

К.И. Пшеничная, Т.А. Мельникова, Е.В. Люгаев

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С МАРКЕРАМИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

Кафедра педиатрии с курсами перинатологии и эндокринологии СПбГПМА,
Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург

В течение последних лет в практике детских гематологов стали чаще встречаться случаи тромботических гемостазиопатий. В работе представлены данные о 10 детях с наследственной тромбофилией в возрасте от 1 года 1 месяца до 17 лет. У 9 из них имели место проявления тромбозов, одна пациентка первично обратилась в связи с отягощенным семейным анамнезом. Большинство детей имели родственников с тромботическими осложнениями, 7 детей прошли молекулярно-генетическое обследование и получили подтверждение наследственного генеза патологии. У 4 детей в различных возрастах отмечались проявления кровоточивости микроциркулярного типа, сохранявшиеся в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет. Предложены диагностические приемы для выявления у детей и подростков наследственной тромбофилии на скрининговом этапе.

Cases of thrombotic clotting pathology became more frequent in practice of pediatric hematologist during last years. Authors present data about 10 children with hereditary thrombophilia aged 13 months — 17 years. 9 of these patients had clinical presentations of thrombosis, one female patient was examined because of positive family history of thrombosis. Most of patients had positive family history of thrombosis. Molecular genetic examination was performed in 7 cases and proved hereditary genesis of pathology. 4 patients developed signs of microcirculatory hemorrhagic syndrome persisted during a few months or a few years. Authors proposed diagnostic approaches for diagnosis of hereditary thrombophilia in children and adolescents on the stage of screening examination.

Раннее выявление тромбофилии, как признака потенциальной опасности возникновения тромбозов, служит одним из реальных факторов профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений у пациентов любого возраста. Тромботические гемостазиопатии стали предметом более пристального внимания педиатров в течение последних лет, как в результате повышения уровня диагностических возможностей, так и вследствие расширения круга знаний в данном вопросе [1, 2]. Несмотря на то, что тромботические состояния как таковые значительно чаще имеют место у лиц старшего возраста, наличие тромбофилии как симптомокомплекса, характеризующего повышенную опасность тромбозов и тромбоэмболий [3, 4], может иметь место в детском возрасте, начиная с периода новорожденности. Прежде всего это относится к генетически детерминированным формам данной патологии, проявления которой в детском возрасте преобладают над приобретенными формами [5]. Данные о частоте тромбофилий у детей разнообразны и мало сопоставимы в связи с отсутствием соот-

ветствующих регистров. Частота гетерозиготного носительства только одного из видов патологии — мутации фактора V Лейден — среди европейцев составляет от 2 до 16% [6]. А.В. Чупрова и соавт. указывают, что у детей с тромбоэмболическими нарушениями в 10–62% имеются врожденные тромбофилические состояния. Разрешающие факторы для проявлений наследственных тромбофилий в большинстве случаев аналогичны причинам приобретенных тромботических состояний: центральные венозные катетеры, катетеры пуповины, опухолевые заболевания, системные васкулиты, ДВС-синдром, химиотерапия, травмы, иммобилизация, инфекции, аутоиммунная патология, шок, сепсис, прием эстрогенов, пероральных контрацептивов, гипергомоцистеинемия и др. [7, 8]. При возникновении тромбозов в подобных случаях педиатру достаточно сложно решить вопрос о врожденном или приобретенном генезе тромбофилии. Значительная роль в диагностике принадлежит предшествующему гемостазиологическому анамнезу ребенка и семейному анамнезу: наличие ишемических ин-

сультов, рецидивирующих нарушений мозгового кровообращения, инфарктов различных органов, тромбоэмболических осложнений, варикозной болезни вен и др. Патогенетическими механизмами тромбофилии могут служить гемореологические нарушения, дефекты сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, дефицит или аномалии антикоагулянтов, плазменных факторов свертывания, нарушения фибринолиза, метаболические расстройства, а также сочетания нескольких видов дефектов. Известно, что подобные нарушения могут быть как приобретенными, так и генетически обусловленными, которые в свою очередь подразделяются на гомозиготные и гетерозиготные. По данным А.В. Чупровой и соавт. [7], предполагается, что гетерозиготное носительство дефекта сопровождается клинической манифестацией тромбофилии у детей в сравнительно более старшем возрасте. Таким образом, диагностика тромбофилии у детей должна включать клинико-anamnestический комплекс сведений о наличии тромботических, тромбоэмболических и ишемических эпизодов у ребенка и его родственников, а также результаты дополнительных лабораторных исследований ребенка и членов его семьи. Современные методы лабораторного обследования предполагают выполнение полного клинического анализа крови, исследование функции тромбоцитов, включая показатели внутрисосудистой активации, коагулограмму с определением показателей антикоагулянтной активности и системы фибринолиза, среди которых имеют приоритетное значение маркеры активации, а также молекулярно-генетическое тестирование [9]. Совершенно обоснованным в педиатрической практике следует считать двухэтапный принцип диагностики, состоящий из скринингового этапа, — для выявления тромбофилии как таковой, и второго этапа, выявляющего форму и патогенетические механизмы тромбофилии [10, 11]. Известно, что эти механизмы различны в зависимости от вида пострадавшего сосуда. Так, артериальные тромбозы в основе патогенеза имеют нарушения целостности сосудистой стенки и активацию адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. Венозные тромбозы в основном обусловлены снижением кровотока и/или нарушением коагуляционного и фибринолитического потенциала плазмы. Некоторыми авторами показан более широкий и разнообразный спектр гемостатических нарушений. Так, известно активное участие тромбоцитов в венозных тромбозах за счет внутрисосудистой генерации тромбина [12], повышения уровня мембранных тромбоцитарных микровезикул и снижения уровня простаглицлина в зоне венозного застоя [13, 14]. Эти и другие подобные исследования указывают на мультифакторный генез тромбозов у каждого из пациентов.

На базе Консультативно-диагностического центра для детей среди пациентов, страдающих различными видами гемостазиопатий, частота встре-

Таблица 1

Частота встречаемости пациентов с тромботическими осложнениями среди детей, обследованных врачами-гематологами КДЦД

Группа обследованных	2006 г.	2007 г.	2008 г.
Всего обследовано за год	2066	2459	1917
Из них с тромбозами	5	7	14
%	0,21	0,28	0,73

чаемости детей с тромботическими проявлениями сравнительно невелика, но имеет отчетливую тенденцию к росту в течение последних лет (табл. 1). Анализ повода для обращения к врачу-гематологу выявил 4 основные категории пациентов:

1) направлены хирургами в связи с наличием тромботических осложнений ранее: после оперативных вмешательств, иммобилизации конечностей вследствие переломов, а также «спонтанных» тромбозов;

2) направлены неврологом после перенесенных ишемических инсультов;

3) обратились самостоятельно по инициативе родителей при наличии отягощенного семейного анамнеза по тромбофилии;

4) обратились первично в связи с проявлениями повышенной кровоточивости, но в процессе обследования была выявлена тромбофилия.

Цель настоящей работы — привлечь внимание педиатров к вероятности разнообразных клинических проявлений, в том числе геморрагического синдрома, у детей и подростков с тромбофилией.

Материалы и методы исследования

Объектом наблюдения были 10 пациентов, обратившихся в 2008 г. к гематологу КДЦД в возрасте 1 года 1 мес — 17 лет: 6 девочек и 4 мальчика, имевших различные виды тромботических проявлений или угрозу таковых (табл. 2).

Анализ дополнительных анамнестических данных включал следующие сведения:

1) проявления геморрагической болезни новорожденных;

2) тромботические эпизоды и осложнения в течение всей жизни, в том числе после травм, операций, состояния иммобилизации, инфекций, постановки центральных и периферических катетеров и др., ишемические инсульты;

3) геморрагические симптомы: носовые кровотечения, синяковость, петехии, кровоизлияния в склеры, на видимых слизистых оболочках, кровь в стуле и др;

4) наличие у кого-либо из родственников варикозной болезни, инфарктов миокарда, инсультов, тромбозов и тромбоэмболий любой локализации;

5) отягощенный акушерский и гинекологический анамнез матери: выкидыши, преждевременные роды,

Таблица 2

Характеристика тромботических проявлений у наблюдаемых детей

Больные	Возраст	Клинические проявления
Елизавета П.	13 лет	Отсутствие тромботических проявлений (диагностика по данным дополнительных исследований и анамнеза)
Вероника Б.	1 год 1 мес	Тромбоз сосудов голени, ампутация конечности
Анастасия Б.	17 лет	Рецидивирующие тромбозы вен конечностей
Анна Л.	16 лет	Ишемический инсульт
Екатерина Л.	2 года 6 мес	Острое нарушение мозгового кровообращения
Иван К.	17 лет	Острые нарушения мозгового кровообращения
Алексей Ц.	13 лет	Острые нарушения мозгового кровообращения
Ксения Ф.	12 лет	Острое нарушение мозгового кровообращения
Михаил П.	5 лет	Острое нарушение мозгового кровообращения
Эрик В.	3 года	Ишемические инсульты

угрозы прерывания беременности, неverifiedированные эпизоды болей в животе и лихорадки.

Всем пациентам проведено лабораторное обследование, которое включало в себя следующие методы: клинический анализ крови, выполненный на гематологическом анализаторе фирмы Hoffman La Roche (Франция) с оценкой морфометрических показателей тромбоцитов; определение длительности кровотечения по Дьюку; функциональную активность тромбоцитов определяли на автоматическом анализаторе агрегации тромбоцитов фирмы «Solar» (Беларусь); коагулологическое исследование проводили на коагулометре STA-Compart

фирмы «Roche» (Швейцария): определяли антиген и активность фактора Виллебранда, группу крови и Rh-фактор. В лаборатории свертывания крови Российского НИИ гематологии и трансфузиологии исследовали внутрисосудистую активацию тромбоцитов по методу А.С. Шитиковой, а также проводили молекулярно-генетическое тестирование: маркеры дисфункции плазменного звена гемостаза (мутация в гене фактора V (FV Leiden), G20210-A в гене протромбина, полиморфизмы 675-4G/5G в гене PAI-1, 455-G/A в гене фактора I, 46-C/T в гене фактора XII), маркеры дисфункции тромбоцитарного звена гемостаза (полиморфизмы в генах 1565T-C (A1/A2) в гене гликопротеина GpIIIa (HPA-1); 434T-C (2A/2B) в гене гликопротеина GpIb (HPA-2); 807C-T в гене гликопротеина GpIa, и полиморфизм H1/H2 в гене рецептора АДФ (P2Y12); маркеры атеросклероза и артериальной гипертензии (полиморфизм 677C-T в гене метилентетрагидрофлат редуктазы (MTHFR)).

Результаты и их обсуждение

Все дети исследуемой группы имели проявления тромбофилии в анамнезе. У 8 из 10 детей в семьях были родственники с анамнезом, отягощенным по тромбофилии, причем в 3 из 8 семей подобные проявления отмечались более, чем у одного родственника (табл. 3). Молекулярно-генетическое тестирование удалось выполнить в 7 из 10 случаев: у всех детей генетический дефект был подтвержден, в том числе у одного ребенка при отсутствии отягощенного по тромбофилии семейного анамнеза. В то же время 2 из 3 детей, не обследованных на генетические маркеры, имели отягощенный семейный анамнез, включая летальные исходы по причине тромбозов у родственников первой линии родства. В одной из этих семей тромбозы отмечались сразу у 3 кровных родственников. Таким образом, можно предположить у 9 из 10 пациентов наличие тромбофилии врожденного генеза.

Таблица 3

Клинико-лабораторная характеристика наблюдаемых детей с тромбофилией

Имя пациента	Возраст	Проявления тромбозов у пациента	Тромбозы у родственников	Геморрагические симптомы у пациента	Кровоточивость в семье	Маркер тромбофилии
Лиза П.	13 лет	—	4 чел	+	—	полиморфизм гена Gp IIIa гетерозиготный
Вероника Б.	1 год 1 мес	+	3 чел	+	—	не исследованы
Настя Б.	17 лет	+	1 чел	—	—	полиморфизм гена фактора I
Анна Л.	16 лет	+	1 чел	—	—	гипергомоцистеинемия
Катя Л.	2 года 6 мес	+	2 чел	+	—	не исследованы
Иван К.	17 лет	+	1 чел	—	—	полиморфизм гена фактора I
Алексей Ц.	13 лет	+	1 чел	+	—	полиморфизм гена GpIIIa гетерозиготный
Ксения Ф.	12 лет	+	1 чел	—	—	мутация в гене фактора V
Миша П.	5 лет	+	Нет	—	—	не исследованы
Эрик В.	3 года	+	Нет	—	—	полиморфизм гена фактора I

Таблица 4

Геморрагический синдром у наблюдаемых детей с тромбофилией

Больные, возраст	Геморрагический синдром	Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$	Длительность кровотечения по Дьюку	Генетический маркер тромбофилии
П.Л., 13 лет	Носовые кровотечения, синячковость до 10 лет	239	4 мин 30 с	Полиморфизм гена GrIIIa гетерозиготный
Б.В., 1 год 1 мес	Экхимозы, кровотечения при мелких повреждениях, мелена	399	7 мин	Не исследованы
Л.Е., 2 года 6 мес	Экхимозы до 2 лет	480	3 мин 30 с	Не исследованы
Ц.А. 13 лет	Носовые кровотечения до 10 лет	291	3 мин	Полиморфизм гена GrIIIa гетерозиготный

4 детей наблюдаемой группы, кроме тромботических проявлений, страдали проявлениями кровоточивости в отдельные периоды своей жизни (табл. 4): один из детей только в периоде новорожденности, один пациент — до 2 лет, 2 пациента — в возрасте до 10 лет. Характер геморрагических проявлений, представленный в табл. 4, указывает на то, что дети более старшего возраста страдали носовыми кровотечениями, причем эта жалоба возникла у обоих детей уже в школьном возрасте и сохранялась в течение нескольких лет. Кровотечения были необильными, с различной продолжительностью, но не более 15 мин, в разные времена года, спонтанные, без видимых причин с частотой от нескольких раз в неделю до одного раза в 3–4 месяца. Местных предрасполагающих факторов со стороны слизистой оболочки носа не обнаруживалось. Геморрагические симптомы у всех 4 детей соответствовали микроциркуляторному типу кровоточивости. Семейный анамнез по повышенной кровоточивости не был отягощен ни в одном случае. У 2 из этих пациентов выявлены маркеры тромбофилии — полиморфизм гена GrIIIa, 2 других детей генетически не обследованы, но имеют, как показано выше, отягощенный семейный анамнез, в том числе с неблагоприятными исходами тромбозов.

Таким образом, дети, страдающие врожденными тромбофилиями, могут в определенные периоды детства страдать проявлениями повышенной кровоточивости. Вероятно, нарушения в системе гемостаза в этих случаях не ограничиваются локальным дефектом, а имеют более сложный, многофакторный характер. Таковыми являются, в частности, дефицит витамин К-зависимых факторов коагуляции в сочетании с нарушениями протеинов С и S. Это может служить причиной геморрагической болезни новорожденных, а впоследствии — тромботических осложнений [15]. В других случаях у более старших детей, в том числе страдающих тромбофилией, могут иметь место приобретенные нарушения

сосудисто-тромбоцитарных реакций гемостаза на фоне возрастной динамики вегетативных реакций, эндокринной системы [16]. Вероятность сочетания и чередования у пациента эпизодов кровоточивости и тромботических нарушений делает достаточно сложной трактовку результатов лабораторного обследования и требует дифференцированного подхода к диагностике нарушений сиюминутных, транзиторных и врожденной гемостазиопатии, создающей основу для тромботических нарушений во все последующие периоды жизни. В этой связи обследование системы гемостаза у ребенка должно не только выполняться повторно, но в различные периоды роста и развития с учетом анатомо-физиологических особенностей.

Выводы

1. У детей с врожденной тромбофилией нарушения в системе гемостаза имеют комплексный характер: клинические симптомы обусловлены не только отдельно взятым генетическим дефектом, а более широким кругом реакций, что может сопровождаться различными клиническими проявлениями в разном возрасте.

2. Факт наличия у ребенка любого возраста геморрагических проявлений не позволяет исключить врожденную тромбофилию.

3. На первом этапе работы с пациентом с предполагаемой гемостазиопатией необходимо использовать специально подготовленный комплекс вопросов (анкету), включающий как сведения о тромботически-ишемических проявлениях у ребенка и членов его семьи, так и о симптомах повышенной кровоточивости.

4. При обследовании ребенка с подозрением на тромбофилию все лабораторные показатели, за исключением молекулярно-генетических маркеров следует выполнять повторно в динамике, как на фоне клинических проявлений (тромботических и геморрагических), так и в периоды клинического благополучия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вавилова Т.В.* Антитромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля (лекция). Клин. лаб. диагностика. 2004; 12: 21–32.
2. *Алексеев Н.А.* Геморрагические диатезы и тромбофилии. СПб.: «Гиппократ», 2005: 516–556.
3. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. Том 3, 3-е изд. М.: «Ньюдиамед», 2005: 133–147.
4. *Момот А.П.* Патология гемостаза. СПб.: «ФормаТ», 2006: 50–63.
5. *Моргунова М.А., Курилова И.В., Лужина И.И. и др.* Тромбофилии детского возраста. Гематология и трансфузиология, 2009; 54 (1): 40.
6. *Долгов В.В., Свиринов П.В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М-Тверь: «Триада», 2005: 184–194.
7. *Чупрова А.В., Лоскутова С.А., Анмут С.Я., Стуров В.Г.* Геморрагические и тромботические заболевания у детей: диагностика, терапия. Ростов н/Д: «Феникс», 2007: 77–83.
8. *Васильев С.А., Виноградов В.Л., Гемджян Э.Г., Орел Е.В.* Сочетанные генетические и приобретенные формы тромбофилий. 4-я Всерос. конф. «Клиническая гемостазиология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). М.: «НИЦССХ им. А.Н. Бакулева», 2009: 84–85.
9. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: «Ньюдиамед», 2001: 219–228.
10. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Классификация и основы диагностики гематогенных тромбофилий. Официальный сайт научного общества «Клиническая гемостазиология»: <http://www.hemostas.ru/public/p10.htm>: 1-3.
11. *Момот А.П.* К вопросам организации клинико-лабораторного исследования нарушений гемостаза в учреждениях первичного звена здравоохранения. Клинико-лабораторный консилиум, 2007; (16): 80–81.
12. *Паншина А.М.* Роль некоторых тромбоцитарных рецепторов в развитии тромбофилии. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, том XI (3). СПб.: «Издательство СПбГМУ», 2004: 31–37.
13. *Белязо О.Е.* Клиническая значимость исследования тромбоцитарного звена гемостаза у больных с артериальными и венозными тромбозами. Там же: 68–73.
14. *Heijnen HF, Schiel AE, Fijnheer R et al.* Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and alpha granules. Blood. 1999; 94: 3791–3799.
15. *Шабалов Н.П.* Неонатология. Том 2, 4-е изд. М.: «МЕД-пресс-информ», 2006: 236–240.
16. *Арсентьев В.Г.* Функциональная активность тромбоцитов при вегетативных дисфункциях у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1998.