G) causes east Texas bleeding disorder via TFPIalpha / L. M. Vincent, S. Tran, R. Livaja [et al.]. – DOI 10.1172/JCI69091 // *J Clin Invest*. – 2013. – Vol. 123, № 9. – P. 3777-3787.

87. Combined Anticoagulant Therapy for Prevention of Preeclampsia and Small for Gestational Age Neonates: A Systematic Review and Meta-analysis / C. G. Kontovazainitis, D. Gialamprinou, G. N. Katsaras [et al.]. – DOI 10.1055/a-1785-9032 // *Am J Perinatol*. – 2022. – Vol. 22. – Online ahead of print.

88. Combined presence of coagulation factor XIII V34L and plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G gene polymorphisms significantly contribute to recurrent pregnancy loss in Serbian population / I. Joksic, Z. Mikovic, D. Filimonovic [et al.]. – DOI 10.2478/jomb-2019-0028 // *J Med Biochem*. – 2020. – Vol. 29, № 2. – P. 199-207.

89. Comparison between thrombophilic gene polymorphisms among high risk patients / M. Levkova, M. Hachmeriyan, M. Stoyanova [et al.]. – DOI 10.2478/rjim-2019-0021 // *Rom J Intern Med*. – 2020. – Vol. 58, № 1. – P. 20-26.

90. Current understanding in diagnosis and management of factor XIII deficiency / M. Naderi, A. Dorgalaleh, S. Tabibian [et al.] // *Iran J Pediatr Hematol Oncol*. – 2013. – Vol. 3, № 4. – P. 164-172.

91. deVeber G. Canadian pediatric ischemic stroke register: analysis of children with arterial ischemic stroke / G. deVeber ; The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group // *Ann Neurol*. – 2000. – Vol. 48. – P. 526.

92. Development of a risk assessment scale and test of its validity and reliability for venous thromboembolism in adult burn patients / M. Huang, H. Q. Huang, A. B. Xiong [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.cn501120-20210322-00098 // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. – 2022. – Vol. 38, № 8. – P. 778-787.

93. Development of a risk assessment scale for perinatal venous thromboembolism in Chinese women using a Delphi-AHP approach / M. Zhang, M.

Liu, D. Wang [et al.]. – DOI 10.1186/s12884-022-04700-4 // BMC Pregnancy Childbirth. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 426.

94. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant / M. Andrew, B. Paes, R. Milner [et al.] // Blood. – 1988. – Vol. 72. – P. 1651-1657.

95. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories / P. Monagle, C. Barnes, V. Ignjatovic [et al.]. – DOI 10.1160/TH05-01-0047 // Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 95. – P. 362-372.

96. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults / V. Ignjatovic, L. Pelkmans, H. Kelchtermans [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2015.10.034 // Thromb Res. – 2015. – Vol. 136, № 6. – P. 1303-1309.

97. Dual mutation (MTHFR A1298C with PAI (4G) mutation) manifesting with bilateral lower limb gangrene in a neonate / A. Kumar, S. Ramachandran, P. Swain, V. Negi. – DOI 10.1136/bcr-2020-237340 // BMJ Case Rep. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 1232-1237.

98. Dual mutation (MTHFR A1298C with PAI (4G) mutation) manifesting with bilateral lower limb gangrene in a neonate / A. Kumar, S. Ramachandran, P. Swain, V. Negi. – DOI 10.1136/bcr-2020-237340 // BMJ Case Rep. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. e237340.

99. Effects of coagulation factor XIII (Val34Leu) polymorphism on recurrent pregnancy loss in Iranian Azeri women / I. Alireza, H. A. Saba, T. Nazila [et al.]. – DOI 10.1515/labmed-2017-0012 // Journal of Laboratory Medicine. – 2017. – Vol. 41, № 2. – P. 1515-1521.

100. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry / G. A. deVeber, A. Kirton, F. A. Booth [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016 // Pediatr Neurol. – 2017. – Vol. 69. – P. 58-70.

101. Epidemiology of thrombosis in Canadian neonatal intensive care units / W. El-Naggar, E. W. Yoon, D. McMillan [et al.]. – DOI 10.1038/s41372-020-0678-1 // *J Perinatol.* – 2020. – Vol. 40. – P. 1083–1090.
102. Epidemiology of venous thromboembolic events // Andrew M. Thromboembolic Complication during Infancy and Childhood / M. Andrew, P. Monagle, L. Bgrooker. – Hamilton, Ontario : B. C. Decker Inc., 2000. – P. 125.
103. Epidemiology, Clinical Presentation, and Prognosis of Posterior Circulation Ischemic Stroke in Children / S. Carey, J. Wrogemann, F. A. Booth, M. F. Rafay. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2017.05.007 / *Pediatr Neurol.* – 2017. – Vol. 74. – P. 41-50.
104. Epidemiology, Diagnosis and Management of Neonatal Thrombosis / M. Shaik, D. Patel, B. Mihir [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2019-129914 // *Blood.* – 2019. – Vol. 134, Suppl 1. – P. 3656.
105. Epidemiology, diagnosis and management of neonatal thrombosis: a single-center cohort study / B. Paes, A. K. C. Chan, M. Shaik [et al.]. – DOI 10.1097/MBC.0000000000001110 // *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* – 2022. – Vol. 33, № 2. – P. 83-89.
106. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation / C. Kannemeier, A. Shibamiya, F. Nakazawa [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0608647104 // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2007. – Vol. 104. – P. 6388-6393.
107. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women / F. R. Rosendaal, D. S. Siscovick, S. M. Schwartz [et al.] // *Blood.* – 1997. – Vol. 89. – P. 2817-2821.
108. Factor V Leiden G1691A and Prothrombin Gene G20210A Mutations on Pregnancy Outcome / J Padda, K Khalid, A Mohan [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.17185 // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. e17185.
109. Factor V Leiden G1691A, Prothrombin G20210A, and MTHFR C677T and A1298C Mutations in Patients with Sickle Cell Disease in Tunisia / R. Belhaj

Nefissi, R. Doggui, F. Ouali [et al.]. – DOI 10.1080/03630269.2018.1451340 // Hemoglobin. – 2018. – Vol. 42, № 2. – P. 96-102.

110. Factor XIII polymorphism and risk of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in a south Indian population / A. Suvatha, M. K. Sibin, D. I. Bhat [et al.]. – DOI 10.1186/s12881-018-0674-x // BMC Med Genet. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 159.

111. Fajar J. K. The β fibrinogen gene G-455A polymorphism in Asian subjects with coronary heart disease: A meta analysis / J. K. Fajar. – DOI 10.1016/j.ejmhg.2016.06.002 // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 19-28.

112. Fetal thrombotic vasculopathy and perinatal thrombosis: should all placentas be examined? / F. Magnetti, R. Bagna, G. Botta [et al.]. – DOI 10.1055/s-0033-1357267 // Am J Perinatol. – 2014. – Vol. 31, № 8. – P. 695-700.

113. Fibrinogen -455G/A promoter polymorphism in acute ST elevation myocardial infarction in Egyptian patients / N. I. Sewelama, A. A. Ahmedb, H. A. Alwakeela, M. Y. Khaledb. // Egyptian J Haematol. – 2014. – Vol. 39. – P. 98–102.

114. Floyd C. N. The PLA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis / C. N. Floyd, B. H. Ellis, A. Ferro. – DOI 10.1371/journal.pone.0100239 // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 7. – e100239.

115. Furie B. Mechanisms of thrombus formation / B. Furie, B. C. Furie. – DOI 10.1056/NEJMra0801082 // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 938–949.

116. Genetic factors associated with the predisposition to late onset Alzheimer's disease / A. Durmaz, E. Kumral, B. Durmaz [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2019.05.030 // Gene. – 2019. – Vol. 30. – P. 212-215.

117. Genetic risk factors for venous thrombosis in the elderly in a case-control study / A. Karasu, M. J. Engbers, M. Cushman [et al.]. – DOI 10.1111/jth.13409 // J Thromb Haemost. – 2016. – Vol. 14, № 9. – P. 1759-1764.

118. Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism / B. Zöller, P. J. Svensson, B. Dahlbäck. – DOI 10.1080/17474086.2020.1804354 // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – Vol. 906. – P. 253-272.
119. Genetic variation in the coagulation factor V gene and risk of femoral head osteonecrosis / T. H. Kim, S. H. Baek, J. O. Lim [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2015.4000 // *Mol Med Rep.* – 2015. – Vol. 12. – P. 4434-4440.
120. Greenway A. Neonatal thrombosis and its treatment / A. Greenway, M. P. Massicotte, P. Monagle. – DOI 10.1016/S0268-960X(03)00042-0 // *Blood Rev.* – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 75-84.
121. Guenthard J. Neonatal aortic thrombosis mimicking coarctation of the aorta / J. Guenthard, F. Wyler, P. W. Nars // *Eur J Pediatr.* – 1995. – Vol. 154, № 2. – P. 163-164.
122. Haley K. M. Neonatal Venous Thromboembolism / K. M. Haley. – DOI 10.3389/fped.2017.00136 // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol. 5. – P. 136-142.
123. Hematopoietic cell-derived microparticle tissue factor contributes to fibrin formation during thrombus propagation / J. Chou, N. Mackman, G. Merrill-Skoloff [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2004-03-0935 // *Blood.* – 2004. – Vol. 104. – P. 3190-3197.
124. Hepatic Complications of Umbilical Venous Catheters in the Neonatal Period: The Ultrasound Spectrum / B. E. Derinkuyu, O. L. Boyunaga, C. Damar [et al.]. – DOI 10.1002/jum.14443 // *J Ultrasound Med.* – 2018. – Vol. 37, № 6. – P. 1335-1344.
125. Impact of Prothrombotic Risk Factors in a Cohort of Egyptian Hemophilia A Patients / M. S. El-Din Hamdy, A. S. Nasr, M. M. Makhlof [et al.]. – DOI 10.1007/s40291-015-0185-9 // *Mol Diagn Ther.* – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 151-159.
126. Incidence and risk factors of superficial and deep vein thrombosis associated with peripherally inserted central catheters in children / J. J. Menéndez, C. Verdú, B. Calderón [et al.]. – DOI 10.1111/jth.13478 // *J Thromb Haemost.* – 2016. – Vol. 14, № 11. – P. 2158-2168.
127. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Neonatal Renal Vein Thrombosis in Ontario: Population-Based Cohort Study / A. C. Ouellette,

E. K. Darling, B. Sivapathasundaram [et al.]. – DOI 10.34067/KID.0000912019 // *Kidney360*. – 2020. – Vol. 1, № 7. – P. 640-647.

128. Incidences, risk factors and outcomes of neonatal thromboembolism / N. Sirachainan, A. Limrungsikul, A. Chuansumrit [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2017.1285892 // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 347-351.

129. Infant, obstetrical and maternal characteristics associated with thromboembolism in infancy: a nationwide population-based case-control study / R. Tuckuviene, A. L. Christensen, J. Helgested [et al.]. – DOI 10.1136/archdischild-2011-300665 // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2012. – Vol. 97, № 6. – P. 417-422.

130. Influence of proband's characteristics on the risk for venous thromboembolism in relatives with factor V Leiden or prothrombin G20210A polymorphisms / P. Bucciarelli, V. De Stefano, S. M. Passamonti [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2013-05-503649 // *Blood*. – 2013. – Vol. 122. – P. 2555-2561.

131. Insights into neonatal thrombosis / G. Kenet, O. Cohen, T. Bajorat, U. Nowak-Gottl. – DOI 10.1016/S0049-3848(19)30364-0 // *Thromb Res*. – 2019. – Vol. 181, Suppl 1. – P. 33-36.

132. Integrin beta3 Leu33Pro polymorphism and risk of hip fracture: 25 years follow-up of 9233 adults from the general population / C. L. Tofteng, P. Bach-Mortensen, S. E. Bojesen [et al.]. – DOI 10.1097/01.fpc.0000236327.80809.f8 // *Pharmacogenet Genomics*. – 2007. – Vol. 17, № 1. – P. 85-91.

133. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A / C. J. Doggen, V. M. Cats, R. M. Bertina, F. R. Rosendaal. – DOI 10.1161/01.cir.97.11.1037 // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1037-1041.

134. International pediatric thrombosis network to advance pediatric thrombosis research: Communication from the ISTH SSC subcommittee on pediatric and neonatal thrombosis and hemostasis / C. H. van Ommen, M. Albisetti, M. Bhatt [et al.]. – DOI 10.1111/jth.15260 // *J Thromb Haemost*. – 2021. – Vol. 19, № 4. – P. 1123-1129.

135. Ismail A. A. The Plasminogen-Activator Plasmin System in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis / A. A. Ismail, B. T. Shaker, K. Bajou. – DOI 10.3390/ijms23010337 // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 337.
136. Itgb3-integrin-deficient mice may not be a sufficient model for patients with Glanzmann thrombasthenia / D. Li, J. Peng, T. Li [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2021.12088 // *Mol Med Rep.* – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 449.
137. Kim S. J. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized children and adolescents: a systematic review and pooled analysis / S. J. Kim, S. Sabharwal. – DOI 10.1097/BPB.000000000000053 // *J Pediatr Orthop B.* – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. 389-393.
138. Kohler H.-P. Role of blood coagulation factor XIII in vascular diseases / H.-P. Kohler. – DOI 10.4414/smw.2001.09648 // *Swiss Med Wkly.* – 2001. – Vol. 131. – P. 31-34.
139. Komáromi I. Factor XIII: novel structural and functional aspects / I. Komáromi, Z. Bagoly, L. Muszbek. – DOI 10.1111/j.1538-7836.2010.04070.x // *J Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 9-20.
140. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis / A. E. Tsantes, G. K. Nikolopoulos, P. G. Bagos [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2006.06.047 // *Int J Cardiol.* – 2007. – Vol. 118, № 2. – P. 189-196.
141. Latent class analysis of placental histopathology: a novel approach to classifying early and late preterm births / A. J. Layden, M. Bertolet, W. T. Parks [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajog.2022.03.012 // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 227, № 2. – P. 291-292.
142. Lehman L. L. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome / L. L. Lehman, M. J. Rivkin. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.031 // *Pediatr. Neurol.* – 2014. – Vol. 51. – P. 760–768.

143. Mahajerin A. Epidemiology and Risk Assessment of Pediatric Venous Thromboembolism / A. Mahajerin, S. E. Croteau. – DOI 10.3389/fped.2017.00068 // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol. 5. – P. 68.
144. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors / P. Saracco, E. Parodi, C. Fabris [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2008.12.002 // *Thromb Res.* – 2009. – Vol. 123, № 6. – P. 805-809.
145. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association / D. M. Ferriero, H. J. Fullerton, T. J. Bernard [et al.]. – DOI 10.1161/STR.000000000000183 // *Stroke.* – 2019. – Vol. 50, № 3. – P. e51-e96.
146. Management of symptomatic neonatal aortic thrombosis: When is surgery indicated? / B. V. Dieffenbach, B. D. Nath, E. T. Tracy, H. B. Kim // *J Pediatr Surg Case Rep.* – 2019. – Vol. 47. – P. 1-4.
147. Mann K. G. The biochemistry of coagulation / K. G. Mann // *Clin Lab Med.* – 1984. – Vol. 4. – P. 207-220.
148. Mannucci P. M. Classic thrombophilic gene variants / P. M. Mannucci, M. Franchini. – DOI 10.1160/TH15-02-0141 // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 114, № 5. – P. 885-889.
149. Marquez A. Prediction of catheter-associated thrombosis in critically ill children / A. Marquez, V. Shabanova, E. V. S. Faustino. – DOI 10.1097/PCC.0000000000000958 // *Pediatr Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 17, № 11. – P. 521-528.
150. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes: a nationwide study / P. G. Ovesen, D. M. Jensen, P. Damm [et al.]. – DOI 10.3109/14767058.2014.966677 // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28, № 14. – P. 1720-1724.
151. Monagle P. Slow progress. How do we shift the paradigm of thinking in pediatric thrombosis and anticoagulation? / P. Monagle. – DOI 10.1016/j.thromres.2018.07.016 // *Thromb Res.* – 2019. – Vol. 173. – P. 186-190.

152. Monroe D. M. What does it take to make the perfect clot? / D. M. Monroe, M. Hoffman // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 41–48.
153. MTHFR Gene Polymorphisms and Cardiovascular Risk Factors, Clinical-Imagistic Features and Outcome in Cerebral Venous Sinus Thrombosis / A. E. Gogu, D. C. Jianu, V. Dumitrascu [et al.]. – DOI 10.3390/brainsci11010023 // *Brain Sci.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 23-28.
154. MTHFR gene polymorphisms prevalence and cardiovascular risk factors involved in cardioembolic stroke type and severity / D. S. Chita, A. Tudor, R. Christodorescu [et al.]. – DOI 10.3390/brainsci10080476 // *Brain Sci.* – 2020. – Vol. 10. – P. 476.
155. Napolitano M. Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors / M. Napolitano, G. Mariani, M. Lapecorella. – DOI 10.1186/1750-1172-5-21 // *Orphanet J Rare Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 1172-1175.
156. Neonatal Arterial Ischemic Stroke: Risk Related to Family History, Maternal Diseases, and Genetic Thrombophilia / J. Arnaez, G. Arca, A. Martín-Ancel [et al.]. – DOI 10.1177/1076029617736383 // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 79-84.
157. Neonatal Arterial Ischemic Stroke: Risk Related to Family History, Maternal Diseases, and Genetic Thrombophilia / J. Arnaez, G. Arca, A. Martín-Ancel [et al.]. – DOI 10.1177/1076029617736383 // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 79-84.
158. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome / C. K. Park, B. A. Paes, K. Nagel [et al.]. – DOI 10.1097/MBC.0b013e328364f9b0 // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2014. – Vol. 25, № 2. – P. 97-106.
159. NEONatal Central-venous Line Observational study on Thrombosis (NEOCLOT): evaluation of a national guideline on management of neonatal catheter-related thrombosis / J. S. Sol, M. Loo, M. Boerma [et al.]. – DOI 10.1186/s12887-018-1000-7 // *BMC Pediatr.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 84.

160. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis / L. A. Ramenghi, P. Govaert, M. Fumagalli [et al.]. – DOI 10.1016/j.siny.2009.07.010 // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 14, № 5. – P. 278-283.
161. Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis and the Main Perinatal Risk Factors-A Retrospective Unicentric Study / C. Filip, G. I. Zonda, I. A. Vasilache [et al.]. – DOI 10.3390/children9081182 // *Children (Basel)*. – 2022. – Vol. 9, № 8. – P. 1182.
162. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: Two cases, two different gene polymorphisms and risk factors / Ö. Turan, D. Anuk-İnce, L. Olcay [et al.]. – DOI 10.24953/turkjped.2017.01.012 // *Turk J Pediatr.* – 2017. – Vol. 59, № 1. – P. 71-75.
163. Neonatal deaths in rural Karnataka, India 2014-2018: a prospective population-based observational study in a low-resource setting / S. M. Dhaded, M. S. Somannavar, J. L. Moore [et al.] // *Reprod Health.* – 2020. – Vol. 17, Suppl 2. – P. 161.
164. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006 / K. K. Lau, J. M. Stoffman, S. Williams [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2007-0510 // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120, № 5. – P. 1278-1284.
165. Neonatal thrombosis / A. Makatsariya, V. Bitsadze, J. Khizroeva [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2020.1743668 // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35, № 6. – P. 1169-1177.
166. Neonatal thrombosis / M. Motta, R. Bagna, P. Saracco [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2020.1743668 // *Minerva Pediatr.* – 2010. – Vol. 62, № 3 (Suppl 1). – P. 117-120.
167. Neonatal thrombosis: risk factors and principles of prophylaxis / A. V. Vorobev, V. O. Bitsadze, J. K. Khizroeva [et al.]. – DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.233 // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 390-403.
168. Novel mutation in coagulation factor VII (Carmel mutation): Identification and characterization / A. Cassel, N. Rosenberg, E. Muhammad [et al.]. – DOI 10.1002/rth2.12407 // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2021. – Vol. 5, № 4. – P. e12407.

169. Novel mutations of integrin α IIb and β 3 genes in Turkish children with Glanzmann's thrombasthenia / H. Tokgoz, D. Torun Ozkan, U. Caliskan, N. Akar. – DOI 10.3109/09537104.2014.998994 // *Platelets*. – 2015. – Vol. 26, № 8. – P. 779-782.
170. Novel role for galectin-8 protein as mediator of coagulation factor V endocytosis by megakaryocytes / C. Zappelli, C. van der Zwaan, D. C. Thijssen-Timmer [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.M111.305151 // *J Biol Chem*. – 2012. – Vol. 287, № 11. – P. 8327-8335.
171. Nowak-Göttl U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey / U. Nowak-Göttl, R. von Kries, U. Göbel. – DOI 10.1136/fn.76.3.f163 // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 1997. – Vol. 76. – P. 163–1677.
172. Overexpressed ITGA2 promotes malignant tumor aggression by up-regulating PD-L1 expression through the activation of the STAT3 signaling pathway / D. Ren, J. Zhao, Y. Sun [et al.]. – DOI 10.1186/s13046-019-1496-1 // *J Exp Clin Cancer Res*. – 2019. – Vol. 38. № 1. – P. 485.
173. Pediatric thromboembolism: a national survey in Japan / A. Ishiguro, C. C. Ezinne, N. Michihata [et al.]. – DOI 10.1007/s12185-016-2079-y // *Int J Hematol*. – 2017. – Vol. 105, № 1. – P. 52-58.
174. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study / R. Tuckuviene, A. L. Christensen, J. Helgestad [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2011.03.052 // *J. Pediatr*. – 2011. – Vol. 159, № 4. – P. 663-669.
175. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children / U. Nowak-Göttl, C. Bidlingmaier, A. Krümpel [et al.]. – DOI 10.1038/sj.bjp.0707447 // *Br J Pharmacol*. – 2008. – Vol. 153. – P. 1120-1127.
176. Placental abruption as a trigger of DIC in women with HELLP syndrome: a population-based study / R. Gomez-Tolub, A. Rabinovich, E. Kachko [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2020.1818200 // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2022. – Vol. 35, № 17. – P. 3259-3269.

177. Plasminogen activator inhibitor I 4G/5G polymorphism in neonatal respiratory distress syndrome / D. Armangil, M. Yurdakök, H. Okur, A. Gürgey. – DOI 10.1177/1076029610369796 // Clin Appl Thromb Hemost. – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 352-357.

178. Polimorfismos asociados a disfunción endotelial y a un estado protrombótico en jóvenes mexicanos con infarto cerebral / I. Isordia-Salas, R. M. Jiménez-Alvarado, M. C. Cerda-Mancillas [et al.]. – DOI 10.24875/GMM.18004574 // Gac Med Mex. – 2018. – Vol. 154, Suppl 2. – P. 15-21.

179. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals / J. X. Lu, Z. Q. Lu, S. L. Zhang [et al.]. – DOI 10.5152/balkanmedj.2013.7993 // Balkan Med J. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 55-59.

180. Polymorphisms in thrombophilic genes are associated with deep venous thromboembolism in an Iranian population / M. Farajzadeh, N. Bargahi, A. Poursadegh Zonouzi [et al.]. – DOI 10.1016/j.mgene.2014.06.004 // Meta Gene. – 2014. – Vol. 2. – P. 505-509.

181. Practical considerations and consensus opinion for children's hospital-based inpatient hemostasis and thrombosis (HAT) consultative services: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Pediatric/Neonatal Thrombosis and Hemostasis / G. M. Woods, L. Raffini, L. R. Brandão [et al.]. – DOI 10.1111/jth.15798 // J Thromb Haemost. – 2022. – Vol. 20, № 9. – P. 2151-2158.

182. Predicting pulmonary embolism among hospitalized patients with machine learning algorithms / L. Ryan, J. Maharjan, S. Mataraso [et al.]. – DOI 10.1002/pul2.12013 // Pulm Circ. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. e12013.

183. Predictive Ability of the Braden QD Scale for Hospital-Acquired Venous Thromboembolism in Hospitalized Children / A. B. Gonzalez, Y. M. Mulet, N. Song [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcjq.2022.05.007 // Jt Comm J Qual Patient Saf. – 2022. – Vol. 48, № 10. – P. 513-520.

184. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes / M. R. Golomb, D. L. MacGregor, T. Domi [et al.]. – DOI 10.1002/ana.1078 // *Ann Neurol.* – 2001. – Vol. 50. – P. 163-168.
185. Prevalence and Multiplicity of Thrombophilia Genetic Polymorphisms of FV, MTHFR, FII, and PAI-I: A Cross-Sectional Study on a Healthy Jordanian Population / N. Al-Zoubi, N. Alrabadi, K. Kheirallah, A. Alqudah. – DOI 10.2147/IJGM.S324340 // *Int J Gen Med.* – 2021. – Vol. 14. – P. 5323-5332.
186. Prevalence of Factor V Leiden G1691A and Prothrombin G20210A Gene Mutation Among Pregnant Women: Experience from a Multi-Center Study in Nigeria / S. O. John-Olabode, K. S. Okunade, A. James [et al.]. – DOI 10.2147/JBM.S308997 // *J Blood Med.* – 2021. – Vol. 12. – P. 307-312.
187. Prevalence of the Factor XIII Val34Leu Polymorphism in Korean Patients with Deep Vein Thrombosis / S. D. Kim, J. K. Hwang, S. C. Park [et al.]. – DOI 10.1016/j.avsg.2015.10.011 // *Annals of Vascular Surgery.* – 2016. – Vol. 37. – P. 57-64.
188. Rates of Venous Thromboembolism and Central Line-Associated Bloodstream Infections Among Types of Central Venous Access Devices in Critically Ill Children / N. Patel, T. L. Petersen, P. M. Simpson [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0000000000004461 // *Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 9. – P. 1340-1348.
189. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis / T. Urano, Y. Suzuki, T. Iwaki [et al.]. – DOI 10.2174/1389450120666190715102510 // *Curr Drug Targets.* – 2019. – Vol. 20, № 16. – P. 1695-1701.
190. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term followup / A. Kosch, E. Kuwertz-Bröking, C. Heller [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2004-01-0229 // *Blood.* – 2004. – Vol. 104, № 5. – P. 1356-1360.
191. Resontoc L. P. Renal vascular thrombosis in the newborn / L. P. Resontoc, H. K. Yap. – DOI 10.1007/s00467-015-3160-0 // *Pediatr Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 907-915.

192. Revel-Vilk S. Diagnosis and management of central-line-associated thrombosis in newborns and infants / S. Revel-Vilk, Z. Ergaz. – DOI 10.1016/j.siny.2011.07.003 // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 340-344.
193. Revel-Vilk S. Neonatal haemostasis. Impact on bleeding and thrombosis / S. Revel-Vilk. – DOI 10.5482/HAMO-15-11-0032 // *Hamostaseologie.* – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 261-264.
194. Revel-Vilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy / S. Revel-Vilk. – DOI 10.1182/asheducation-2012.1.450 // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2012. – P. 450-454.
195. Ridker P. M. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men / P. M. Ridker, C. H. Hennekens, J. P. Miletich. – DOI 10.1161/01.cir.99.8.999 // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 999-1004.
196. Risk factors associated with venous and arterial neonatal thrombosis in the intensive care unit: a multicentre case-control study / R. Bhat, S. Kwon, I. Zaniletti [et al.]. – DOI 10.1016/S2352-3026(21)00399-9 // *Lancet Haematol.* – 2022. – Vol. 9, № 3. – P. e200-e207.
197. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit / E. K. Amankwah, C. M. Atchison, S. Arlikar [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2014.05.036 // *Thromb Res.* – 2014. – Vol. 134, № 2. – P. 305-309.
198. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation / B. R. Branchford, P. Mourani, L. Bajaj [et al.]. – DOI 10.3324/haematol.2011.054775 // *Haematologica.* – 2012. – Vol. 97, № 4. – P. 509-515.
199. Risk factors for neonatal thrombosis: A retrospective study conducted in a single Canadian intensive care unit / K. Bhatia, S. Solanki, B. Paes [et al.]. – DOI 10.1002/pbc.29668 // *Pediatr Blood Cancer.* – 2022. – Vol. 69, № 6. – P. e29668.

200. Risk factors for neonatal venous and arterial thromboembolism in the neonatal intensive care unit – a case control study / R. Bhat, R. Kumar, S. Kwon [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2017.12.015 // *J Pediatr.* – 2018. – Vol. 195. – P. 28-32.
201. Risk Factors for Neonatal Venous and Arterial Thromboembolism in the Neonatal Intensive Care Unit – A Case Control Study / R. Bhat, R. Kumar, S. Kwon [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2017.12.015 // *The Journal of Pediatrics.* – 2018. – Vol. 195. – P. 28-32.
202. Risk of Infection Using Peripherally Inserted Central and Umbilical Catheters in Preterm Neonates / M. Shalabi, M. Adel, E. Yoon [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2015-2710 // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136, № 6. – P. 1073-1079.
203. Risk of venous thromboembolism and myocardial infarction associated with factor V Leiden and prothrombin mutations and blood type / B. F. Sode, K. H. Allin, M. Dahl [et al.]. – DOI 10.1503/cmaj.121636 // *CMAJ.* – 2013. – Vol. 185, № 5. – P. e229-237.
204. Ritarwan K. β fibrinogen gene -455 G/A polymorphisms as determinants of ischemic stroke outcome severity in response to aspirin treatment / K. Ritarwan, T. Widyawati, A. Lelo // *International Journal of PharmTech Research.* – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 147-152.
205. Roser M. Child and Infant Mortality / M. Roser, H. Ritchie, B. Dadonaite // *OurWorldInData.org.* – 2019. – URL: <https://ourworldindata.org/child-mortality> (дата обращения 21.05.2023).
206. Rs5918ITGB3 Polymorphism, Smoking, and BMI as Risk Factors for Early Onset and Recurrence of DVT in Young Women / R. Komsa-Penkova, G. Golemanov, B. Tsankov [et al.]. – DOI 10.1177/1076029615624778 // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 585-595.
207. Rupp M. E. Intravascular catheter-related bloodstream infections / M. E. Rupp, R. Karnatak // *Infect Dis Clin North Am.* – 2018. – Vol. 32, № 4. – P. 765-787.
208. Russi M. E. Trombosis venosas cerebrales en la edad pediátrica: presentación clínica, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento / M. E. Russi,

V. González, J. Campistol. – DOI <https://doi.org/10.33588/rn.5111.2010355> // *Rev Neurol.* – 2010. – Vol. 51, № 11. – P. 661-668.

209. Sabadosh R. V. Study of the genetic aspects of the risk of shunt thrombosis after operations in the lower limbs arteries / R. V. Sabadosh // *Eastern Ukrainian Medical Journal.* – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 233-245.

210. Sarecka-Hujar B. Lack of Associations Between PAI-1 and FXIII Polymorphisms and Arterial Ischemic Stroke in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Sarecka-Hujar, I. Kopyta, M. Skrzypek. – DOI [10.1177/1076029619869500](https://doi.org/10.1177/1076029619869500) // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2019. – Vol. 25. – P. 1076-1096.

211. SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy: Placental Histomorphological Patterns, Disease Severity and Perinatal Outcomes / Y. P. Wong, G. C. Tan, S. Z. Omar [et al.]. – DOI [10.3390/ijerph19159517](https://doi.org/10.3390/ijerph19159517) // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19, № 15. – P. 9517.

212. Schmidt B. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry / B. Schmidt, M. Andrew // *Pediatrics.* – 1995. – Vol. 96. – P. 939-943.

213. Seré K. M. Basic mechanisms of hemostasis / K. M. Seré, T. M. Hackeng. – DOI [10.1055/s-2003-38328](https://doi.org/10.1055/s-2003-38328) // *Semin Vasc Med.* – 2003. – Vol. 3. – P. 3-12.

214. Shah P. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters / P. Shah, V. Shah. – DOI [10.1002/14651858.CD002772.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002772.pub3) // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – Vol. 3. – P. CD002772.

215. Shahbazi S. Factor VII Gene Defects: Review of Functional Studies and Their Clinical Implications / S. Shahbazi, R. Mahdian – DOI [10.29252/.23.3.165](https://doi.org/10.29252/.23.3.165) // *Iran Biomed J.* – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 165-174.

216. Shiraishi T. Factor VII and incidence of myocardial infarction in a Japanese population: The Jichi Medical School Cohort Study / T. Shiraishi, S. Ishikawa, K. Kario [et al.]. – DOI [10.1002/jcla.22133](https://doi.org/10.1002/jcla.22133) // *J Clin Lab Anal.* – 2017. – Vol. 31, № 6. – P. e22133.

217. Srivastava R. Perinatal Stroke: A Practical Approach to Diagnosis and Management / R. Srivastava, A. Kirton. – DOI 10.1542/neo.22-3-e163 // *Neoreviews*. – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. e163-e176.
218. Strauss T. Developmental hemostasis: primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates / T. Strauss, R. Sidlik-Muskatel, G. Kenet. – DOI 10.1016/j.siny.2011.07.001 / *Semin Fetal Neonatal Med*. – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 301-304.
219. Structure of an extended $\beta 3$ integrin / D. Zhou, A. M. M. Thinn, Y. Zhao. – DOI 10.1182/blood-2018-01-829572 // *Blood*. – 2018. – Vol. 132, № 9. – P. 962-972.
220. Successful thrombolysis of inferior vena cava thrombolysis in a preterm neonate / M. Häusler, D. Hübner, H. Hörnchen [et al.] – DOI 10.1177/000992280104000208 // *Clin Pediatr (Phila)*. – 2001. – Vol. 40. – P. 105-108.
221. Sun J. Research advances in neonatal cerebral sinovenous thrombosis / J. Sun, D. Chen, J. Mao. – DOI 10.7499/j.issn.1008-8830.2105146 // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 860-866.
222. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study / A. Kirton, J. Armstrong-Wells, T. Chang [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2011-1148 // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 128. – P. 1402–1410.
223. Tanke R. B. Thrombus detection on central venous catheters in neonatal intensive care unit / R. B. Tanke, R. van Megen, O. Daniels. – DOI 10.1177/000331979404500610 // *Angiology*. – 1994. – Vol. 45, № 6. – P. 477-480.
224. The 4G/4G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene as an independent risk factor for placental insufficiency, which triggers fetal hemodynamic centralization / P. C. Souza, J. A. Alves, S. M. Maia [et al.] // *Ceska Gynekol*. – 2015. – Vol. 80, № 1. – P. 74-79.
225. The -675 4G/5G PAI-1 polymorphism confers genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus, its clinical manifestations, and comorbidities in Mexican-Mestizo population / B. U. Anaya-Macias, U. De la Cruz-Mosso, C. A.

Palafox-Sánchez [et al.]. – DOI 10.1080/08916934.2019.1700957 // *Autoimmunity*. – 2020. – Vol. 53, № 2. – P. 71-77.

226. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women / A. Jusić, D. Balić, A. Avdić [et al.]. – DOI 10.17392/948-18 // *Med Glas (Zenica)*. – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 158-163.

227. The combination of Caprini risk assessment scale and thrombotic biomarkers to evaluate the risk of venous thromboembolism in critically ill patients / Y. Fu, Y. Liu, S. Chen [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000013232 // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, № 47. – P. e13232.

228. The effect of labour on the coagulation system in the term neonate / A. A. Kulkarni, M. Osmond, M. Bapir [et al.]. – DOI 10.1111/hae.12115 // *Haemophilia*. – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 533-538.

229. The effects of genetic polymorphisms and diabetes mellitus on the development of peripheral artery disease / Z. Yalım, S. Tutgun Onrat, S. Alan [et al.]. – DOI 10.5543/tkda.2020.15686 // *Turk Kardiyol Dern Ars.* – 2020. – Vol. 48, № 5. – P. 484-493.

230. The inherited procoagulant and prothrombotic condition as the main etiological factor for ischemic stroke in infants / O. A. Lvova, V. V. Gusev, N. N. Kuznetsov [et al.] // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. – 2013. – Vol. 113, № 9 (Pt 2). – P. 13-20.

231. The plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene -844 A/G and -675 4G/5G promoter polymorphism significantly influences plasma PAI-1 levels in women with polycystic ovary syndrome / S. Lin, Z. Huiya, L. Bo [et al.]. – DOI 10.1007/s12020-009-9255-2 // *Endocrine*. – 2009. – Vol. 36, № 3. – P. 503-509.

232. The prevalence and clinical manifestation of hereditary thrombophilia in Korean patients with unprovoked venous thromboembolisms / S. Y. Lee, E. K. Kim, M. S. Kim [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0185785 // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 10. – P. 345-9.

233. The Role of Factor V Leiden, Prothrombin G20210A, and MTHFR C677T Mutations in Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis / M. Garrido-Barbero, J. Arnaez, B. Loureiro [et al.]. – DOI 10.1177/1076029619834352 // Clin Appl Thromb Hemost. – 2019. – Vol. 25. – P. 1076029619834352.

234. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns / M. Andrew, P. Monagle, G. deVeber, A. K. Chan. – DOI 10.1182/asheducation-2001.1.358 // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2001. – P. 358-374.

235. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk / P. D. Ziakas, L. S. Poulou, M. Pavlou, E. Zintzaras. – DOI 10.1016/j.ejogrb.2015.06.005 // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2015. – Vol. 191. – P. 106-111.

236. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis / S. Akinshina, A. Makatsariya, V. Bitsadze [et al.]. – DOI 10.1515/jpm-2017-0329 // J Perinat Med. – 2018. – Vol. 46, № 8. – P. 893-899.

237. Thrombosis in infants in the neonatal intensive care unit: analysis of a large national database / V. Robinson, M. A. Achey, U. P. Nag [et al.]. – DOI 10.1111/jth.15144 // J Thromb Haemost. – 2021. – Vol. 19, № 2. – P. 400-407.

238. Two homozygous missense mutations in ITGB3 gene as a cause of Glanzmann Thrombasthenia in four consanguineous Pakistani pedigrees. / T. Ali, S. Gul, A. Amar [et al.]. – DOI 10.1111/ijlh.13266 // Int J Lab Hematol. – 2020. – Vol. 42, № 5. – P. 628-635.

239. Unusual Presentation of Renal Vein Thrombosis in a Preterm Infant / C. Y. Yang, R. H. Fu, R. Lien, P. H. Yang. – DOI 10.1016/j.eucr.2014.02.001 // Urol Case Rep. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 117-119.

240. Unusual thrombosis or pregnancy complications associated to ovarian cancers: two clinical cases / A. Vorobev, A. Makatsariya, V. Bitsadze [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2019.1638359 // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2021. – Vol. 34, № 9. – P. 1430-1434.

241. Van der Worp H. B. Clinical practice. Acute ischemic stroke / H. B. van der Worp, J. van Gijn. – DOI 10.1056/NEJMcpc072057 // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357, № 6. – P. 572-579.
242. van Ommen C. H. Developmental hemostasis and management of central venous catheter thrombosis in neonates / C. H. van Ommen, J. J. Sol. – DOI 10.1055/s-0036-1592299 // Semin Thromb Hemost. – 2016. – Vol. 42, № 7. – P. 752-759.
243. van Ommen C. H. Inherited thrombophilia in pediatric venous thromboembolic disease: why and who to test / C. H. van Ommen, U. Nowak-Göttl. – DOI 10.3389/fped.2017.00050 // Front Pediatr. – 2017. – Vol. 5. – P. 50.
244. Veldman A. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management / A. Veldman, M. F. Nold, I. Michel-Behnke. – DOI 10.2147/vhrm.s4274 // Vasc Health Risk Manag. – 2008. – Vol. 4, № 6. – P. 1337-1348.
245. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE / M. Andrew, M. David, M. Adams [et al.] // Blood. – 1994. – Vol. 83, № 5. – P. 1251-1257.
246. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands / C. H. van Ommen, H. Heijboer, H. R. Buller [et al.]. – DOI 10.1067/mpd.2001.118192 // J Pediatr. – 2001. – Vol. 139, № 5. – P. 676-681.
247. Venous Thromboembolism in Premature Neonates / P. Fort, K. Beg, M. Betensky [et al.]. – DOI 10.1055/s-0041-1740267 // Semin Thromb Hemost. – 2022. – Vol. 48, № 4. – P. 422-433.
248. Wang B. Combined Effect of MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G Polymorphisms on the Risk of Venous Thromboembolism in Chinese Lung Cancer Patients / B. Wang, P. Xu, Q. Shu [et al.]. – DOI 10.1177/10760296211031291 // Clin Appl Thromb Hemost. – 2021. – Vol. 27. – P. 10760296211031291.
249. Wang-Gohrke S. Integrin $\beta 3$ Leu33Pro polymorphism and breast cancer risk: a population-based case-control study in Germany / S. Wang-Gohrke, J. Chang-Claude. – DOI 10.1007/s10549-004-0782-5 // Breast cancer research and treatment. – 2004. – Vol. 88, № 3. – P. 231-237.

250. Weitz J. I. New anticoagulants / J. I. Weitz, S. M. Bates. – DOI 10.1055/s-2006-955462 // *J Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 3, № 8. – P. 1843-1853.
251. When the course deviates from expected: Misplacement of an epicutaneo-caval catheter in a neonate / R. A. Jr. Kesman, A. R. Mehollin-Ray, R. Lantin-Hermoso [et al.]. – DOI 10.1177/11297298211000871 // *J Vasc Access.* – 2022. – Vol. 23, № 4. – P. 624-627.
252. Whitaker E. E. Perinatal stroke / E. E. Whitaker, M. J. Cipolla. – DOI 10.1016/j.spn.2019.08.003 // *Handb Clin Neurol.* – 2020. – Vol. 171. – P. 313-326.
253. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis / A. Will. – DOI 10.1111/bjh.13301 // *Br J Haematol.* – 2015. – Vol. 169, № 3. – P. 324-332.
254. Williams S. Neonatal portal vein thrombosis: diagnosis and management / S. Williams, A. K. Chan. – DOI 10.1016/j.siny.2011.08.005 // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 329-339.
255. Zadro R. Inherited prothrombotic risk factors in children with first ischemic stroke / R. Zadro, D. C. Herak. – DOI 10.11613/bm.2012.033 // *Biochem Med (Zagreb).* – 2012. – Vol. 22, № 3. – P. 298-310.