

Случай ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка 16 дней

Е.В. Подсви́рова¹, Е.А. Балакирева¹, Т.А. Романова¹, М.И. Чурносоев¹, Н.А. Рудых¹,
О.В. Головченко¹, Н.Б. Юдина²

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;
²БУЗ ВО «Воронежская областная больница №1», Воронеж, Россия

Case of early diagnosis of hereditary thrombophilia in a 16 days child

E.V. Podsvirova¹, E.A. Balakireva¹, T.A. Romanova¹, M.I. Churnosov¹, N.A. Rudykh¹,
O.V. Golovchenko¹, N.B. Yudina²

¹National Research Belgorod State University, Belgorod, Russia
²Voronezh regional hospital №1, Voronezh, Russia

В статье приводится описание клинического случая ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка в неонатальном периоде, основанной на клинико-лабораторно-генетическом обследовании.

Клиническая настороженность в отношении наследственных нарушений гемостаза, тщательный сбор наследственного и семейного анамнеза позволили выявить и подтвердить с помощью полимеразной цепной реакции полиморфизм генов, связанных с системой гемостаза у ребенка двухнедельного возраста, что позволит составить индивидуальный план наблюдения и динамического обследования с целью профилактики повышенного тромбообразования и возможной сосудистой катастрофы у ребенка, а также метаболических и гемостатических нарушений как у матери и ее родственников, так и у вероятных будущих сибсов пациента, а в долгосрочной перспективе и у его потомков. Не исключено, что в данном случае имеется сочетанная патология – тромбофилия и гиперхолестеринемия, что еще больше ухудшает долгосрочный прогноз.

Ключевые слова: дети, наследственные болезни, тромбофилия, гиперхолестеринемия.

Для цитирования: Подсви́рова Е.В., Балакирева Е.А., Романова Т.А., Чурносоев М.И., Рудых Н.А., Головченко О.В., Юдина Н.Б. Случай ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка 16 дней. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 82–86. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–82–86

The article describes a clinical case of early diagnosis of hereditary thrombophilia in a child in the neonatal period, based on clinical, laboratory and genetic examination. Clinical suspicion to hereditary hemostatic disorders, careful analysis of hereditary and family history allowed to identify and confirm with the help of PCR polymorphism of genes associated with hemostatic system in a child of two weeks of age. Early diagnosis allows to make an individual plan of observation and dynamic examination to prevent increased thrombosis and possible vascular catastrophe in the child, to prevent metabolic and hemostatic disorders in both the mother and her relatives, and in the probable future siblings of the patient, and in the long term and in his descendants.

Key words: children, hereditary diseases, thrombophilia.

For citation: Podsvirova E.V., Balakireva E.A., Romanova T.A., Churnosov M.I., Rudykh N.A., Golovchenko O.V., Yudina N.B. Case of early diagnosis of hereditary thrombophilia in a 16 days child. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 82–86 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–82–86

Дебют большинства наследственных заболеваний приходится на детский и подростковый возраст. Многие из них имеют прогрессирующее течение, ведут к инвалидизации, ухудшению качества и снижению продолжительности жизни детей [1]. Бурное развитие медицинской генетики привело к существенным достижениям в диагностике

и терапии наследственной патологии, что обуславливает актуальность их раннего выявления [1, 2]. Кроме того, определение носителей мутаций генов, приводящих к наследственным заболеваниям, создает возможность формирования групп риска развития различных критических состояний.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Подсви́рова Елена Васильевна – ст. преподаватель кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0001-8642-6085, e-mail: podsvirovae@bk.ru

Балакирева Елена Александровна – д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0002-3919-7045

Романова Татьяна Алексеевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0003-3914-9139

Чурносоев Михаил Иванович – д.м.н., проф., зав. кафедрой медико-биологических дисциплин Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0003-1254-6134

Рудых Наталья Александровна – к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного национального исследовательского университета

Головченко Олег Васильевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Белгородского государственного национального исследовательского университета

308015 Белгород, ул. Победы, д. 85.

Юдина Наталья Борисовна – зав. отделением Воронежской областной детской клинической больницы №1, ORCID: 0000-0002-7305-6959
394087 Воронеж, ул. Ломоносова, д. 114

Еще недавно диагноз «инсульт» у ребенка был казуистическим случаем в практике педиатра. Развитие современных технологий функциональных, лабораторных и нейровизуализационных методов обследования привело к статистически значимому увеличению количества диагностированных инсультов у детей [3–5]. Среди этиологических факторов острых нарушений мозгового кровообращения в детском и молодом возрасте наследственные и врожденные тромбофилии вышли на первое место [6].

В настоящее время найдены гены тромбофилии, нуклеотидные варианты которых способствуют развитию тромбозов у женщин во время беременности и родов, а также у детей, в том числе во внутриутробном и неонатальном периоде. Самыми значимыми считаются следующие:

– ген фактора V. Ген кодирует коагуляционный фактор V, который является одним из компонентов свертывающей системы крови (плазменное звено гемостаза). Активированный фактор V (FVa) в комплексе с активированной протромбиназой (FXa) превращает протромбин в тромбин, что приводит к формированию кровяного сгустка. Фактор V активируется тромбином, а за его деградацию отвечает активированный белок C. Лейденская мутация (замена гуанина на аденин в положении 1691 гена, приводящая к замене аминокислоты аргинин на глутамин в положении 506 белка) в гомозиготном состоянии (преимущественно) повышает риск образования тромбов;

– ген протромбина. Протромбин (фактор свертывания крови II, или FII) – гликопротеин плазмы крови, предшественник тромбина. Его высокое содержание может привести к повышенному тромбообразованию. С высоким содержанием протромбина ассоциирован полиморфный вариант 20210 G/A этого гена;

– ген фибриногена кодирует β-полипептидную цепь белка фибриногена – растворимого белка плазмы крови, который относится к группе глобулинов (фактор I свертывания крови). Под действием фермента тромбина этот белок способен превращаться в фибрин и образовывать тромб. Замена гуанина на аденин в регуляторной области гена *FGB* (455G/A) ассоциирована с повышенной концентрацией в плазме крови белка фибриногена;

– ген метилентетрагидрофолатредуктазы. Это внутриклеточный фермент, участвующий в превращении гомоцистеина в метионин при наличии кофакторов – пиридоксина (витамина B₆) и цианокобаламина (витамина B₁₂), а также фолиевой кислоты в качестве субстрата. Вариант 677C/T гена *MTHFR* ассоциирован с различными заболеваниями, для которых характерен широкий спектр клинических симптомов, в том числе гомоцистеинемия, приводящая к тромбозам;

– ген ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. Белок PAI-1 – один из основных компонентов тромболитической плазминоген-плазминовой системы. PAI-1 ингибирует тканевый и урокиназный активаторы плазминогена. Полиморфный вариант 4G затрагивает промоторную область (675 5G/4G *PAI-1*), сопровождается повышенной экспрессией гена и повышением уровня PAI-1 в крови. В результате снижается активность тромболитической системы, а риск тромбообразования возрастает примерно в 1,7 раза как у гомо-, так и у гетерозигот;

– ген гликопротеина IIb/IIIa. Рецепторный комплекс GP IIb/IIIa – главный среди всех рецепторов тромбоцитов и входит в состав группы цитоадгезинов. Под влиянием определенных стимулов (аденозиндифосфата, тромбина, тромбоксана, коллагена и др.) комплекс GP IIb/IIIa активируется и взаимодействует с различными лигандами (фибриногеном, фибронектином, фактором Виллебранда, витронектином, тромбоспондином), в результате чего происходит агрегация тромбоцитов [7].

Большинство современных исследований, посвященных этой проблеме, осуществляются с учетом критерия включения пациентов с состоявшейся сосудистой катастрофой или подтвержденным диагнозом наследственной тромбофилии [8]. Однако генетический анализ не входит в стандарты обследования новорожденных и должен быть как минимум обоснован, а в большинстве случаев оплачен. Тем актуальнее становится вопрос о ранней доклинической диагностике наследственной тромбофилии и формировании групп риска на основе как клинико-anamnestических, так и лабораторно-генетических данных.

Клинический случай. В отделение патологии новорожденных перинатального центра ОГБУЗ «Городская больница №2 Белгорода» поступил ребенок М. в возрасте 4 сут с основным диагнозом: перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, подострый период. Синдром угнетения ЦНС. Синдром тонусных нарушений.

Из анамнеза: ребенок от второй беременности. Первая беременность у матери – замершая на сроке 5 нед. Беременность желанная, мать состояла на учете в женской консультации с 16 нед, наблюдалась и обследовалась по стандартам. Беременность протекала на фоне гестационного сахарного диабета (получала диетотерапию), нарушений жирового обмена I степени, нейроциркуляторной дистонии по смешанному типу, острой респираторной вирусной инфекции на 21-й неделе гестации, хронической фетоплацентарной недостаточности. Роды первые в сроке 40–41 нед, самопроизвольные, в затылочном предлежании, первый период – 7 ч 50 мин, второй период – 25 мин, безводный промежуток – 6 ч 45 мин, околоплодные

воды светлые. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Антропометрические данные при рождении: масса 2950 г, рост 49 см, окружность головы 33 см, окружность груди 32 см. Ребенок вакцинирован в роддоме согласно национальному прививочному календарю. При исследовании плаценты выявлены признаки хронической фетоплацентарной недостаточности, хориоамнионит, сосудисто-стромальный экссудативный флебофуникулит.

Объективный осмотр: общее состояние средней степени тяжести. Частота сердечных сокращений 148 уд/мин, частота дыхательных движений 44 в 1 мин, сатурация крови кислородом 95%. Температуру тела удерживает. Вскармливание по требованию. Лактация у матери достаточная. Большой родничок 3×3 см, диастаз черепных швов до 1 см. Крик громкий, достаточной силы. Окраска кожи бледно-розовая, умеренно выражена «мраморность» кожных покровов. Тургор тканей достаточный. Подкожно-жировой слой снижен. Грудные железы нормальные. Отеков нет. Видимые слизистые оболочки чистые, влажные. Форма грудной клетки обычная, симметричная. Втяжения грудины, межреберных промежутков, напряжения крыльев носа нет. Легкие: дыхание пуэрильное, хрипы не выслушиваются. Сердце: границы относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, симметричный, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень выступает на 1–2 см из-под края реберной дуги. Селезенка выступает на 0,5 см из-под края реберной дуги. Стул кашицеобразный. Мочевыделения свободные. Половые органы сформированы правильно по мужскому типу. Неврологический осмотр: черепные нервы без патологии. Мышечная дистония. Сухожильные рефлексы живые, равные. Безусловные рефлексы новорожденных вызываются, быстро истощаются. Нистагма, атаксии нет.

Данные дополнительных методов обследования:

- группа крови I (0);
- анализ крови по программе массового неонатального скрининга: изменений не выявлено;
- общий анализ крови: эритроциты $6,15 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин 233 г/л; цветовой показатель 1,0; гематокрит 0,69 л/л; тромбоциты $167 \cdot 10^9/л$; лейкоциты $9,1 \cdot 10^9/л$, сегментоядерные 44%; лимфоциты 42%; моноциты 14%;
- биохимический анализ крови: общий белок 49,6 г/л; мочевины 2,8 ммоль/л; креатинин 33,3 мкмоль/л, билирубин общий 103,6 мкмоль/л; АСТ 33,4 ед/л; АЛТ 29,3 ед/л; сыворотка хилезная!

При заборе крови для стандартного исследования обращали на себя внимание быстрое ее расслоение и образование стержнеобразного тромба в пробирке (см. рисунок), в связи с чем проведение анализов было затруднено, а результаты вызывали



Рисунок. Образование стержнеобразного сгустка при заборе крови у пациента М.

Figure. The formation of a rod-shaped clot during blood sampling in patient M.

обоснованные сомнения. Кроме того, при повторных исследованиях повышенное содержание холестерина в крови: 11,03 ммоль/л, 16,7 ммоль/л, 15,7 ммоль/л, 7,7 ммоль/л, 17,3 ммоль/л при норме до 5,5 ммоль/л.

Общий анализ мочи в динамике без патологии.

На ЭКГ – синусовый ритм. Число сердечных сокращений 135 в минуту. Электрическая ось сердца вертикальная.

ЭхоКГ: открытое овальное окно 3,7 мм, сброс вправо; дисплазия межпредсердной перегородки; размеры полостей в норме, сократительная и насосная функции миокарда левого желудочка удовлетворительные.

Нейросонография: признаки перенесенной гипоксии, дилатация левого бокового желудочка.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: селезенка 53×22, остальные органы без особенностей.

Консультация невролога: перинатальное поражение ЦНС сочетанного генеза, острый период. Синдром нарушений мышечного тонуса. Синдром угнетения ЦНС.

Офтальмологом патологии не выявлено.

С учетом трудностей при взятии образцов крови, результатов лабораторных данных, наличия неврологической симптоматики у ребенка было предположено наследственное заболевание системы гемостаза – тромбофилия. Проведено соответствующее обследование – определение полиморфизмов ряда генов (фактора V, протромбина, фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы, ингиби-

тора активатора плазминогена 1-го типа гликопротеина IIIa) методом полимеразной цепной реакции. Заключение: выявлен генетический вариант 455G/A гена *FGB*, связанный с повышенным уровнем фибриногена в крови, генетический вариант метилентетрагидрофолатредуктазы 677C/T, связанный с повышенным уровнем гомоцистеина, и генетический вариант 675 5G/4G гена *PAI-1*, связанный с повышенной свертываемостью крови.

При дополнительном сборе семейного анамнеза выяснилось, что у матери во время беременности появились начальные признаки варикозного расширения вен бедра, бабушка по материнской линии страдает варикозным расширением вен в выраженной форме и гиперхолестеринемией. Матери проведено дополнительное обследование, выявившее гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемию: 15,3 ммоль/л (норма до 5,5 ммоль/л) и 6,6 ммоль/л (норма до 1,8 ммоль/л) соответственно.

Ребенок консультирован гастроэнтерологом, гематологом, генетиком.

Установлен диагноз: перинатальное поражение ЦНС, гипоксически-ишемического генеза, подострый период. Синдром угнетения ЦНС. Синдром тонусных нарушений. Вентрикулодилатация слева. Тромбофилия. Задержка внутриутробного развития II степени по гипотрофическому типу. Малые аномалии развития сердца. Открытое овальное окно. Дисплазия межпредсердной перегородки. Неонатальная желтуха. Семейная гиперхолестеринемия?

Ребенку осуществлялся мониторинг витальных функций. Проведено лечение: инфузионная терапия (через периферическую вену) в составе 5% и 10% раствора глюкозы, 10% раствора кальция глюконата, 2% раствора пентоксифиллина; внутрь

получал пантогам, 30% элькар, виферон, бифидум-бактерин.

Мальчик выписан домой с положительной динамикой в неврологическом и соматическом статусе: восстановление двигательной активности, мышечного тонуса, положительная весовая кривая. Намечена плановая госпитализация в ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва) для проведения углубленного обследования, в том числе необходимого для уточнения генеза гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у пробанда и его родственников.

Заключение

Таким образом, клиническая настороженность в отношении наследственных нарушений гемостаза, тщательный сбор семейного анамнеза позволили выявить и подтвердить с помощью молекулярно-генетического анализа полиморфизм генов, связанных с системой гемостаза, у ребенка двухнедельного возраста. Ранняя диагностика позволит составить индивидуальный план наблюдения и динамического обследования с целью профилактики повышенного тромбообразования и возможной сосудистой катастрофы у ребенка. Учитывая семейный анамнез, потерю предыдущей беременности, патологическое течение настоящей беременности, проблемы дезадаптации в раннем неонатальном периоде, а также клинические и лабораторные данные, можно предположить, что в данном случае имеется сочетанная патология — тромбофилия и гиперхолестеринемия, которая в дальнейшем может негативно влиять на здоровье ребенка. Раннее установление наследственного генеза патологии позволит проводить профилактику гемостатических и метаболических нарушений как у ребенка, так и у матери.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Николаева Е.А., Семьячкина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(4): 6–14. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Modern possibilities of treatment of hereditary diseases in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(4): 6–14. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14
2. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Гинтер Е.К. Наследственные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 936. [Bochkov N.P., Puzyrev V.P., Ginter E.K. Hereditary diseases. National leaders. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 936. (in Russ)]
3. Комарова И.Б., Зыков В.П. Классификация CASCADE артериального ишемического инсульта в детском возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013; 113(5–2): 10–15. [Komarova I.B., Zykov V.P. Classification CASCADE of arterial ischemic stroke in childhood. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov) 2013; 113(5–2): 10–15. (in Russ)]
4. Калмыкова Г.В., Балакирева Е.А., Неретина А.Ф. Судороги у детей как проявления инсульта. Вестник новых медицинских технологий 2009; 1: 297–298. [Kalmukova G.V., Balakireva E.A., Neretina A.F. Seizures in children as a manifestation of a stroke. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii (Journal of New Medical Technologies) 2009; 1: 297–298. (in Russ)]
5. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой М.: Издательство ООО «МК», 2016; 656. [Federal Manual on Pediatric Neurology. V.I. Guzeva (ed.). Moscow: Publisher LLC MK, 2016; 656. (in Russ)]
6. Bowers K.J., deVeber G.A., Ferriero D.M., Roach E.S., Vexler Z.S., Maria B.L. et al. Cerebrovascular Disease in Children: Recent Advances in Diagnosis and Management. J Child Neurol 2011; 26(9): 1074–1100. DOI: 10.1177/0883073811413585

7. Reshetnikov E., Zarudskaya O., Polonikov A., Bushueva O., Orlova V., Krikun E. et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. J Obstet Gynaecol Res 2017; 43(7): 1139–1144. DOI: 10.1111/jog.13329
8. Львова О.А., Шалькевич Л.В., Тырсин А.Н., Кузнецов Н.Н., Ковтун О.П. Факторы семейного, анте- и перинатально-

го анамнеза в прогнозировании развития инсульта у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 1: 58–65. [Lvova O.A., Shalkevich L.V., Tyrsin A.N., Kuznetsov N.N., Kovtun O.P. Factors of marital, ante- and perinatal history in predicting the development of stroke in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 1: 58–65. (in Russ)]

Поступила: 13.03.19

Received on: 2019.03.13

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.