

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕАЛИЗАЦИИ ТРОМБОЗОВ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА НА ФОНЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

Олеся Андреевна Филиппова¹, Ирина Вениаминовна Вахлова²,
Николай Николаевич Кузнецов³, Ольга Танюхановна Кабдрахманова⁴

^{1, 2, 3} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

^{1, 2, 4} ГАУЗ СО Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

¹ glesenok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6592-3784>

² vachlova-61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

³ kuznetsovniki@yandex.ru

⁴ kab-olya@yandex.ru

Аннотация

Введение. Проблема неонатальных тромбозов в клинической практике приобретает все большую актуальность в связи с ее значением в развитии осложненного течения периода новорожденности у детей с наследственными и приобретенными факторами тромбогенного риска. **Цель работы** – представить клинический случай развития множественных тромбозов у доношенного новорожденного ребенка с врожденным пороком сердца на фоне мультигенной тромбофилии, осложнившегося неонатальным сепсисом. **Материалы и методы.** Материалами для исследования послужила первичная медицинская документация: история новорожденного, история болезни пациента – новорожденного ребенка с установленным диагнозом тромбоза крупных сосудов, с врожденным пороком сердца и наличием генетической тромбофилии, находившимся под наблюдением в течение двух месяцев. Оценивали результаты проведенных объективных, лабораторных (клинические анализы крови, исследование показателей гемостаза, концентрации гомоцистеина, молекулярно-генетическое исследование генов ферментов гемостаза, генов ферментов фолатного цикла) и инструментальных (КТ-ангиография органов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ЭХО-кардиография, ультразвуковая доплерография) методов исследования. **Результаты и обсуждение.** В рассматриваемом клиническом наблюдении отягощенный молекулярно-генетический фон, заключающийся в виде носительства полиморфизмов гена ингибитора активатора плазминогена и генов ферментов фолатного цикла: MTHFR 677 – С/Т, MTHFR 2756 – А/Г, MTRR 66 – Г/Г, гипергомоцистеинемия явились факторами, обусловившими формирование множественных тромбозов у пациента, родившегося с критическим врожденным пороком сердца (ВПС), способствовали генерализации инфекционного процесса с развитием полиорганной недостаточности, усугубили течение послеоперационного периода после коррекции порока сердца. **Заключение.** Клинический случай демонстрирует развитие множественных тромбозов и септического процесса у ребенка, родившегося с ВПС. Результаты молекулярно-генетического исследования доказали наличие у ребенка наследственной тромбофилии, явившейся предиктором развития тромбозов и, возможно, фактором риска, усугубившим тяжесть генерализованного инфекционного процесса, осложнившего пре- и послеоперационные периоды лечения основного заболевания – ВПС.

Ключевые слова: новорожденный, тромбоз, тромбофилия, гомоцистеин.

Для цитирования: Филиппова, О. А. 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. 21 (3). С. 100-106. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-100-106>

@ Филиппова О. А., Вахлова И. В., Кузнецов Н. Н., Кабдрахманова О. Т.
@ Filippova O. A., Vachlova I. V., Kuznetsov N. N., Kabdrakhmanova O. T.

CLINICAL CASE OF THROMBOSIS IN A NEWBORN CHILD WITH CONGENITAL HEART DISEASE AGAINST THE BACKGROUND OF HEREDITARY THROMBOPHILIAOlesia A. Filippova¹, Irina V. Vakhlova², Nikolay N. Kuznetsov³, Olga T. Kabdrakhmanova⁴^{1,2,3} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia^{1,2,4} Regional children's clinical hospital, Ekaterinburg, Russia¹ glesenok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6592-3784>² vachlova-61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>³ kuznetsovnichik@yandex.ru⁴ kab-olya@yandex.ru**Abstract**

Introduction. The problem of neonatal thrombosis is becoming increasingly urgent in clinical practice due to its importance in the development of a complicated course of the neonatal period in children with hereditary and acquired thrombogenic risk factors. **The aim of the investigation** is to present a clinical case of multiple thromboses in a premature newborn infant with congenital heart disease on the background of multigenic thrombophilia, complicated by neonatal sepsis. **Materials and methods.** Materials for the investigation were the primary medical records: history of the newborn, medical history of the patient-newborn child with the established diagnosis of great-vessel thrombosis, with the congenital heart disease and the presence of genetic thrombophilia, who was under observation for 2 months. The findings of objective, laboratory (clinical blood tests, investigation of hemostasis parameters, homocysteine concentration, molecular-genetic study of hemostasis enzymes genes, folate cycle enzymes genes) and instrumental (CT angiography, ultrasonic examination of abdominal cavity and retroperitoneal organs, ECHO cardiography, ultrasonic Dopplerography) research methods were evaluated. **Results and Discussion.** In the clinical observation under consideration, there was a burdened molecular genetic background consisting of carriage of plasminogen activator inhibitor gene polymorphisms and folate cycle enzyme genes: MTHFR 677 – C/T, MTHFR 2756 – A/G, MTRR 66 – G/G, and hyperhomocysteinemia were the factors responsible for multiple thrombosis in a patient born with critical congenital heart disease (CHD), contributed to generalization of the infection process with the development of multiple organ failure, and exacerbated the postoperative period after correction of heart disease. **Conclusion.** The clinical case demonstrates the development of multiple thrombosis and septic process in a child born with CHD. The results of molecular genetic study proved the presence of hereditary thrombophilia in the child, which was a predictor of thrombosis development and probably a risk factor aggravating the severity of generalized infectious process, which complicated pre- and postoperative periods of the main disease, CHD.

Key words: newborn, thrombosis, thrombophilia, homocysteine.

For citation:

Filippova O. A., Vakhlova I. V., Kuznetsov N. N., Kabdrakhmanova O. T. Clinical case of thrombosis in a newborn child with congenital heart disease against the background of hereditary thrombophilia. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 100-106. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-100-106>

ВВЕДЕНИЕ

Подвергается сомнению значение генетических полиморфизмов в развитии тромбозов различной локализации у новорожденных детей [1–4]. В 1995 и 1997 гг. два регистра новорожденных из Канады и Германии собрали проспективные данные о случаях тромботических состояний из нескольких центров [5]. В исследовании Rukhmi Bhat, Riten Kumar с соавт. частота неонатального тромбоза определяется как 15,0 на 1000 госпитализаций [6]. Неонатальный ишемический инсульт имеет распространенность 1:4000 новорожденных детей [7, 8]. По нашему мнению, распространенность тромбозов других локализаций у новорожденных мало исследована, представлена отдельными клиническими случаями и требует более широкого освещения и профессионального обсуждения в доступной медицинской литературе.

Цель работы – представить клинический случай развития множественных тромбозов у доношенного новорожденного ребенка с врожденным пороком сердца на фоне мультигенной тромбофилии, осложнившегося неонатальным сепсисом.

МАТЕРИАЛЫ МЕТОДЫ

Представлен клинический случай острого нарушения мозгового кровообращения и тромбоза подкожной вены левой конечности у новорожденного ребенка с врожденным пороком сердца (ВПС). Материалами для исследования послужила первичная медицинская документация: история новорожденного, история болезни пациента – новорожденного ребенка с установленным диагнозом тромбоза крупных сосудов с врожденным пороком сердца и наличием генетической тромбофилии, находившимся под наблюдением в течение двух

месяцев. Оценивали результаты проведенных объективных лабораторных методов исследования: клинические анализы крови, исследование крови на гемостаз, концентрацию гомоцистеина, генетическое исследование генов ферментов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемостаза, полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла; инструментальных методов исследования: инструментальная визуализация ВПС и локализации тромба – КТ-ангиография органов грудной клетки и головного мозга, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства (УЗИ), ЭХО-кардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ребенок Я. от 2-й беременности, протекавшей на фоне ранней пренатальной диагностики (в 13 недель ВПС): атриовентрикулярный канал, общий артериальный ствол. В 14 недель беременности был проведен кордоцентез для диагностики хромосомных патологий, получен полный хромосомный набор клеток человека 46XY. Второй триместр беременности протекал на фоне бессимптомной бактериурии, анемии легкой степени и гестационного сахарного диабета, не требовавшего назначения инсулинотерапии. У матери вторые роды протекали быстро, в 39–40 недель, продолжительность родов составляла 2 часа 5 минут, безводный период был короткий (5 минут), потуги продолжались в течение 5 минут.

Родился ребенок, мальчик, с массой тела 3620 граммов, длиной тела 52 см, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах, соответственно, 6 и 7 баллов. Состояние новорожденного оценивалось как тяжелое за счет нарушения кровообращения 2Б стадии. На момент первого осмотра в родильном зале кожа и видимые слизистые, имели цианотичный оттенок, тургор тканей был достаточным, подкожно-жировая клетчатка была развита хорошо. Дыхание пуэрильное, проводилось по всем легочным полям, хрипов не наблюдалось. Частота дыхательных движений – 70 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, выслушивался грубый интенсивный систолический шум в точке верхушечного толчка и точке Боткина – Эрба. Частота сердечных сокращений варьировала от 170 до 190 ударов в минуту. Живот – правильной формы, мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации, печень выступала из-под края реберной дуги на 0,5 см, край ровный, безболезненный. Селезенка не пальпировалась. Отмечалось отхождение мочи.

Учитывая наличие внутриутробно диагностированного ВПС, уточненного после рождения в родовом зале при проведении ЭХО-КГ, был поставлен диагноз: врожденный порок сердца: критический стеноз клапана легочной артерии (градиент систолического давления на клапане 62 мм рт. ст.), декстро-транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки. В связи с пороком сердца ребенок был переведен с первых минут жизни в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Учитывая наличие сложного комбинированного ВПС с дуктус-зависимым кровообращением, для поддержа-

ния проходимости артериального протока была начата инфузия простагландина (Е1-алпростадил, Ай Ди Ти Биологика ГмбХ, Германия) в дозе 0,05 мкг/кг/мин. через периферический внутривенный катетер с дополнительным портом В. Braun Melsungen AG (размер 24G × 3/4), установленный в медиальную подкожную вену правой руки. Состояние ребенка в течение первых суток стабилизировалось.

На вторые сутки жизни ребенок был переведен в стабильном состоянии в отделение патологии новорожденных для подготовки к оперативному вмешательству для коррекции ВПС. Нарушение кровообращения не нарастало.

На восьмые сутки жизни появились маркеры воспаления: лейкоцитоз $22,24 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 66 мг/л, ПКТ 7,95 мг/л (табл. 1, 2) и прогрессирование нарушения кровообращения, включая высокие показатели креатинина и мочевины (табл. 2), что потребовало перевода в ОРИТН. При оценке неврологического статуса ребенок находился в сознании, на осмотр реагировал гримасой плача. С учетом нарастания кислородной зависимости, неэффективности самостоятельного дыхания, снижения показателей сатурации до 60 % ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких с параметрами вентиляции (РЕЕР 5 см H₂O, PIP 22 см H₂O, частота вдохов 60 в минуту, FiO₂ – 30 %). При объективном осмотре отмечались бледно-цианотичная окраска кожи, выраженная пастозность тканей, нарастание тахикардии до 180 в минуту и тахипноэ до 70 в минуту. Пульсация на лучевых артериях и артериях тыла стопы была удовлетворительная. Показатели артериального давления находились в пределах нормы. При проведении ЭХО-КГ наблюдалось отсутствие прямого тока крови по легочной артерии, уменьшение размеров открытого артериального протока, что потребовало увеличения дозы простагландина Е1 до максимальной – 0,1 мкг/кг/мин. Был установлен венозный доступ в большую подкожную вену бедра по методу Сельдингера катетером для центральных вен В. Braun Certofix Mono Paed S110, начата комбинированная антибактериальная (меропенем 20 мг/кг и линезолид 10 мг/кг) и противогрибковая (флуконазол 25 мг/кг с переходом на 12 мг/кг) терапия. С учетом клиники и маркеров воспаления был выставлен дополнительный конкурирующий с основным заболеванием диагноз: поздний неонатальный сепсис. Во время всего наблюдения при проведении инфузионной терапии с целью профилактики тромбозов катетеров в инфузионный раствор добавлялся гепарин натрия из расчета 1 ЕД/мл готового раствора согласно клиническим рекомендациям [9].

К 13 суткам жизни маркеры воспаления снизились (табл. 1, 2), состояние ребенка стабилизировалось, он был переведен в детское кардиохирургическое отделение. При поступлении в место стояния веносекции – большая подкожная вена бедра слева – отмечались признаки тромбоза (изменение цвета кожного покрова в виде синюшного оттенка, болезненность в месте стояния венозного катетера, отсутствие проходимости инфузионного раствора). Продолжалась терапия простагландином Е1 в дозировке 0,01 мкг/кг/мин., антибактериаль-

ная терапия, в составе инфузионной терапии вводился гепарин натрия. В результате проведения УЗИ сосудов вен в просвете большой подкожной вены бедра слева был обнаружен тромб. Центральный венозный катетер в месте стояния большой подкожной вены бедра слева был удален. Установлен подключичный катетер в правую подключичную артерию, выполнено зондирование полостей сердца. Был назначен низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия в дозе 1,5 мг/кг).

На 14 сутки жизни с учетом анатомии порока сердца, течения инфекционного процесса было принято решение о выполнении оперативного вмешательства в объеме системно-легочного шунта без искусственного кровообращения. Состояние ребенка на момент окончания операции оставалось стабильным. Проводились инотропная поддержка адреномиметиками (допамин 0,05 мкг/кг/мин.), введение низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия 1,5 мг/кг). Через шесть часов после операции появился высокий уровень азотистых шлаков в крови. Проведение УЗИ сосудов почек выявило сохранность кровотока в почках. Учитывая сохраняющийся высокий уровень креатинина (171 ммоль/л), были выставлены показания для проведения процедуры перитонеального диализа, что потребовало установкой перитонеального катетера.

На 15 сутки, с учетом уровня гемоглобина (70 г/л), проводилась гемотрансфузия эритроцитарной взвеси по индивидуальному подбору. По данным УЗИ сосудов конечности отмечалась положительная динамика в виде регрессирования тромбоза подкожной вены бедра и полного восстановления кровотока. Терапия низкомолекулярным гепарином была закончена на 15 сутки жизни, по данным коагулограммы – выраженная тромбоцитопения (77*10⁹/л), умеренная гипофибриногенемия (1,5 г/л), умеренное увеличение концентрации Д-димеров (1,81 г/мл) (табл. 3).

На 16 сутки жизни перитонеальный катетер был удален. В это же время у ребенка появились неврологические симптомы в виде гипотонии, гипорефлексии, что явилось основанием для подозрения на наличие синус-тромбоза головного мозга.

На 18 сутки ребенок поступил в ОРИТН ОДКБ, состояние расценивалось как тяжелое за счет течения послеоперационного периода, дыхательной недостаточности 3-й степени, нарушения кровообращения 1–2-й степени. Объективно отмечалось наличие массивных отеков конечностей, сохранялась неврологическая симптоматика, продолжа-

Таблица 1
Общий анализ крови пациента Я.

Сутки жизни	WBC 10*9/л	RBC 10*12/л	HGB г/л	PLT 10*9/л	NEU %	Lym %	Mon %	EO %
1	19,54	4,77	141	156	79,5	13,1	6,0	0,9
2	17,74	4,58	136	157	60,4	20,2	7,9	11,2
8	22,24	3,65	134	151	65,8	21,2	15,1	10,8
10	9,06	3,64	134	142	32,3	40,1	22,0	4,6
12-13	7,74	2,33	70	143	35,6	41,3	18,0	3,9
15	10,4	4,7	138	77	44,0	31,4	22,7	1,4
18	9,99	4,63	134	127	42,0	34,1	17,6	5,6
28	7,46	4,34	134	358	42,6	33,8	8,3	1,0

Таблица 2
Биохимические анализы крови пациента Я.

Сутки жизни	Калий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л	Общий белок, г/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, мкмоль/л	СРБ, мг/л	ПКТ, мг/л
1	4,35	136	51			0,23	
2	4,22	136	50			0,51	
8	4,0	135	56	161	15,8	66,0	7,95
10	2,93	141	50	145	17,5	45,0	3,18
12-13	3,1	144	50	171	17,0	33,0	2,17
15	6,03	140	51	130	18,1	22,0	0,39
18	4,31	139	50	110	12,3	2,75	0
28	4,33	134	50	50	12,1	0,1	
35	4,35	135	50	30	12,1	0,2	

Таблица 3
Коагулограмма крови пациента Я.

Сутки жизни	PLT 10*9/л	Фибриноген, г/л	АЧТВ, сек	Д-димер, нг/мл	ПТВ, сек	Антитромбин, %	Протеин С, %
2	157	3,3	55	1,1	13	63	35
15	77	1,5	70	1,81	14,4	52,1	35
18	127	3,3	47,2	4,04	13,4		
28	358	3,4	45,3	1,4	12,4		

ло сохраняться умеренное повышение азотистых шлаков при нормальном уровне электролитов крови (табл. 2). По данным нейросонографии выявлены признаки паренхиматозного кровоизлияния в теменные области головного мозга. По результатам КТ-ангиографии головного мозга диагностирован подострый синус-тромбоз верхнего саггитального и левого поперечного синусов; выявлены венозные геморрагические инфаркты в теменных областях с двух сторон, умеренно выраженные признаки отека вещества головного мозга. Возобновлена терапия низкомолекулярным гепарином (эноксапарин натрия 3 мг/кг/сут) в два внутривенных введения; по данным коагулограммы отмечена положительная динамика – увеличение тромбоцитов (127 × 10⁹/л), нормализация концентрации фибриногена (3,3 г/л), увеличение концентрации Д-димеров (4,04 г/мл), что косвенно свидетельствует о лизисе тромбов (табл. 3). Ребенку продолжена антибактериальная терапия, сохранялась потребность в ИВЛ. Учитывая наличие у пациента тромбозов различной локализации, провели молекулярно-генетическое исследование генов плазменного, фибринолитического, тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также генов ферментов фолатного цикла.

Таблица 4

Маркеры генетической тромбофилии у пациента Я. (18 сутки жизни)

Гены	Гены	Выявленный генотип	Нормальный генотип
Фибриноген	FGB -455 G>A	G/G	G/G
Ингибитор активатора плазминогена	PAI-1 -675 5G>4G	4G/4G	5G/5G
Протромбин	F2 20210 G>A	G/G	G/G
Фактор 5	F5 1691 G>A	G/G	G/G
Фактор 7	F7 10976 G>A	G/G	G/G
Фактор 13	F13 34 G>T	G/G	G/G
Интегрин альфа 2	ITGA2 807 C>T	G/G	G/G
Тромбоцитарный гликопротеин IIIb	ITGB3 1565 T>C	T/T	T/T
Метилентетрагидрофолат-редуктаза 677	MTHFR 677 C>T	C/T	C/C
Метилентетрагидрофолат-редуктаза 1298	MTHFR 1298 A>C	A/A	A/A
Метионин-синтаза	MTR 2756 A>G	A/G	A/A
Метионин-синтаза-редуктаза	MTRR 66A>G	G/G	A/A

На 20 сутки у ребенка был отмечен эпизод тонико-клонических судорог. Был назначен фенobarбитал (50 мг в сутки). Таким образом, к 20 суткам жизни ребенок наблюдался с диагнозом:

Основной: 1. Оперированный врожденный порок сердца: критический стеноз клапана легочной артерии (операция: системно-легочный шунт, клипирование открытого артериального протока), D-транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки. 2. Подострый синус-тромбоз в области верхнего сагитального и левого поперечного синусов. Венозные геморрагические инфаркты в теменных областях с двух сторон. Тромбоз большой подкожной вены левой нижней конечности.

Осложнения основного заболевания: поздний неонатальный сепсис.

В лечении продолжалась инфузионная, антибактериальная, антикоагулянтная терапия.

Молекулярно-генетическое исследование выявило носительство следующих патологических полиморфизмов (табл. 4):

- 1) патологическая гомозигота 4G/4G гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1-675;
- 2) гетерозиготное носительство генов ферментов фолатного цикла – MTHFR 677 C/T, MTR 2756 A/G, MTRR 66 A/G.

Результаты молекулярно-генетического исследования явились основанием для дополнительного исследования концентрации уровня гомоцистеина в крови. У пациента Я. уровень гомоцистеина составлял 34,4 мкмоль/л, что значительно превышало референсные значения (табл. 5). В связи с этим дополнительно в терапию назначен комплекс витаминов группы В.

В течение последующих 10 дней на фоне проводимого лечения в состоянии ребенка отмечалась медленная положительная динамика: ребенок находился в сознании, судорожный синдром купировался, уменьшались признаки недостаточности кровообращения, стабилизировались показатели

Уровень гомоцистеина крови пациента Я.

Таблица 5

Время исследования	Гомоцистеин, мкмоль/л	Референсные значения Наумов А. В., 2013 [10], Березовская Т. С., 2018 [11]
18 сутки жизни	34,4	До 5 мкмоль/л
38 сутки жизни – после применения препаратов комплекса группы В в течение 10 дней	5,69	

гемодинамики. Продолжалась ИВЛ в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания. В неврологическом статусе сохранялись гипотония, гипорефлексия, сосательный рефлекс был угнетен.

К 28 дню жизни состояние ребенка стабилизировалось. Параметры ИВЛ минимальные, мальчик был экстубирован и переведен на инвазивную респираторную поддержку СРАР. Появилась положительная динамика в неврологическом статусе: ребенок стал более активно реагировать на осмотр, открывать глаза, появился кашлевой рефлекс. Энтеральное питание усваивал в объеме 2/3 физиологической потребности. Массивные отеки полностью регрессировали, диурез в пределах физиологической нормы. Далее ребенка перевели на самостоятельное дыхание с умеренной кислородной зависимостью. Уровень лабораторных показателей практически нормализовался, отчетливая положительная динамика в лейкоцитарной формуле, уровень биохимических маркеров соответствовал физиологической возрастной норме.

На 35 сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии недоношенных и новорожденных детей в состоянии средней степени тяжести. Тяжесть за счет умеренной неврологической симптоматики, дыхательной недостаточности 1 степени с умеренной кислородной зависимостью, характерной для оперированного порока сердца. В течение двух недель купирована дыхательная недостаточность, полностью купирована кислородная зависимость, неврологическая симптоматика регрессировала, физиологические рефлексы демонстрировал в полном объеме, симптомы системной вос-

палительной реакции регрессировали полностью (табл. 2). Отменена антибактериальная терапия, терапия низкомолекулярным гепарином была закончена. Уровни креатинина и мочевины нормализовались. Уровень гомоцистеина снизился до верхней границы нормы (табл. 5). Энтеральное кормление усваивал в объеме физиологической потребности, появился выраженный сосательный рефлекс. Сохранялась мышечная гипотония конечностей. В возрасте 2,5 месяца ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии с окончательным диагнозом.

Клинический диагноз

Комбинированный основной:

1. Оперированный врожденный порок сердца: критический стеноз клапана легочной артерии (операция: системно-легочный шунт, клипирование открытого артериального протока), D-транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки.

2. Подострый синус-тромбоз в области верхнего саггитального и левого поперечного синусов. Период реконвалесценции.

Осложнения основного заболевания:

Поздний неонатальный сепсис.

Фон:

Мультигенная тромбофилия, ассоциированная с нарушением фолатного цикла. Гипергомоцистемия.

После выписки домой ребенок наблюдается в медико-организационном кабинете по наблюдению детей на базе Областной детской клинической больницы. Развивается соответственно возрасту. Неврологическое развитие ребенка не отстает от сверстников.

Прогноз для жизни пациента Я. благоприятный при мониторинговании показателей гемостаза и своевременной коррекции гемостазиологических нарушений и концентрации гомоцистеина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тромбозы у новорожденных имеют многочисленные как генетические, так и приобретенные факторы тромбогенного риска [5, 18, 19]. Семейная тромбофилия рассматривается как сложное генетическое заболевание, вызванное сегрегацией двух или более генных дефектов (известных и неизвестных) в семье. Описаны десятки генетических полиморфизмов, носительство которых связано с развитием протромботических состояний в системе гемостаза и риском развития артериальных и венозных тромбозов [14, 20]. Самыми изученными из наследственных тромбофилий считаются мутация фактора V (Лейден) и мутация протромбина (фактор II), многие исследователи ассоциируют их с акушерскими осложнениями [15, 16].

Известны генетические дефекты: дефицит белка C, белка S и антитромбина, а также активированная резистентность белка C, связанная с фактором V Лейдена [12, 13]. У пациента Я. не отмечалось наличия дефицита протеина C и S, и антитромбин был в пределах референсных значений. Отягощенный молекулярно-генетический фон проявлялся в виде полиморфизмов гена ингибитора активатора плазминогена и генов ферментов фолатного цикла: MTHFR 677 – C/T, MTHFR 2756 – A/G, MTRR 66 – G/G и их сочетания. Биохимическая реализация этих полиморфизмов выражалась в повышении концентрации гомоцистеина, превышавшей норму в семь раз. Известно, что эндотелий – это активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз различными функциями, одной из которых является модуляция сосудистого тонуса [21]. Эндотелиальная дисфункция является одним из главных патогенетических звеньев многих заболеваний [22–24]. Значимый маркер дисфункции эндотелия – изменение уровня гомоцистеина в крови [11]. Доказана роль гомоцистеина в возникновении патологии плаценты и плода, а также роль в развитии нейроинфекций у детей [10, 25]. Уровень гомоцистеина повышен при развитии сепсиса у взрослых [26] и, возможно, является патогенетически значимым в развитии сепсиса у новорожденных детей. У пациента Я. при рождении отмечалась тяжелая соматическая патология, ВПС, требовавшая оперативного вмешательства, и раннее развитие генерализованного инфекционного процесса. Антикоагулянтная терапия в сочетании с комплексом витаминов группы В при тромбозах крупных сосудов у новорожденных, обусловленных полиморфизмами в генах ферментов фолатного цикла и гипергомоцистемией, показывает клиническую эффективность [17]. У пациента Я. на фоне указанной назначенной терапии отмечалось снижение концентрации гомоцистеина до нормы, полная реканализация венозных сосудов, восстановление утраченных функций органов и систем, включая нормализацию неврологического статуса и функции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай демонстрирует развитие множественных тромбозов и септического процесса у ребенка, родившегося с ВПС. Результаты молекулярно-генетического исследования доказали наличие у ребенка наследственной тромбофилии, явившейся предиктором развития тромбозов и, возможно, фактором риска, усугубившим тяжесть генерализованного инфекционного процесса, осложнившего пред- и послеоперационный периоды лечения основного заболевания – ВПС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sarecka-Hujar B., Kopyta I., Skrzypek M. Lack of Associations Between PAI-1 and FXIII Polymorphisms and Arterial Ischemic Stroke in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Appl Thromb Hemost. 2019 Jan – Dec; 25: 1076029619869500. DOI: 10.1177/1076029619869500. PMID: 31530188; PMCID: PMC6829646.
2. Curry C. J., Bhullar S., Holmes J., Delozier C. D., Roeder E. R., Hutchison H. T. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. Pediatr Neurol. 2007; 37 (2): 99–107.
3. Simchen M. J., Goldstein G., Lubetsky A., Strauss T., Schiff E., Kenet G. Factor v Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. Stroke. 2009; 40 (1): 65–70.

4. Juan Arnaez, Gemma Arca, Ana Martí-ñ-Ancel, Thais Agut, Alfredo Garcia-Alix. Neonatal Arterial Ischemic Stroke: Risk Related to Family History, Maternal Diseases, and Genetic Thrombophilia Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis 1–6, The Author(s) 2017.
5. Tavladaiki T., Blevrakis E., Spanaki A.-M. [et al.]. Arterial thrombosis in children. University of Crete; University Hospital of Crete, Heraklion, Greece. DOI: 10.1136/archdischild-2012-302724.0759.
6. Van Ommen C. H., Heijboer H., Buller H. R., Hirasing R. A., Heijmans H. S., Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. J Pediatr (2001), 139 (5) : 676–681.
7. Chalmers E. A. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. Thromb Res (2006), 118 (1) : 3–12.
8. Furie B., Furie B. C. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med 2008; 359 : 938–949.
9. Парентеральное питание недоношенных. Клинические рекомендации / под редакцией Н. Н. Володина. Подготовлены Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины совместно с Ассоциацией неонатологов 2015. URL : <http://nauka.x-pdf.ru/17meditsina/207263-1-klinicheskie-rekomendacii-parenteralnoe-pitanie-novorozhdennihklinicheskie-rekomendacii-pod-redakciey-akademika-ran.php>.
10. Наумов А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы: монография / А. В. Наумов. Минск : Профессиональные издания, 2013. 311 с.
11. Березовская Т. С., Мироманова Н. А. Диагностическое значение определения гомоцистеина в сыворотке крови у детей при нейроинфекциях // Журнал инфектологии. 2018; 10 (1) : 42–46. URL : <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-1-42-46>.
12. Kim S. J., Sabharwal S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized children and adolescents: a systemic review and pooled analysis. J Pediatr Orthop B (2014), 23 (4) : 389–393.
13. Goudie A., Dynan L., Brady P. W., Fieldston E., Brilli R. J., Walsh K. E. Costs of venous thromboembolism, catheter-associated urinary tract infection, and pressure ulcer. Pediatrics (2015), 136 (3) : 432–439.
14. Weitz J. I., Bates S. M. New anticoagulants. J Thromb Haemost, 2005; 3 : 1843–1853.
15. Bates S. M., Weitz J. I. Coagulation assays. Circulation, 2005; 112 : 53–60.
16. Kannemeier C., Shibamiya A., Nakazawa F. [et al.]. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104 : 6388–6393.
17. Faeh D., Chiolerio A., Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? Swiss Med Wkly. 2006; 136 : 745–756.
18. Филиппова О. А., Вахлова И. В., Кузнецов Н. Н., Аболина Т. Б., Цаур Г. А. 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» // Педиатрическая фармакология. 2020. № 5. 437–445.
19. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике : руководство для врачей / под редакцией Д. Макацария. М., 2011. 1056 с.
20. de Veber G., Kirkham F., Shannon K. [et al.]. Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. Haematologica. 2019 Aug; 104 (8) : 1676–1681. DOI: 10.3324/haematol.2018.211433.
21. Markov Kh. M. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction // Cardiology. 2005. Т. 45, № 12. Р. 62–72.
22. Maleev V. V. The system of hemostasis and the state of the endothelium in infectious pathology / V.V. Maleev [and others] // Infectious diseases. 2009. Т. 7, No. 1. Р. 11–15.
23. Azarenok A. A. The role of the influenza virus and its surface proteins in the development of endothelial dysfunction: author's abstract. dis. Cand. Biol. Sciences / St. Petersburg, 2014. 29 p.
24. Miromanova N. A. Markers of endothelial dysfunction in complicated and uncomplicated forms of influenza in children / N. A. Miromanova, A. M. Mironov // Journal of Infectology. 2016. Т. 8, № 4. Р. 66–71.
25. Беспалова О. Н. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности: биохимические и генетические аспекты // Журнал акушерства и женских болезней. 2015, № 5. С. 22–31.
26. Предко В. А., Наумов А. В., Дорошенко Е. М., Якубцевич Р. Э., Спас В. В., Шпель И. А. Коррекция гипергомоцистеинемии при сепсисе // Новости хирургии. 2009. № 3. С. 80–87.

Сведения об авторах:

О. А. Филиппова – ассистент кафедры
И. В. Вахлова – доктор медицинских наук, профессор
Н. Н. Кузнецов – кандидат медицинских наук, доцент
О. Т. Кабдрахманова – врач-неонатолог

Information about authors:

O. A. Filippova – department assistant
I. V. Vakhlova – Doctor of Medicine, Professor
N. N. Kuznetsov – MD, Associate Professor
O. T. Kabdrakhmanova – neonatologist

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.
Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие было подписано законным представителем пациента.
Informed consent was signed by the patient's legal representative.

Статья поступила в редакцию 04.05.2022; одобрена после рецензирования 11.05.2022; принята к публикации 03.06.2022.
The article was submitted 04.05.2022; approved after reviewing 11.05.2022; accepted for publication 03.06.2022.