

На правах рукописи

**ФИЛИПОВА
ОЛЕСЯ АНДРЕЕВНА**

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

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2023

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

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор

Вахлова Ирина Вениаминовна

Официальные оппоненты:

Александрович Юрий Станиславович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО.

Строзенко Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института педиатрии, профессор кафедры пропедевтики детских болезней.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» декабря 2023г. в «10-00» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В. Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан « ___ » _____ 20__ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.м.н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Тромбозы в педиатрии обсуждаются в мировом исследовательском сообществе и считаются «эпидемией педиатрии» в разные возрастные этапы и особенно в периоде новорожденности [Monagle P., 2019 г.; Greenway A., 2004 г.]. Несмотря на то, что частота развития тромбозов у новорожденных детей значительно ниже, чем во взрослой популяции, неонатальные тромбозы сопряжены с высокой летальностью и инвалидностью [Володин Н. Н., 2012 г.; Воробьев А. В., 2021 г.; van Ommen C. H., 2021 г.]. Среди причин артериальных и венозных тромбозов новорожденных рассматриваются «материнские» факторы - преэклампсия, сахарный диабет, хориоамнионит, системные воспалительные заболевания [Veldman A., 2008 г.; Makatsariya A., 2022 г.; Saracco P., 2009 г.]; инфекционные и септические заболевания новорожденных, осложнения медицинских манипуляций и интенсивной терапии [Bhat R., 2018 г.; Bhat R., Kwon S., 2022 г.; Robinson V, 2021 г.]; катетер-ассоциированные состояния [Patel N., 2022 г.; Biss T. T., 2016 г.; Biermaur M., 2016 г.]. 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 [Момот А. П., 2010 г.; Черкасова С. В., 2020 г.]. В настоящее время влияние наследственных протромботических дефектов на сосудистые катастрофы, происходящие в неонатальном периоде, остаются недостаточно изученными и определенными. Показана связь носительства ингибитора активатора плазминогена-1 с генотипом 5G/4G с развитием сепсиса у детей [Jarahzadeh M. H., 2022 г.], носительства генотипа 4G/4G с увеличением риска развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных [Armangil D., 2011 г.]. Отмечена роль носительства гомозиготного полиморфизма метиленетрагидрофолатредуктаза C677T, гомозиготного полиморфизма метиленетрагидрофолатредуктаза A1298C, PAI-1 с генотипом 5G/4G в развитии тромбозов синусов головного мозга у новорожденных [Arnaez J., 2018 г.; Garrido-Barbero M., 2019 г.]. 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-anamnestический 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 тромбозов у взрослых пациентов с высоким коморбидным статусом [Farajzadeh M., 2014 г.; Mo X., 2011 г.]. Отмечается значимость связи варианта G20210A гена протромбина с повышением уровня циркуляции протромбина [Vucciarelli P., 2013 г.] и риском развития венозной тромбоэмболии при беременности и в раннем послеродовом периоде [Bigdeli R., 2018 г.]. Показана связь носительства PAI-1 с генотипом 5G/4G с развитием системной красной волчанки [Yousef A. A., 2020 г.; Anaya-Macias B. U., 2020 г.]. Изучаются факторы риска развития ишемического инсульта в педиатрической популяции [Kirton A., 2011 г.; Ferriero D. M., 2019 г.; Балашова Е. Н., 2016 г.; Львова О. А., 2017 г.]. Обширность локализаций представлена единичными клиническими случаями [Filip S., 2022 г.; Kumar A., 2021 г.]. Уделяется внимание развитию венозных тромбозов у новорожденных детей после катетеризации периферических и центральных кровеносных сосудов [Bhatia K., 2022 г.; Patel N., 2020 г., Biss T. T., 2016 г.; Biermaug M., 2017 г.]. 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, ИВЗ малого таза, ХФПН); установлено повышение тромбогенного риска для новорожденных детей при наличии у их матерей гестационной артериальной гипертензии, маловодия, 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, 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]). Впервые показано повышение риска развития тромбозов в случае носительства моновариантов полиморфизмов генов PAI-1 -675 с генотипом 4G/4G и полиморфизма гена ITGA2 807 с генотипом Т/Т 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 на 25,5% ($p=0,002$) или 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 3-5 Международных Форумах АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии - ФАКТplus2018, г. Москва, 24.03.2018 г., ФАКТplus2019, г. Москва, 21-23.03.2019 г., ФАКТplus2020, г. Москва, 29-31.10.2020, 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.), 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.), 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 цикл повышения квалификации врачей (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 по вопросам расчета угрозометрической шкалы, профилактики, определения степени тромбофильного риска и определения тактики лечения тромбозов.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на совместном заседании ученого совета и ЛЭК ГАУЗ СО ОДКБ (протокол № 65 от 27.04.2021 г.).

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объём и материалы 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; ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», г. Екатеринбург (главный врач - к.м.н. О. Л. Ксенофонтова). Лабораторная и инструментальная диагностика проводилась на базе ГАУЗ СО ОДКБ, молекулярно-генетическое исследование - в лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии (зав. 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. На I этапе исследования 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. 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 тромбозов у новорожденных.

Было обследовано 134 новорожденных ребенка, из них 47 детей – основная группа, 66 детей - контрольная группа, 21 детей – тестовая группа. В основной группе были выделены подгруппы: IA – дети с артериальными тромбозами, n=23; IB – дети с венозными тромбозами, n=24.

Критерии включения детей в основную группу (I): гестационный возраст при рождении 35^{6/7} и более недель; возраст детей от 0 лет до 28 дней жизни; наличие факта артериального или венозного тромбоза у ребенка. Критерии невключения: гестационный возраст при рождении менее 35^{6/7} недель; возраст ребенка старше 28 дней жизни.

Группу контроля (II) составили 66 детей. Критерии включения в контрольную группу: гестационный возраст при рождении более 35^{6/7} недель; отсутствие факта 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. 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; наличие тромбозов у родственников новорожденного ребенка в возрасте до 55 лет.

Группу (III) тестовую составили 21 ребенок. Критерии включения: 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;

Во всех группах наблюдения оформлялось письменное информированное согласие родителей/законных представителей на проведение исследования.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

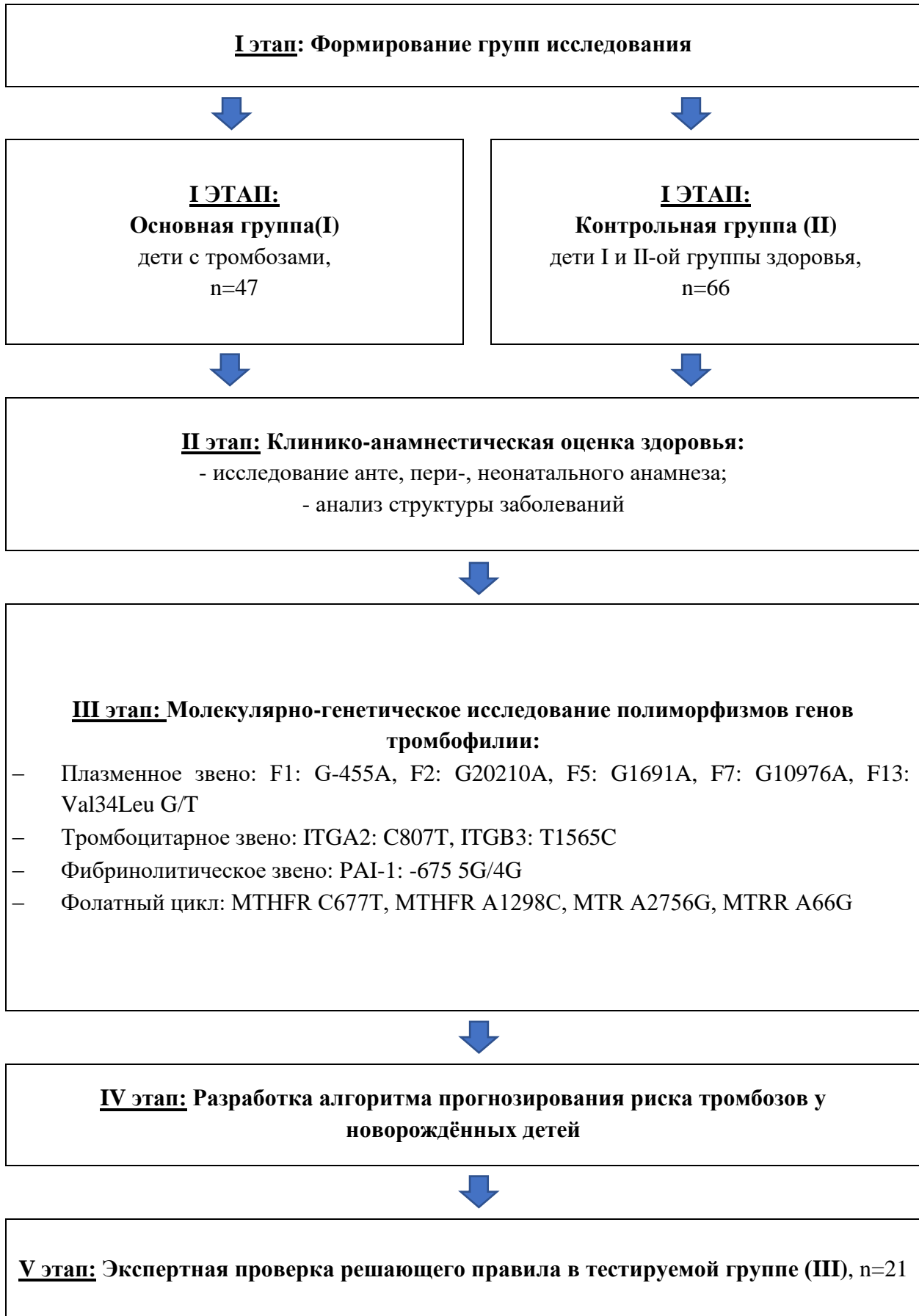


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Методы оценки здоровья детей

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.

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.

Методы лабораторного обследования

Молекулярно-генетическое исследование проводили с использованием набора «КардиоГенетика Тромбофилия», определяли 8 однонуклеотидных вариантов генов: FGB -455 G>A, F2 20210 G>A, F5 1691 G>A, F7 10976 G>A, F13 34 G>T, ITGA2 807 C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1 -675 5G>4G. Для диагностики локализации тромбов использовали методы визуализации: ультразвуковое исследование сосудов, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных признаков проверяли 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), точный

двусторонний критерий Фишера (F); 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) пропорция (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.

Объем выполненных работ представлен в таблице 1.

Таблица 1 – 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
Осмотр пациента исследования	705	66	21	792
Число единиц информации	799	198	63	1060
Молекулярно-генетическая диагностика				
Звено гемокоагуляции	I, n = 47	II, n = 66	III, n = 21	Всего
Плазменное, 5 генов	235	330	105	670
Тромбоцитарное, 2 гена	94	132	42	268
Фибринолитическое, 1 ген	47	66	21	134
Фолатный цикл, 4 гена	188	-	81	269
Число единиц информации	564	528	249	1341
Всего (число единиц информации)	1363	726	312	2401

Результаты исследования

Характеристика ante- и перинатального анамнеза. Анализ течения данной беременности у матерей показал более высокую частоту в I группе 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 ($p=0,003$), СЗРП ($p=0,02$), дистресса плода ($p=0,000$), преэклампсии ($p=0,000$), родоразрешения путем кесарева сечения ($p=0,002$) 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 табакокурения до и во время беременности.

Таким образом, анте- и перинатальными предикторами развития тромбозов у новорожденных являлись анемия (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 развитие тромбоза было изолировано связано именно с данными осложнениями беременности у матери. Такие состояния как преэклампсия, отслойка низкорасположенной 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 кесарева сечения также вносило вклад в риск развития тромбозов, равный 74,7% (АП, %=74,7) (табл. 2).

В основной группе мальчиков было 76,6% (n=36), девочек - 23,4% (n=11); в группе контроля: мальчиков – 56% (n=37), девочек - 44% (n=29). Выявленные гендерные различия установил тесную ассоциацию фактора мужского пола с повышением вероятности развития тромбоза в 2,5 раза (ОШ = 2,56 (1,11–5,89)).

В основной группе значимо имели место более низкий гестационный возраст (38,32 (2,14), чем в группе контроля (39,77 (0,77), $p=0,000$) и более низкая масса тела при рождении (3144,08 (549,8) и 3425,33 (409,4), $p=0,01$), обусловленная тем, что в этой группе 8% детей имели СЗРП.

Гипоксия средней степени тяжести (5-6 баллов по Апгар) и тяжелой степени (1-4 балла по Апгар) встречалась только в основной группе - у 63,8% (n=30). Таким образом, 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%).

В раннем и позднем неонатальном периоде у детей с тромбозами отмечена высокая частота РДС (44,6%, n=21), инфекционных заболеваний (ВУИ, ранний и поздний неонатальный сепсис, внутриутробная пневмония, кардит), которые встречались более чем в половине случаев (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 (табл. 3).

Анализ структуры тромбозов выявил, что артериальные и венозные тромбозы встречались с одинаковой частотой – 48,9% и 51,1% соответственно (табл. 4). Клиническая картина тромбозов с поражением сосудов внутренних органов не имела специфических симптомов, отличающихся от других заболеваний неонатального периода.

Таблица 2 – 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
ХФПН 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	–	
СЗРП 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	–	
Экстренное 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

Таблица 3 – Неонатальные предикторы развития тромбозов

Фактор	Тромбозы, n = 47		АР, % 95% ДИ	ОШ 95% ДИ	АП, %
	Фактор есть, n/N ⁺ /%	Фактора нет, n/N ⁻ /%			
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 есть = 34, нет = 79	34/34/100	13/79/16,4	83,6 69,5–90,1	-	-

Таблица 4 – Локализация 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)
Артер. 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)

Анализ полиморфизмов плазменного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза. Варианты полиморфизмов генов плазменного тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемостаза проводился по 8 аллельным вариантам (табл.5).

Таблица 5 – Частота встречаемости вариантов генов в группах наблюдения

Признак	Гр. I, n=47 n (%)	Гр. 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

Сравнительный анализ молекулярно-генетического статуса звеньев гемокоагуляции у детей с тромбозами выявил преобладание носительства аллеля А полиморфизма гена FGB -455, полиморфизм гена ITGA2 807 с генотипом Т/Т, полиморфизм гена PAI-1 с генотипом 4G/4G, тенденцию к более высокой частоте носительства полиморфизма гена фибриногена FGB -455 G/A и тенденцию к преобладанию носительства полиморфизма гена ITGB3 1565 с генотипом С/С в сравнении с контролем. Частота полиморфизмов коагуляции - фактора II и V не различилась в группах исследования (табл. 5). Анализ генов ферментов фолатного цикла в группе I показал преобладания полиморфизма гена MTRR 66 с генотипом АА у детей с артериальными тромбозами.

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, установлено, что 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. Расчет ассоциативных показателей установил увеличение риска развития тромбозов у новорожденных в зависимости в случае носительства полиморфизмов генов тромбофилии: в 2,5 раза - аллеля А полиморфизма гена FGB -455; в 7 раз - аллеля 4G полиморфизма гена PAI-1 -675; в 11 раз - полиморфизма гена PAI-1 с генотипом 4G/4G; в 7 раз - полиморфизма гена интегрин альфа-2 ITGA2 807 с генотипом Т/Т. В случае носительства комбинаций протромбогенного 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; PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/A – на 60,6%%PAI-1 -675 4G/4G+F13 34 G/T – в 8 раз; PAI-1 -675 4G/4G + F7 G10976 G/G + F13 34 G/G – в 7 раз; F1: FGB -455 G/A+ITGB3 1565 T/C – в 5 раз (табл.6).

Таблица 6 – 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

Формула прогноза развития артериальных и венозных тромбозов у детей

Методом дискриминантного анализа определены информативные признаки прогноза тромбозов у новорожденных детей: со стороны матери – ХФПН, СЗРП, ИЦН; со стороны ребенка – мужской пол ребенка, инфекционный фактор 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. Способом прогноза является разработанное уравнение с вычислением дискриминантной функции по формуле:

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

При $F > 0$ прогнозируется низкий риск развития тромбозов, при $F < 0$ – высокий риск развития тромбозов у новорожденных детей. Чувствительность составила 85,7%, а специфичность – 92,9%.

Способ оценки степени риска развития тромбозов у новорожденных детей.

На основании анализа клинико-анамнестических и генетических признаков при помощи дискриминантного анализа разработана угрозомерическая шкала развития тромбоза

в неонатальном периоде путем установления количественной оценки (баллов) каждого признака. Определено 3 степени риска развития тромбоза: низкий (1-8 баллов), средний (9-16 баллов) и высокий (17 и более баллов). Предлагаемый способ отличается от прогностической математической модели тем, что на клинико-anamнестическом этапе степень тромбофильного риска может рассчитываться без включения генетических факторов по угрозомерической шкале (табл. 7).

Таблица 7 – 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

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% (АР, %=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.

6. Разработаны угрозомерическая 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 клинико-anamnestический 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Филиппова, О. А. Неонатальные тромбозы: перинатальные и генетические факторы риска / О. А. Филиппова, И. В. Вахлова, Н. Н. Кузнецов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – № 1. – С. 52-61.**

2. **Клинический случай реализации тромбозов у новорожденного ребенка с врожденным пороком сердца на фоне наследственной тромбофилии / О. А. Филиппова, И. В. Вахлова, Н. Н. Кузнецов, О. Т. Кабдрахманова // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 100-106.**

3. Филиппова, О. А. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у новорожденных детей / О. А. Филиппова, И. В. Вахлова, Н. Н. Кузнецов // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 323.

4. Ранняя диагностика тромбоза правого предсердия у новорожденного. Клинический случай / М. Д. Храмова, Д. К. Аймагамбетова, Т. С. Малышева, О. А. Филиппова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 08–09 апреля 2021 года. Том 2. – Екатеринбург: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2021. – С. 422-428.

5. **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.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 437-444.

6. The role of thrombophilia genes in the clinical implementation of arterial and venous thrombosis in newborns / O. A. Filippova, I. V. Vakhlova, G. A. Tsaur [et al.] // BIO Web of Conferences. – 2020. – Vol. 22. – P. 02021.

7. Наследственные и приобретенные факторы тромбогенного риска у детей из регистра уральского региона с артериальными и венозными тромбозами / Н. Н. Кузнецов, Т. Б. Аболина, О. А. Филиппова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3 S1. – С. 11a-11b.

8. Окклюзивный тромбоз брюшного отдела аорты, почечных, подвздошных и бедренных артерий у ребенка 7 суток жизни: антикоагулянтная и тромболитическая терапия / Н. Н. Кузнецов, Т. Б. Аболина, Г. А. Вершинина, В. Б. Чудаков, А. Ю. Глухих, С. В. Пашинский, О. А. Филиппова // Сборник тезисов 3-го международного Форума АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии, Москва, 22-24 марта 2018. – Москва : Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 2018. – С. 85-86.

9. Филиппова, О. А. Генетические факторы риска тромбозов у новорожденных детей / О. А. Филиппова, И. В. Вахлова // XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18, № 2. – С.192.

10. Факторы риска развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей / О. А. Филиппова, И. В. Вахлова, Н. Н. Кузнецов, Т. Б. Аболина // Материалы Российского форума по тромбозу гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии, Москва, 17-19 марта 2022 г. – 2022. – С. 98.

11. Значение носительства полиморфизмов ингибитора активатора плазминогена, фактора VII и фактора XIII в клинической реализации тромбозов у новорожденных / О. А. Филиппова, Н. Н. Кузнецов, И. В. Вахлова, Т. Б. Аболина // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S1. – С. 15.

12. Kuznetsov N. N. Carrying of pathological polymorphisms of folate cycle enzymes and hyperhomocysteinemia in clinical implementation of thromboses in neonates/ N. Kuznetsov, T. Abolina, O. Filippova // Сборник тезисов Объединенного международного конгресса «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии, Санкт-Петербург, 4–6 октября 2018 г.– 2018. – С. 134.

13. Abolina T. B. Gene polymorphisms of folate cycle enzymes and

hyperhomocysteinemia in five newborns with thrombosis (cases review) / T. Abolina, N. Kuznetsov, O. Filippova // 20th International Meeting of the Danubian League against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders, Antalya, Turkey, 13-16 April 2019. – Joint DLTH – Russian NATH Session.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП – атрибутивная пропорция

ВУИ – внутриутробная инфекция

ДН – дыхательная недостаточность

ИВЗ – инфекционно-воспалительные заболевания

ОШ – отношение шансов

СЗРП – синдром задержки роста плода

ХФПН – хроническая фето-плацентарная недостаточность

ИЦН – истимико-цервикальная недостаточность

FGB – фибриноген

F7 – фактор VII

F13 – фактор XIII

F2 – фактора II

F5 – фактор V

ITGA2 – интегрин альфа 2

ITGB3 – интегрин бета 3

РАI – ингибитор активатора плазминогена

Филиппова Олеся Андреевна

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

3.1.21. Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России «18» октября 2023 г.

Подписано в печать «18» октября 2023 г.

Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 60 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Издательство УМЦ УПИ»