



ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИСХОДЫ ГЕМОЛИТИКО- УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Попова А.В.

*Детская городская клиническая больница святого Владимира
Департамента здравоохранения Москвы,
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации*

Абасеева Т.Ю.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Детская городская клиническая больница святого Владимира
Департамента здравоохранения Москвы*

Эмирова Х.М.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Детская городская клиническая больница святого Владимира
Департамента здравоохранения Москвы*

Мстиславская С.А.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Детская городская клиническая больница святого Владимира
Департамента здравоохранения Москвы*

Музуров А.Л.

*Детская городская клиническая больница святого Владимира
Департамента здравоохранения Москвы,
Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования*

Орлова О.М.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Детская городская клиническая больница святого Владимира
Департамента здравоохранения Москвы*

Генералова Г.А.

*Детская городская клиническая больница святого Владимира
Департамента здравоохранения Москвы,
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации*

Панкратенко Т.Е.

*Детская городская клиническая больница святого Владимира
Департамента здравоохранения Москвы,
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской
области «Московский областной научно-исследовательский клинический
институт им. М.Ф. Владимирского»*

Широнина Н.В.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Детская городская клиническая больница святого Владимира
Департамента здравоохранения Москвы,
Москва, Россия*

Введение. Гемолитико-уремический синдром (ГУС), ассоциированный с шига-токсином («типичный» ГУС) – самая частая причина внебольничного острого повреждения почек (ОПП) у детей первых пяти-шести лет жизни. ГУС является жизнеугрожающей микротромбоангиопатией, поражающей не только почечное микроциркуляторное русло, но и микрососуды головного мозга, кишечника, сердца, печени, приводя к развитию полиорганных нарушений, обуславливающих вероятность летального исхода в острой фазе до 1,4-2,9%. В последнее десятилетие установлена связь между генетически опосредованной тромбофилией и риском развития тромбозов различной локализации, акушерской патологии, ишемического инсульта. Отмечается роль генетически обусловленной тромбофилии в прогрессирование хронической болезни почек (ХБП). В работе изучено влияние генетически опосредованной тромбофилии на клинические проявления и исходы ГУС в детском возрасте.

Пациенты, материалы, методы. Проведено обследование 47 пациентов с «типичной» формой ГУС в возрасте от 5 до 62 мес ($19,3 \pm 2,1$ мес), мальчики: девочки = 31:16, из них 31 обследованы в катамнезе от 2 до 17 лет. Обследование детей включало стандартный набор клинико-лабораторных тестов, применяемый у пациентов с острым повреждением почек (ОПП), а также генетическое исследование аллельного полиморфизма генов гемостаза: MTHFR (метилентетрафолатредуктаза), FV

(мутация Лейдена), PTG (протромбин), PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1), FGB (фибриноген), ITGB3 (тромбоцитарный рецептор фибриногена). Для определения связи между полиморфными маркерами генов, контролирующих синтез факторов свертывания и клинико-лабораторными признаками была выделена шкала «протромбогенных аллелей» (гомозиготный аллель-2 балла, гетерозиготный-1 балл), т.о. у каждого пациента суммировался «протромбогенный» профиль.

Результаты исследования. При исследовании гена фибриногена (FGBG(-455)A) у пациентов с ГУС только 3 (6,4%) имели гомозиготный «мутантный» полиморфизм А/А. Носительство полиморфизма А/А по сравнению с G/A или G/G соотносилось с периодом анурии в 2 раза длиннее ($27,33 \pm 10,17$ vs $10,22 \pm 1,73$ et $10,42 \pm 12,33$ суток; $p=0,007$ et $p=0,033$). Тяжесть повреждения почек отражает статистически значимо высокий уровень протеинурии при выписке из стационара ($3,47 \pm 3,26$ vs $0,46 \pm 0,15$ et $0,29 \pm 0,11$ г/л; $p=0,022$ et $p=0,004$) у пациентов с генотипом А/А.

При анализе полиморфизма гена MTHFR C677T (C>T) выявлено, что носительство гомозиготного полиморфизма Т/Т было ассоциировано со статистически значимым более длительным периодом анурии ($21,22 \pm 6,58$ vs $8,33 \pm 1,58$ дней, $p=0,018$) и длительностью заместительной почечной терапии (ЗПТ) ($37,66 \pm 9,87$ vs $17,16 \pm 3,54$ дней, $p=0,024$), длительностью анемии ($59,22 \pm 16,61$ vs $31,55 \pm 3,51$ дней, $p=0,037$) и выраженностью тромбоцитопении ($59,77 \pm 10,94$ vs $117,83 \pm 16,95$ тыс/мкл, $p=0,031$). При анализе полиморфизма гена PAI-1 4G(675)5G выявлена статистически значимая ассоциация как гетеро- (4G/5G), так и гомозиготного (4G/4G) полиморфизма с большей продолжительностью анурии ($12,96 \pm 2,43$ et $13,53 \pm 3,19$ vs $4,11 \pm 1,48$ дней; $p=0,042$ et $p=0,031$). Анализ гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3 (гликопротеина IIIa) C176T (L33P)) показал, что у детей с ГУС гомозиготный полиморфизм Р/Р встречается в 7 раз чаще, чем в популяции (6,4% vs 0,9%). У пациентов с генотипом Р/Р протеинурия при выписке была статистически значимо выше, чем у пациентов с генотипом L/L ($3,40 \pm 3,29$ vs $0,36 \pm 0,10$ г/л, $p=0,002$), что вероятно отражало тяжесть перенесенного ОПП.

При исследовании гена протромбина (PTG G20210 A) у детей с ГУС гомозиготного полиморфизма выявлено не было, а носительство гетерозиготного генотипа не влияло на выраженность клинических проявлений. То же можно сказать и об исследовании гена фактора V (FV Leiden G1691A), среди обследованных пациентов не выявлено гомозиготного полиморфного варианта, а наличие гетерозиготного не влияло на тяжесть клинических проявлений.

При анализе влияния количества аллельных полиморфизмов генов системы гемостаза на тяжесть течения ГУС были выделены 2 группы «протромбогенного» профиля по шкале «протромбогенных аллелей»:



1-3 балла ($n=29$; 61,7%) и 4-7 баллов ($n=18$; 38,3%). У пациентов с профилем 1-3 балла длительность анурии была в 2 раза меньше, чем при профиле 4-7 баллов ($8,7 \pm 1,3$ vs $15,8 \pm 3,6$ суток, $p=0,036$), различие статистически значимо.

Заключение. У пациентов с ГУС генетически обусловленная тромбофилия ассоциирована с увеличением степени острого повреждения почек и может служить дополнительным фактором прогрессирования ХБП в отдаленном анамнезе заболевания. Исследование маркеров тромбофилии при ГУС позволит прогнозировать течение заболевания и оптимизировать последующую нефропротективную терапию.