

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРОМБОФИЛИЕЙ

**Игорь Олегович МАРИНКИН, Тамара Владимировна БЕЛОУСОВА,
Валерий Александрович ПЛЮШКИН**

*ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России РФ
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52*

В настоящей работе представлены данные ретроспективного анализа и проспективного наблюдения беременных и родильниц с тромбофилией и их новорожденных. На основании полученных данных прослежена тенденция влияния тромбофилий на течение гестационного процесса, состояние здоровья и системы гемостаза у детей. Обнаружена высокая частота полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла как у женщин, так и у их детей, что значительно повышает тромбогенный потенциал свертывающей системы крови и способствует развитию ишемически-геморрагических осложнений в перинатальном периоде. Изменения в системе гемостаза у новорожденных от матерей с тромбофилией характеризуются тенденцией к гиперкоагуляции по внешнему и внутреннему механизмам свертывания крови, более высоким уровнем тромбинемии, что свидетельствует о риске развития у них тромботических осложнений.

Ключевые слова: тромбофилия беременных, полиморфизм генов, гемостаз, новорожденные.

Повышенное тромбообразование в акушерской практике является одной из значимых причин развития осложнений беременности и синдрома потери плода [1]. В этой связи все большее внимание привлекают вопросы, связанные не только с течением и исходами беременности, но и с состоянием здоровья детей при наличии тромбофилии у матерей. Частота регистрации данной патологии у беременных прогрессивно увеличивается, что также определяет актуальность данной проблемы. В настоящее время благодаря внедрению новых методов исследования установлена связь приобретенной и генетически обусловленной (наследственной) тромбофилии с такими распространенными формами акушерской патологии, как невынашивание беременности на ранних сроках, задержка внутриутробного развития плода, гестоз, фетоплацентарная недостаточность (ФПН) [1]. В частности, выявлены сочетания диспластических синдромов с рецидивирующими тромбозами кровеносных сосудов и ишемией органов, связанные как с дефектами сосудистой стенки, снижением ее тромборезистентности, так и с гематогенными тромбофилиями, чаще с резистентностью фактора Va к активированному протеину C, гипергомоцистеинемией и гиперагрегационным синдромом [4]. Вследствие этого тромбогенные

полиморфные варианты генов системы гемостаза и фолатного цикла (протромбина G20210A, фактора V 1691 G/A (мутация Лейден), метилентетрагидрофолатредуктазы, PAI-I, тромбоцитарного гликопротеида GpIIb/IIIa) привлекают к себе все большее внимание [2, 3].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния тромбофилии у беременных на течение гестационного процесса, состояние здоровья детей и их систему гемостаза с учетом полиморфизма генов-участников гемостатических реакций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для реализации данной цели проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного (форма 003) и историй родов 59 женщин (форма 096) с тромбофилическими состояниями, историй развития их 61 новорожденного (форма 097), а также проспективное наблюдение и обследование 71 новорожденного и 70 родильниц с различными формами тромбофилий. В общей сложности в исследовании принял участие 261 пациент (матерей – 129, новорожденных – 132) ГБУЗ НСО Государственной Новосибирской областной клинической больницы (ГНОКБ), исследование проводилось с 2007 по 2010 г.

*Маринкин И.О. – д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета
Белюсова Т.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии и неонатологии
Плюшкин В.А. – аспирант кафедры факультетской педиатрии и неонатологии, e-mail: plyushkin@ngs.ru*

Для сравнения полученных результатов в качестве нормативных значений показателей для детей использовались данные параметров системы гемостаза у здоровых новорожденных, полученные И.В. Пикаловым (1998 г., исследования проводились в одной и той же лаборатории гемостаза ГБУЗ НСО ГНОКБ, на однотипном оборудовании и реактивах) [5]. Забор крови у матерей и новорожденных (3–5 сутки жизни) осуществляли для исследования с применением следующих стандартизированных методик.

1. Подсчет количества тромбоцитов в камере Горяева методом фазово-контрастной микроскопии по К.П. Зак и Н.И. Науменко (1962).

2. Оценку агрегации тромбоцитов, индуцированную АДФ, по Born/O'Brien (1962) в модификации В.Г. Лычева и О.И. Толочко (1974).

3. Определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по Caen et al. (1968).

4. Определение протромбинового времени (ПТВ) по Quick (1935).

5. Определение тромбинового времени (ТВ) по Biggs, Macfarlane (1962).

6. Определение концентрации фибриногена хронометрическим методом по Clauss (1957).

7. Определение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме с помощью орто-фенантролинового теста (ОФТ) по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (1987).

8. Определение в плазме крови волчаночного антикоагулянта (ВА) с использованием скрининговых, противовесных и подтверждающих фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов (в соответствии с методическими рекомендациями З.С. Баркагана и соавт., 2003).

9. Скрининг нарушений в системе протеина С – по оценке нормализованного отношения.

10. Определение активности антитромбина III фотометрическим методом.

11. Определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы AXIS (Норвегия).

Исследования про- и антикоагулянтного звеньев системы гемостаза проводились с использованием автоматического коагулометра ACL-200 Instrumentation Laboratory – IL (США).

Молекулярно-генетическое тестирование ДНК клеток буккального эпителия выполнено в группе Фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН методом ПЦР и включало в себя исследование полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла: протромбина – FII (20210 G/A), фактора V (Arg506Gln или мутация FV Leiden), метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (Ala222Val), ингибитора активатора плазминогена – PAI-I (675 4G/5G) и тромбоцитарного гликопротеида – GpIIb/IIIa (Leu33Pro). Исследования проводились в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «BIOSTAT» (версия 4.03), электронных таблиц Microsoft Excel XP и включала в себя подсчет объема анализируемой группы (n), средних арифметических величин (M) и стандартной ошибки среднего (m). Оценка значимости различий двух независимых групп осуществлялась с помощью параметрического критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст беременных составил $29,1 \pm 5,1$ лет. Идентифицированная гематогенная тромбофилия установлена у 44 (34,1 %) женщин, а неидентифицированная – у 85 (65,9 %) беременных. В структуре нарушений системы гемостаза среди идентифицированных гематогенных тромбофилий у 11 (25 %) беременных выявлен антифосфолипидный синдром (АФС), у 15 (34,1 %) диагностированы нарушения в системе протеина С. Гиперагрегационный синдром (изолированный и вторичный) был установлен у 9 (20,5 %) беременных, гиперфибриногенемия также имела место у 9 (20,5 %) женщин, еще у 5 (11,4 %) был диагностирован хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. Установлены также единичные случаи тромбофилии метабо-

Таблица 1

Нарушения системы гемостаза при идентифицированной гематогенной тромбофилии у беременных		
Вид нарушений системы гемостаза	Количество беременных	%
АФС	11	25
Хронический ДВС крови	5	11,4
Гиперагрегационный синдром	9	20,5
Гиперфибриногенемия	9	20,5
Нарушения в системе протеинов С и S	15	34,1
Гиперпродукция FVIII	1	2,3
Тромбофилия метаболического генеза (в том числе гипергомоцистеинемия)	1	2,3
Дефицит антитромбина III	1	2,3
Комбинированные формы	15	34,1

Таблица 2

**Характеристика полиморфных вариантов генов системы гемостаза
и фолатного цикла у женщин с тромбофилией**

Вариант полиморфизма генов	Вариант генотипа	Количество женщин с генетическим полиморфизмом	% (от общего числа женщин, имеющих мутации)
FII (20210 G/A)	20210 G/A	1	1,6
FV Leiden (Arg506Gln)	1691 G/A	3	4,9
MTHFR (Ala222Val)	677 C/T	34	55,7
	677 T/T	11	18
GpIIa (Leu33Pro)	1565 T/C	13	21,3
PAI-I (675 4G/5G)	675 4G/5G	46	75,4
	675 4G/4G	10	16,4
Отсутствие полиморфизма по данным генам		3	4,7 (от общего числа обследованных)

лического генеза (в том числе гипергомоцистемии), дефицита антитромбина III и гиперпродукции VIII фактора. Комбинированная форма гематогенной тромбофилии установлена в 15 (34,1 %) случаях наблюдения. Полученные данные представлены в табл. 1.

Всем женщинам, включенным в исследование, проведено тестирование на носительство тромбогенных аллелей полиморфных вариантов генов MTHFR, PAI-I, GPIIa, фактора V Leiden, фактора II – протромбина. В результате исследования у 61 (95,3 %) женщины были выявлены наличие и различные сочетания полиморфных вариантов указанных выше генов системы гемостаза и фолатного цикла.

При этом аллели 20210A гена FII и 1691A гена FV наблюдались только в гетерозиготном варианте у одной и трех женщин соответственно (табл. 2). Гомозиготного варианта носительства данных аллелей обнаружено не было. Аллель 677T гена MTHFR был выявлен у 45 (73,8 %) матерей, при этом 34 (55,7 %) женщины были гетерозиготны по данному полиморфному локусу, а 11 (18 %) – гомозиготны. Наличие тромбогенного полиморфного варианта 1565C гена GpIIa установлено у 13 (21,3 %) женщин и только в гетерозиготном состоянии. Аллель 4G в –675 положении гена PAI-I выявлен у 56 (91,8 %) матерей, в том числе в гомозиготном варианте 4G/4G – у 10 (16,4 %). Изолированный дефект одного из исследуемых генов выявлен лишь у 14 (23 %) женщин. Сочетание двух аллелей, ассоциированных с тромбогенными состояниями, обнаружено у 37 (60,7 %) женщин, сочетание трех – у 10 (16,4 %). Отсутствие патологических аллелей среди 5 исследуемых полиморфных локусов генов системы гемостаза установлено только у 3 (4,7 %) матерей.

Течение беременности при наличии тромбофилии осложнилось развитием гестоза в

85 (65,9 %) случаях наблюдения. При этом он регистрировался у всех беременных при хроническом ДВС-синдроме, т.е. в 1,4 раза чаще, чем при других формах нарушений в системе гемостаза. Средняя степень тяжести гестоза отмечена у 62 (72,9 %) беременных с тромбофилиями. Другим осложнением гестационного процесса явилась угроза прерывания беременности, которая отмечена у 67 (51,9 %) женщин. Фетоплацентарная недостаточность установлена в 83 (64,3 %) случаях, она регистрировалась в 1,4 раза чаще при хроническом ДВС-синдроме. В ее структуре у 22 (26,5 %) беременных установлена субкомпенсированная форма, а у 61 (73,5 %) – компенсированная, первая наиболее часто выявлялась при хроническом ДВС-синдроме – у 60 % беременных. При оценке состояния внутриутробного плода в 21 (16,3 %) случае отмечено наличие хронической гипоксии. Вместе с тем при хроническом синдроме ДВС крови у беременных она имела место в 40 % случаев, что в 1,2 раза чаще, чем при других нарушениях системы гемостаза. Родоразрешение путем операции кесарева сечения было проведено 67 (51,9 %) женщинам. Представленные данные отражены в табл. 3.

Доношенными по гестационному сроку родились 122 (92,4 %) ребенка, недоношенными

Таблица 3

Осложнения гестационного процесса и их частота при тромбофилии

Осложнение	Количество беременных	%
Гестоз	85	65,9
Внутриутробная гипоксия плода	21	16,3
Угроза прерывания беременности	67	51,9
Фетоплацентарная недостаточность	83	64,3

Таблица 4

Характеристика патологических состояний у детей от матерей с тромбофилией

Характер патологических состояний	Количество детей	%
Церебральная ишемия	45	34,1
Синдром дыхательных расстройств	16	12,1
Синдром постгипоксической дизадаптации сердечно-сосудистой системы	26	19,7
Тромботические и геморрагические осложнения	41	31,1

ми – 10 (7,6 %) детей. Масса тела при рождении у доношенных детей в среднем составила 3540 ± 37 г, у недоношенных – 2264 ± 184 г. Тяжелое и средней степени тяжести состояние при рождении зарегистрировано у 22 (16,7 %) детей. Тяжесть состояния была обусловлена патологической неврологической симптоматикой у 22 (100 %) детей и морфофункциональной незрелостью (недоношенностью) у 10 (45,5 %) детей, расстройство функции дыхания отмечено у 12 (54,5 %) новорожденных. Течение раннего неонатального периода у 45 (34,1 %) новорожденных осложнилось развитием церебральной ишемии I–III степени тяжести, чаще всего, в 80 % случаев, данная патология регистрировалась у детей, родившихся от матерей с хроническим синдромом ДВС крови, т. е. в 1,5 раза чаще, чем при других нарушениях системы гемостаза. У 16 (12,1 %) детей имели место проявления респираторной несостоятельности. Признаки синдрома постгипоксической дизадаптации сердечно-сосудистой системы зарегистрированы у 26 (19,7 %) детей. Различного рода тромботические и геморрагические осложнения отмечены у 41 (31,1 %) новорожденного. В свою очередь у их матерей наиболее частым нарушением системы гемостаза (в 36,4 % случаев) был АФС. В общей сложности тромбогеморрагические расстройства у новорожденных при наличии у матерей АФС регистрировались в 1,4 раза чаще, чем при других формах нарушений в системе гемостаза. Полученные данные представлены в табл. 4.

В структуре тромботических и геморрагических проявлений у детей лидировал кожный геморрагический синдром, он выявлен у 23 (56,1 %) младенцев, кефалогематомы малых и средних размеров сформировались у 9 (22 %) детей, гематемезис – у 7 (17,1 %), внутрижелудочковые кровоизлияния диагностированы у 3 (7,3 %) новорожденных, тромбозы сосудов выявлены у 3 (7,3 %) детей (сагиттального и поперечного синусов головного мозга, сосудистого сплетения левого бокового желудочка, правой общей и поверхностной бедренной ар-

Таблица 5

Характеристика тромбогеморрагического синдрома у детей от матерей с тромбофилией

Характер тромбогеморрагического синдрома	Количество детей	%
Кожный геморрагический синдром	23	56,1
Гематемезис	7	17,1
Внутрижелудочковые кровоизлияния	3	7,3
Тромбозы сосудов	3	7,3
Кефалогематомы	9	22
Синдром ДВС крови	2	4,9
Сочетание разных форм геморрагического синдрома	8	19,5

терий – по данным компьютерной томографии и ультразвукового исследования), у 2 детей развился синдром ДВС крови. Сочетание тромботических и геморрагических проявлений установлено у 8 (19,5 %) новорожденных. Данные по структуре тромботических и геморрагических расстройств у новорожденных отражены в табл. 5.

Состояние различных звеньев системы гемостаза было изучено только у доношенных детей, родившихся от матерей с установленной тромбофилией, на 3–5 сутки жизни. Результаты исследования представлены следующим образом:

- оценка внутреннего механизма гемоконгуляции проводилась на основе АПТВ, средние показатели которого составили $32,3 \pm 0,6$ с при возрастной норме $57,2 \pm 2,5$ с, что указывает на наличие гиперкоагуляционного сдвига у данной группы новорожденных ($p < 0,001$);

- оценка внешнего механизма свертывания крови осуществлена на основе ПТВ, величина которого составила в среднем $12,7 \pm 0,2$ с при возрастной норме $33,0 \pm 1,1$ с, что также подтверждает наличие гиперкоагуляции у данной категории детей ($p < 0,001$);

- конечный этап свертывания крови оценивали с помощью определения ТВ, показатель составил $15,9 \pm 0,4$ с, что в сравнении с возрастными показателями нормы ($12,2 \pm 0,1$ с) дает основание считать, что в наших наблюдениях имело место удлинение тромбинового времени по отношению к нормативным значениям ($p < 0,001$);

- уровень фибриногена составил $3,9 \pm 0,1$ г/л, что в 1,4 раза превысило значение данного показателя в сравнении со средними значениями возрастной нормы – $2,8 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,001$), но оставалось в пределах допустимых колебаний, т. е. на уровне верхней границы нормы;

– оценка уровня тромбинемии проводилась на основании ОФТ, значения показателя составили $22,5 \pm 0,7 \times 10^{-2}$ г/л, тогда как возрастная норма соответствует значениям $12,8 \pm 0,4 \times 10^{-2}$ г/л, что является свидетельством высокого тромбогенного риска у этих детей ($p < 0,001$);

– количество тромбоцитов у детей группы исследования составило $248,5 \pm 8,1 \times 10^9$ /л, что значимо не отличалось от возрастной нормы – $275,0 \pm 0,5 \times 10^9$ ($p > 0,05$);

– оценка агрегационной активности тромбоцитов у новорожденных осуществлялась при использовании максимальных доз АДФ (5 мкМ), индуцирующих необратимую агрегацию, значения показателя составили в среднем $11 \pm 0,5$ с, что при сравнении с контрольными величинами свидетельствовало о наличии сниженной активности тромбоцитов. Полученные данные представлены в табл. 6.

В результате проведенного исследования генетического материала у 63 (96,9 %) детей выявлены различные сочетания тромбогенных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла. Аллель 20210А гена FII был обнаружен в гетерозиготном варианте у одного ребенка, а аллель 1691А гена FV Leiden – у 3 детей. Гомозиготное носительство данных аллелей не выявлено ни в одном случае. Полиморфный вариант 677Т гена MTHFR определен у 43 (68,3 %), при этом гетерозиготное носительство обнаружено у 34 (54 %) новорожденных, а гомозиготное – у 9 (14,3 %). Среди обследованных новорожденных тромбогенный вариант 1565С гена GpIIa присутствовал у 24 (38,1 %) детей и только в гетерозиготном состоянии. Аллель 4G в –675 положении гена PAI-I выявлен у 49 (77,8 %) детей, при этом у 33 (52,4 %) новорожденных в гетерозиготном варианте (4G/5G), а в гомозиготном (4G/4G) – у 16 (25,4 %) детей.

Таблица 6

Сравнительная характеристика показателей системы гемостаза у детей от матерей с тромбофилией ($M \pm m$)

Показатель гемостаза	Группа контроля ($n = 42$)	Группа исследования ($n = 65$)
АПТВ, с	$57,2 \pm 2,5$	$32,3 \pm 0,6^*$
ПТВ, с	$33,0 \pm 1,1$	$12,7 \pm 0,2^*$
ТВ, с	$12,2 \pm 0,1$	$15,9 \pm 0,4^* (n=64)$
АДФ-агрегация, с	–	$11 \pm 0,5 (n=54)$
ОФТ, $\times 10^{-2}$ г/л	$12,8 \pm 0,4$	$22,5 \pm 0,7^*$
Уровень фибриногена, г/л	$2,8 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,1^*$
Количество тромбоцитов в крови, $\times 10^9$ /л	$275,0 \pm 20,5$	$248,5 \pm 8,1$

* Отличие от соответствующего значения в группе контроля статистически значимо при $p < 0,001$.

Только у 2 (3,1 %) новорожденных не было обнаружено ни одного аллеля, ассоциированного с тромбогенными состояниями, в изучаемых полиморфных локусах. Полученные результаты отражены в табл. 7.

Таким образом, установлено большое число сочетаний полиморфных вариантов исследуемых генов, в частности, лишь у 22 (34,9 %) детей, рожденных от матерей с тромбофилией, выявлен изолированный «дефект» одного из исследуемых генов, сочетание двух тромбогенных аллелей обнаружено у 25 (39,7 %) детей, трех – у 16 (25,4 %) новорожденных (табл. 8).

В парах «мать – ребенок» были диагностированы одинаковые мутации по следующим генам: Лейденская мутация – в одной паре, MTHFR – у 26 (40,6 %) пар, PAI-I – у 31 (48,4 %), GpIIa – 8 (12,5 %). Также прослеживается зависимость выявления мутаций в парах

Таблица 7

Распределение полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла системы гемостаза у новорожденных от матерей с тромбофилией

Вариант полиморфизма генов	Вариант генотипа	Количество детей с генетическим полиморфизмом	% (от общего числа детей, имеющих мутации)
FII (20210 G/A)	20210 G/A	1	1,6
FV Leiden (Arg506Gln)	1691 G/A	3	4,8
MTHFR (Ala222Val)	677 C/T	34	54
	677 T/T	9	14,3
GpIIa (Leu33Pro)	1565 T/C	24	38,1
PAI-I (675 4G/5G)	675 4G/5G	33	52,4
	675 4G/4G	16	25,4
Отсутствие полиморфизма по данным генам		2	3,1 (от всех детей)

Таблица 8

Сочетание полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у новорожденных от матерей с тромбофилией

Количество мутаций	Количество детей	% (от общего числа пациентов, имеющих мутации)
1	22	34,9
2	25	39,7
3	16	25,4
0 (из 5 исследуемых генов)	2	3,1 (от всех детей)

«мать – ребенок»: у 16 из 64 (25 %) пар мутации по рассматриваемым генам у детей полностью совпадают с материнскими. И лишь в одной паре «мать – ребенок» имеется полное отсутствие мутаций по исследуемым генам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушения в системе гемостаза при тромбофилии у обследованных беременных гетерогенны и представлены АФС, гиперагрегационным синдромом, хроническим синдромом ДВС крови, нарушениями в системе протеина С, комбинированными формами гематогенной тромбофилии, в том числе связанными с носительством тромбогенных полиморфных вариантов генов MTHFR, PAI-I, GPIIb, фактора V Leiden, фактора II – протромбина. Вместе с тем нарушения гемостаза в виде гиперпродукции VIII фактора, гиперфибриногемии и тромбофилии метаболического генеза нами определены лишь в редких случаях.

При тромбофилии течение беременности осложняется развитием ФПН, гестоза, преимущественно средней степени тяжести, угрозой прерывания беременности и хронической внутриутробной гипоксией плода, что определяет необходимость оперативного родоразрешения более чем в половине случаев всех родов.

Обнаружена высокая частота полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла как у женщин, так и у их детей, что значительно повышает тромбогенный потенциал свертывающей системы крови и способствует развитию вышеуказанных осложнений в перинатальном периоде. Период адаптации детей к внеутробной жизни (ранний неонатальный период) протекал с нарушениями в их состоянии в форме полиорганных дисфункций ишемического генеза (церебральной ишемии, дыхательных расстройств, синдрома постгипоксической дизадаптации сердечно-сосудистой системы) и развитием у одной трети детей тромбгемор-

рагического синдрома в виде петехиальной экзантемы и экхимозов, гематемезиса, внутрижелудочковых кровоизлияний и тромбоза сосудов (сагиттального и поперечного синусов головного мозга, сосудистого сплетения левого бокового желудочка, правой общей и поверхностной бедренной артерий). Структура клинических проявлений представлена в табл. 4 и 5. Среди тромбгеморрагических расстройств у новорожденных регистрировался кожный геморрагический синдром в 56,1 % случаях, кефалогематомы – в 22 %, гематемезис – в 17,1 % случаях, внутрижелудочковые кровоизлияния и тромбозы сосудов – у 7,3 % детей, отмечены также единичные случаи синдрома ДВС крови, у 19,5 % новорожденных установлено сочетание различных клинических проявлений.

Особенно обращают на себя внимание наличие и частота различного рода «перинатальных» нарушений при хроническом синдроме ДВС крови у матерей. Так, беременность в 1,4 раза чаще осложнялась развитием гестоза и формированием ФПН, в 1,2 раза чаще регистрировалась хроническая внутриутробная гипоксия плода в сравнении с другими нарушениями системы гемостаза у женщин. У детей, родившихся от матерей с данным нарушением системы гемостаза, в 1,5 раза чаще отмечались гипоксически-ишемические поражения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. При наличии у беременных АФС тромбгеморрагические осложнения у их детей регистрировались в 1,4 раза чаще, чем при других вышеперечисленных формах нарушений системы гемостаза.

Выявленные изменения в системе гемостаза у новорожденных, родившихся от матерей с тромбофилией, характеризуются тенденцией к гиперкоагуляции по внешнему и внутреннему механизмам свертывания крови, а также более высоким уровнем тромбинемии, что свидетельствует о высоком риске развития тромботических осложнений у детей данной группы, находя подтверждение в структуре патологических состояний и заболеваемости, выявленных в раннем неонатальном периоде.

Наличие генных мутаций у детей указывает на необходимость учета генетической предрасположенности к тромботическим осложнениям для обоснования постоянного и длительного наблюдения, коррекции имеющихся нарушений в системе гемостаза, особенно в случаях развития у них в различные возрастные периоды жизни критических состояний и тяжелых заболеваний, а также при необходимости проведения оперативного вмешательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г., Дробинская А.Н. Тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога. Новосибирск, 2007. 88 с.
Serov V. N., Pasman N.M., Sturov V.G., Drobinskaya A.N. Thrombophilia in practice of gynecologist. Novosibirsk, 2007. 88 p.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений. М., 2007. 1064 с.
Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akin'shina S.V. Thrombosis and thromboembolism in obstetric-gynecologic clinic: molecular-genetic mechanisms and strategy of preventive maintenance of thromboembolism episodes. M., 2007. 1064 p.
3. Saidi S., Mahjoub T., Slamia L.B. et al. Polymorphisms of the human platelet alloantigens HPA-1, HPA-2, HPA-3, and HPA-4 in ischemic stroke // *Am. J. Hematol.* 2008. 83. 570–573.
4. Котовицкова Е.Ф., Бувеч Е.И., Куликов В.П. и др. Генетический полиморфизм системы гемостаза у больных с венозной дисфункцией при мезенхимальной дисплазии // *Бюл. сибирской медицины.* 2008. 7. (Прил. 2). 64–65.
Kotovshchikova E.F., Buevich E.I., Kulikov V.P. et al. Genetic polymorphism of hemostasis system in patients with venous dysfunction at mesenchymal dysplasia // *Byul. sibirskoi meditsiny.* 2008. 7. (Suppl. 2). 64–65.
5. Пикалов И.В. Механизмы, диагностика и пути коррекции важнейших нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Барнаул, 1998.
Pikalov I.V. Mechanisms, diagnostics and methods of correction of the major disturbances of the hemostasis in not premature newborns: abstract of thesis. ... doctor of medical sciences. Barnaul, 1998.
6. Сердюк Г.В., Момот А.П., Цывкина Л.П., Момот О.А. Традиции и новации в диагностике антифосфолипидного синдрома. СПб., 2008. 92 с.
Serdyuk G.V., Momot A.P., Tsyvkina L.P., Momot O.A. Traditions and innovations in the antiphospholipid syndrome diagnostics. SPb., 2008. 92 p.
7. Суворова А.В., Абраменко Л.И., Курдеко И.В., Назарова Р.В. Патология системы гемостаза у новорожденных. Барнаул, 2004. 34 с.
Suvorova A.V., Abramenko L.I., Kurdeko I.V., Nazarov R.V. Pathology of hemostasis system in newborns. Barnaul, 2004. 34 p.

POLYMORPHISM OF GENES, HEALTH STATUS AND HEMOSTASIS SYSTEM CONDITION IN CHILDREN OF MOTHERS WITH TROMBOPHILIA

Igor' Olegovich MARINKIN, Tamara Vladimirovna BELOUSOVA,
Valery Aleksandrovich PLYUSHKIN

Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

The paper presents data on the retrospective analysis and prospective observation of pregnant and postpartum women with thrombophilia and their newborns. Based on these data the tendency of thrombophilia influence on the course of gestational process, health, and hemostatic system condition in children has been observed. A high frequency of polymorphic variants of genes of hemostatic system and folate cycle in both women and their children has been revealed, that greatly increases the thrombogenic potential of blood coagulation system and promotes the development of ischemic-hemorrhagic complications during perinatal period. Changes in hemostatic system in newborn infants of women with thrombophilia have been characterized by the tendency to hypercoagulation through external and internal mechanisms of blood clotting, and higher level of thrombinemia that testify to the risk of development of thrombotic complications.

Key words: thrombophilia in pregnant, polymorphism of genes, hemostasis, newborns.

Marinkin I.O. – doctor of medical sciences, professor, rector, head of the chair of gynecology and obstetrics of the pediatric faculty
Belousova T.V. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair of faculty pediatrics and neonatology
Plyushkin V.A. – post-graduate student of the chair of faculty pediatrics and neonatology,
e-mail: plyushkin@ngs.ru