

О.Б. Гордеева<sup>1, 2</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>1, 2</sup>, М.С. Карасева<sup>1</sup>, М.А. Бабайкина<sup>1</sup>,  
Н.В. Журкова<sup>1</sup>, М.А. Солошенко<sup>1</sup>, Е.В. Кретьова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Современные аспекты диагностики нарушений функции противосвертывающей системы у детей с различными полиморфизмами в генах коагуляции. Первые результаты

Автор, ответственный за переписку:

Гордеева Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом научных основ гемостаза НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1А, тел./факс: +7 (495) 427-55-77, e-mail: obr@yandex.ru

**Обоснование.** Патология системы гемостаза является актуальной и малоизученной проблемой в педиатрии. Одной из основных причин нарушений в системе коагуляции с развитием тромботических событий выступает нарушение в различных звеньях системы гемостаза. К сосудистым катастрофам чаще всего приводит дефицит факторов противосвертывающей системы. Принято считать, что тромбозы — частое явление у взрослых пациентов, и не уделяется должного внимания изучению нарушений в системе первичных физиологических антикоагулянтов у детей. Чаще развивается приобретенный дефицит белков-антикоагулянтов на фоне различных патологических состояний, особенно после перенесенных инфекционных заболеваний. Все эти заболевания (тромбофилии, тромботические эпизоды, сердечно-сосудистая патология, болезни нервной системы, генетические заболевания) могут встречаться по отдельности и в сочетании друг с другом, причем клиническая картина коагуляционных нарушений может быть сходной. **Цель исследования** — оценить изменения в системе физиологических антикоагулянтов у детей с различной патологией, имеющих полиморфные варианты некоторых генов коагуляции и перенесших новую корона-вирусную инфекцию. **Методы.** В исследование были включены 33 ребенка, перенесших новую коронавирусную инфекцию тяжелого течения в семейных кластерах и имеющих тяжелую хроническую патологию, потенциально ассоциированную с нарушениями в системе коагуляции (с поражением нервной системы, гипертрофической кардиомиопатией, наследственными моногенными синдромами, с синдромом гематомезенхимальной дисплазии). Всем детям было проведено комплексное обследование, включавшее клинический осмотр, лабораторную и инструментальную диагностику). **Результаты.** Предварительные результаты исследования свидетельствуют о достаточной частоте встречаемости полиморфных вариантов генов коагуляции (у трети детей с различными заболеваниями в исследовании), у части детей определено снижение активности гликопротеинов противосвертывающей системы (от 6 до 36%), что подтверждает концепцию актуальности исследования дефицита факторов противосвертывающей системы и необходимость дальнейшего динамического наблюдения за пациентами, а также выявления предикторов тромбофилии у детей в выбранных целевых группах. Исследование для выявления нарушений противосвертывающей системы и мутаций в генах коагуляции позволит предсказать риск развития тромботических нарушений. **Заключение.** Полученные в работе результаты подтвердили значимую роль проводимого исследования для комплексной оценки нарушений функционирования системы гемостаза у детей, что позволит оптимизировать подход к диагностике и персонализировать стратегию ведения пациентов с различной хронической патологией и нарушениями в системе естественных антикоагулянтов. В настоящий момент исследование продолжается.

**Ключевые слова:** гемостаз, дети, дефицит, противосвертывающая система, антитромбин III, полиморфизмы

**Для цитирования:** Гордеева О.Б., Вашакмадзе Н.Д., Карасева М.С., Бабайкина М.А., Журкова Н.В., Солошенко М.А., Кретьова Е.В. Современные аспекты диагностики нарушений функции противосвертывающей системы у детей с различными полиморфизмами в генах коагуляции. Первые результаты. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(4):326–335. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2444>

## ОБОСНОВАНИЕ

Проблема дефицита естественных антикоагулянтов, являющихся факторами противосвертывающей системы, наиболее актуальна для пациентов детского возраста с хроническими заболеваниями, ассоциированными с нарушениями синтеза и угнетения факторов, необходимых для агрегации тромбоцитов, функционирования системы фибринолиза и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в результате дисфункции эндотелия сосудов. Эндотелиальная дис-

функция является пусковым механизмом каскада нарушений в системе активации факторов свертывания [1, 2], и у детей с дефицитом и/или снижением активности естественных антикоагулянтов (ЕАК) наблюдается высокая вероятность развития тромботических событий. Ряд провоцирующих факторов (хирургические вмешательства, воспалительные реакции, физические нагрузки, перенесенная тяжелая инфекция) способны усугубить состояние пациентов и привести к эпизодам тромботических событий в последующем. Особое беспокойство

вызывают те пациенты, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию среднего и тяжелого течения, причем в семейных кластерах, когда COVID-19 был диагностирован одновременно у нескольких членов семьи. В этом случае можно предположить наличие генетических предпосылок, ответственных за реализацию дисбаланса в системе коагуляции.

Клинические проявления патологии противосвертывающей системы часто манифестируют у детей в раннем неонатальном периоде [2, 3]. Известно, что частота неонатального тромбоза — 3–5 случаев на 100 000 живорожденных [4–6]. Тромбозы в неонатальном периоде могут стать причиной инвалидизации ребенка или летального исхода. Их основной причиной являются физиологические особенности системы гемостаза новорожденных (снижение активности фибринолитической системы и ЕАК в 2–3 раза от нормальных значений на первом году жизни, а также активация внутреннего пути свертывания крови) [7, 8]. В структуре тромботических событий в детском возрасте, по данным некоторых исследований, тромбозы портальных вен составляют 22–75% [9–11], церебральных вен — 18–51% [12], вен сердца — 5% [13], почечных вен — 10% [4, 14], вен конечностей — 3–63% [15]. На артериальные тромбозы приходится 5,18% [16].

Из данных литературы известно, что тромбофилии и/или состояния тромбогенного риска беременных могут сопровождаться развитием нарушений в функционировании различных систем у новорожденных в виде перинатальных тромботических осложнений [17–19]. Одной из значимых мутаций в развитии тромбозов является

мутация гена фактора V (мутация Лейдена). В результате данной мутации развивается резистентность к активированному протеину С, что приводит к тромбозам. Наряду с мутацией Лейдена мутация в гене протромбина (G20210A) является клинически значимой, так же как и полиморфизмы в генах естественных антикоагулянтов — антитромбина III и протеинов С, S. Известно, что наличие двух и более мутаций в генах коагуляционного каскада может являться предиктором инсульта у детей [20, 21]. Дефицит белков противосвертывающей системы может быть как врожденным, так и приобретенным. Причинами приобретенного дефицита ЕАК могут быть наличие венозного катетера, системный воспалительный процесс, врожденные пороки сердца и сосудов, антифосфолипидный синдром, аутовоспалительные заболевания, онкологическая патология [16].

Одним из важных белков системы естественных антикоагулянтов является антитромбин III (АТ III). Он синтезируется в эндотелии кровеносных сосудов и клетках печени. Данный белок обеспечивает антикоагулянтную активность плазмы, оказывая также и противовоспалительное действие. Врожденный дефицит АТ III развивается в результате мутаций в гене *SERPINC1*, кодирующем данный плазменный фактор, и наследуется по аутосомно-доминантному типу [21, 22]. Дефицит АТ III является редкой тромбофилией, которая встречается с частотой 1 : 2500 [23]. При дефиците АТ III первого типа происходит одинаково равномерное снижение количества антитромбина и его активности в результате мутаций, приводящих к нарушению рамки считывания при транскрипции мРНК. При дефиците АТ III второго типа наблю-

Olga B. Gordeeva<sup>1, 2</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>1, 2</sup>, Maria S. Karaseva<sup>1</sup>, Marina A. Babaykina<sup>1</sup>, Natalia V. Zhurkova<sup>1</sup>, Margarita A. Soloshenko, Elena V. Kretova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Modern Aspects of Anticoagulation System Disorders Diagnosis in Children with Different Polymorphisms in Coagulation Genes. Initial Results

**Background.** Hemostatic system pathology is topical and poorly studied issue in pediatrics. One of the main causes of coagulation pathway disorders associated with thrombotic events is abnormality in various parts of the hemostatic system. Vascular accidents are commonly caused by anticoagulation system factors deficiency. Conventionally, thrombosis is a common event in adult patients, and there is no adequate attention to disorders of primary physiological anticoagulants system in children. More often acquired anticoagulant proteins deficiency develops in presence of various pathological conditions, especially after the past infectious diseases. All these diseases (thrombophilia, thrombotic events, cardiovascular pathology, nervous system diseases, genetic diseases) can occur separately and in association with each other, plus clinical picture of coagulation events may be similar. **Objective.** The aim of the study is to evaluate changes in the physiological anticoagulants system in children with different pathologies who have polymorphic variants in coagulation genes and who had new coronavirus infection. **Methods.** The study included 33 children who had severe coronavirus infection in family clusters and had severe chronic pathology potentially associated with disorders of the coagulation system (nervous system damage, hypertrophic cardiomyopathy, hereditary monogenic syndromes, hemato-mesenchymal dysplasia syndrome). All children underwent complete examination including clinical examination, laboratory, and instrumental diagnostics. **Results.** Preliminary study results indicate significant incidence of polymorphic variants in coagulation genes (one third of children with various diseases from the study). Some children had decreased activity of anticoagulation system glycoproteins (from 6% to 36%) that confirmed the topicality of the examination of anticoagulation system factors deficiency and the need for further dynamic follow-up, as well as revealing of thrombophilia predictors in children in selected target groups. Study on revealing anticoagulation system disorders and mutations in coagulation genes will predict the risk of thrombotic disorders. **Conclusion.** The obtained results have confirmed the significant role of the ongoing study for comprehensive assessment of hemostatic system disorders in children. That will allow us to optimize the approach to diagnosis and personalize the management strategy for patients with different chronic pathologies and disorders of the natural anticoagulants system. The study is currently ongoing.

**Keywords:** hemostasis, children, deficiency, anticoagulation system, antitrombin III, polymorphisms

**For citation:** Gordeeva Olga B., Vashakmadze Nato D., Karaseva Maria S., Babaykina Marina A., Zhurkova Natalia V., Soloshenko Margarita A., Kretova Elena V. Modern Aspects of Anticoagulation System Disorders Diagnosis in Children with Different Polymorphisms in Coagulation Genes. Initial Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(4):326–335. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2444>

дается нормальное количество антитромбина, но функция его нарушена вследствие миссенс-мутаций в гене *SERPINC1* и замены аминокислот в первичной структуре антитромбина. Второй тип подразделяется на три подтипа в зависимости от локализации замены в структуре фермента. По данным литературы, при дефиците AT III риск развития венозного тромбоза повышен в 5–50 раз [24]. Причинами приобретенного дефицита AT III могут быть снижение его синтеза вследствие заболевания печени, повышенное потребление при сепсисе, экстракорпоральном кровообращении, повышенная потеря при нефротическом синдроме, массивной кровопотере [25]. AT III является ключевым ингибитором фактора свертывания крови X. Активность антитромбина значительно усиливается в присутствии гепарина. В свою очередь, антикоагулянтное действие гепарина зависит от присутствия данного фактора [26]. Активность AT III у детей в первом полугодии жизни значительно ниже, чем у детей старше 1 года. Если до 12 мес уровень его составляет 45–80% от уровня взрослого, то старше 1 года жизни колеблется от 65 до 100% [27]. Независимо от причины дефицита AT III клинические проявления его дефицита имеют схожие признаки: тромбоз подкожных, глубоких вен нижних конечностей; тромбоз вен малого таза; тромбоз эмболия легочной артерии; тромбоз магистральных вен и артерий. В дальнейшем на фоне выраженного дефицита может развиваться диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром). Общей чертой тромбозов, протекающих на фоне дефицита AT III, является развитие резистентности к гепарину [26]. В некоторых исследованиях показано, что у детей с венозными тромбозами дефицит антитромбина обнаруживается в 1,4–12,5% случаев [28]. Как упоминалось выше, к тяжелым тромбозам у детей могут предрасполагать и мутации в гене *SERPINC1* (гомозиготный вариант Phe229Leu), в результате которых происходит спонтанная полимеризация AT III в организме человека [29].

Семейная форма тромбофилии, характеризующаяся резистентностью фактора свертывания крови V к активированному протеину C, обусловлена Лейденской мутацией. Эта мутация впервые описана в 1994 г. [30]. Распространенность данной мутации в популяции зависит от расы: у лиц белой расы она может встречаться у 2–15% популяции, у лиц монголоидной и негроидной рас она почти не обнаруживается [31]. Среди мутаций гена, кодирующего фактор V, клиническое значение имеет полиморфизм R534Q G>A, который способствует развитию тромбозов у гетерозигот в 3–8 раз, у гомозигот — в 80 раз чаще, чем в популяции в целом. Вследствие этого оправданным является назначение профилактической антикоагулянтной терапии пациенту с данной мутацией перед оперативными вмешательствами, при серьезных травмах, при длительной иммобилизации, гормональной терапии [32, 33]. В литературе описаны случаи, когда сочетание мутаций в гене протромбина и фактора V может приводить к венозным тромбозам. Редкой патологией является двойная гомозиготность, которая может быть несовместима с жизнью [34].

Протромбин (FII) представляет собой ключевой фактор каскада коагуляции. Исследование полиморфизма 20210 G>A гена протромбина (F2) имеет прогностическое значение для определения риска развития инфарктов, аневризм коронарных артерий и других тромбозов. У пациентов — носителей данного полиморфизма чаще наблюдаются летальные исходы в послеоперационном периоде и при терапии онкозаболеваний [35]. При этой

мутации риск тромбозов выше в результате повышенной активности фактора протромбина в плазме крови [36].

Фактор коагуляции VII является активатором внешнего пути свертывания крови после повреждения тканей [37]. Известно, что ген F7 содержит более 200 различных вариантов мутаций. Эти варианты включают в себя миссенс, нонсенс, небольшие вставки/делеции и мутации сайта сплайсинга в разных областях гена [38]. Полиморфизмы в гене фактора VII имеют защитный эффект против тромбоземболии. Гомозиготный фенотип A/A G10976A (rs6046) — замена гуанина [G] на аденин [A] в позиции 10976 гена фактора VII. Эта мутация может приводить к замене аргинина на глутамин (Arg353Gln) в позиции 353 белка. Этот полиморфизм обозначается также как R353Q. Генотип A/A приводит к снижению ферментативной активности фактора VII на 72% по сравнению с диким типом (генотип G/G). Носители гетерозиготного варианта имеют низкую вероятность инфаркта миокарда по сравнению с носителями генотипа G/G [39].

Наличие полиморфизма в гене фибриногена *FGB* 455 G>A можно расценивать как предиктор повышенного риска развития тромботических событий [40, 41]. В системе фибринолиза ингибитор активатора плазминогена является ключевой протеазой, регулирующей ее работу [42]. Полиморфизм в гене *SERPINE1/PAI-1* ингибитора активатора плазминогена (675 5G>4G) способен приводить к угнетению фибринолиза. Частота встречаемости 4G-аллеля данного полиморфизма в европейской популяции составляет 53–61% [43, 44]. Пациенты — носители этого полиморфизма имеют предрасположенность к инфаркту миокарда, ишемической болезни сердца, преэклампсии, атеросклерозу, инсулинорезистентности и ожирению, а также он может способствовать развитию диссеминированного сосудистого свертывания при менингококковой инфекции [45, 46]. Данные полиморфизмы могут служить пусковым фактором при частом невынашивании беременности [47].

Результатов исследований комплексной оценки нарушений в противосвертывающей системе и наличия полиморфизмов в генах коагуляции у детей при различной патологии сердечно-сосудистой системы, наследственных моногенных синдромах в литературе не представлено. В доступных зарубежных изданиях имеются сведения о высокой частоте смертности при развитии септических состояний у детей в случае дефицита ЕАК. В доступных источниках отечественной научной литературы отсутствуют данные об исследованиях по выявлению наследственного дефицита факторов свертывающей системы у детей. В Российской Федерации отсутствует классификация оценки риска клинически значимых тромбофилий у детей.

Авторы представляют первые результаты исследования наличия дефицита факторов противосвертывающей системы и полиморфизмов в генах коагуляции при различной патологии. В настоящее время исследование продолжается.

### Цель исследования

Оценить изменения в системе физиологических антикоагулянтов у детей с различной патологией, перенесших новую коронавирусную инфекцию в семейных кластерах и, предположительно, имеющих полиморфные варианты некоторых генов коагуляции.

### МЕТОДЫ

#### Дизайн исследования

В исследование были включены 33 пациента: 18 девочек, 15 мальчиков. Все дети в семейных кла-

стерах перенесли COVID-19. Медиана возраста у детей в исследовании составила 9,9 лет (6,1; 14,1). В первую группу вошли дети с поражением нервной системы ( $n = 5$ ), во вторую — с заболеваниями сердечно-сосудистой системы ( $n = 8$ ) в третью — с наследственными моногенными синдромами ( $n = 5$ ), в четвертую — с генетически детерминированным нарушением соединительной ткани — синдромом гематомезенхимальной дисплазии (ГМД) ( $n = 15$ ). Обсуждение результатов исследования проводилось на основании заключений генетика, педиатра, по результатам ультразвукового (УЗИ) и лабораторного исследований.

Все пациенты были осмотрены педиатром и узкими специалистами (детским кардиологом, генетиком, офтальмологом), всем проведены диагностические исследования (ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца, щитовидной железы, лабораторные исследования). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

### Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование: возраст до 18 лет; перенесенный тяжелый COVID-19 в семейном кластере; наличие подтвержденного диагноза — кардиологической патологии, поражения нервной системы, синдрома ГМД, наследственных генетических синдромов. У всех законных представителей детей (и детей старше 15 лет) было взято информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: отказ от продолжения исследования, невозможность сопровождать ребенка на исследование.

### Условия проведения

Работа проводилась в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН (Москва) в 2021–2022 гг. (с апреля 2022 г. учреждение переименовано в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки РФ). Основной

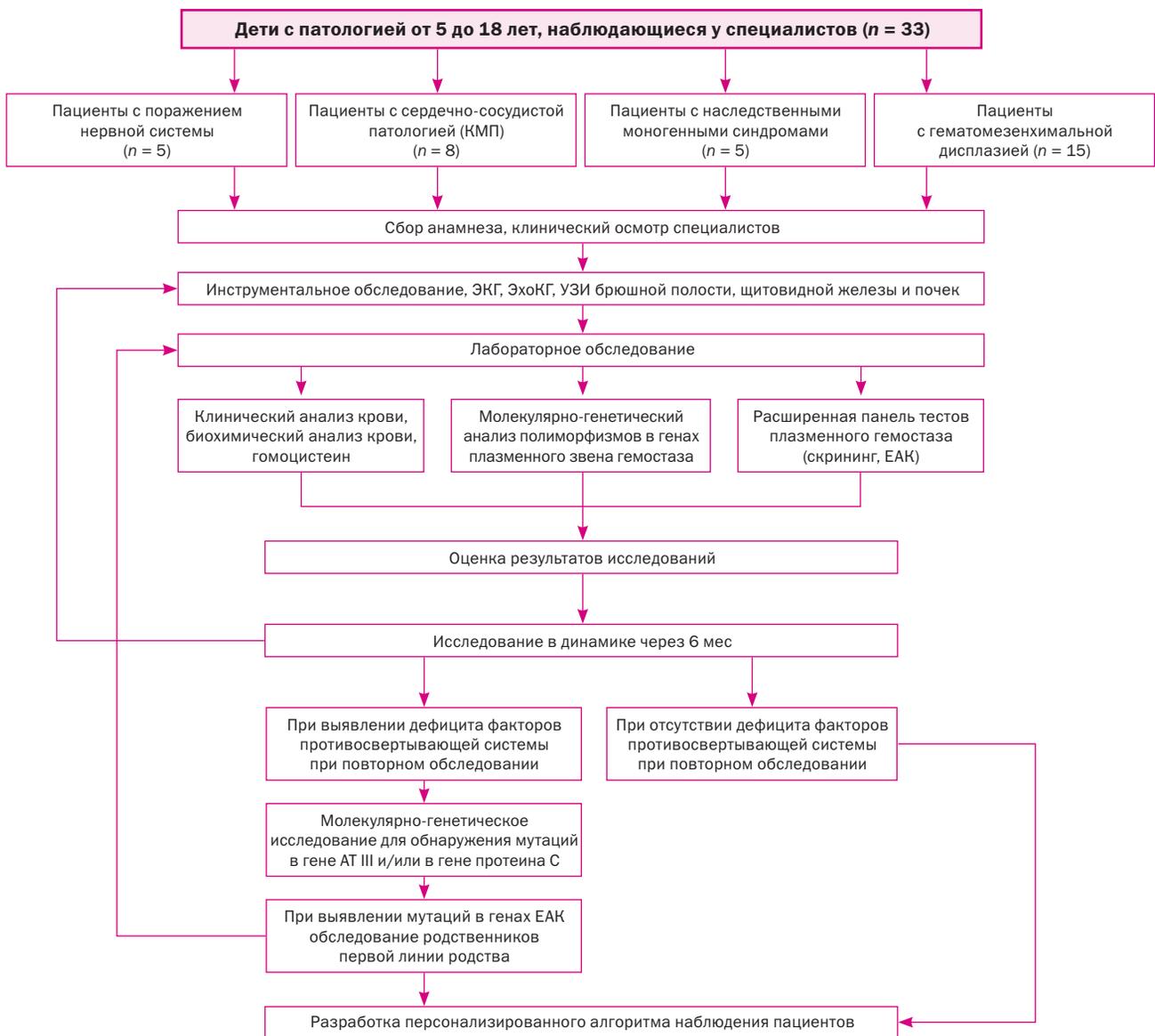


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание. КМП — кардиомиопатия; ЭКГ — электрокардиография; ЭхоКГ — эхокардиография; УЗИ — ультразвуковое исследование; AT III — антитромбин III; ЕАК — естественные антикоагулянты.

Fig. 1. Study design

Note. CMP (КМП) — cardiomyopathy; ECG (ЭКГ) — electrocardiography; EchoCG (ЭхоКГ) — echocardiography; U/S (УЗИ) — ultrasound examination; AT III — antithrombin III; NACs (ЕАК) — natural anticoagulants.

исход — оценка параметров системы гемостаза и наличия полиморфизмов в генах коагуляции.

### Продолжительность исследования

В данную публикацию включены результаты первого этапа исследования (ноябрь–декабрь 2021 г.). Наблюдение за пациентами продолжается.

### Использованные диагностические методы

**Клинический осмотр.** Клиническое обследование включало в себя тщательный сбор анамнеза жизни и болезни, жалобы пациента, общий осмотр пациента (пальпация, аускультация, измерение артериального давления, определение сатурации с использованием пульсоксиметра).

**Лабораторная диагностика.** Для исследования использовались пробирки с КЗ ЭДТА (клинический анализ крови и молекулярно-генетическое исследование), пробирки с 3,2% цитратом натрия (плазменный гемостаз) в качестве антикоагулянта. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов в генах плазменных факторов системы свертывания крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени». Были исследованы полиморфизмы в генах протромбина *F2* (20210, G>A), фактора V — *F5* (R534Q, G>A), фактора VII — *F7* (R353Q, G>A), фибриногена — *FGB* (455, G>A), ингибитора активатора плазминогена — *SERPINE1* (675, 5G>4G).

Клинический анализ крови выполнялся из цельной крови на анализаторе Sysmex 1000i. Для выполнения исследований гемостаза использовались центрифугированная при 2000 G плазма и анализатор STA Compact Max. Применялась расширенная панель показателей: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, протромбин по Квику, тромбиновое время, АТ III, протеин С, протеин S, плазминоген. Оценка результатов исследований проводилась с учетом возрастных норм детской популяции [48].

**Инструментальные методы.** Проведение электрокардиографии, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы согласно протоколам.

### Этическая экспертиза

Тема научно-исследовательской работы одобрена Локальным этическим комитетом (протокол № 148 от 15.01.2021) в рамках утверждения плана научных работ ЦКБ РАН. Включение в исследование проводи-

ли при получении подписанного добровольного информированного согласия на обследование от родителя или законного представителя ребенка либо от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

### Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.9. Данные представлены в виде табличных данных. Сравнение независимых групп проводили при помощи критерия Манна – Уитни (в случае сравнения 2 выборок) и критерия Краскела – Уоллиса ( $\geq 3$  выборок). Для сравнения категориальных признаков в таблицах  $2 \times 2$  использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. FDR-поправка (false discovery rate) на множественные сравнения была рассчитана для корректировки множественной проверки гипотез, и на результаты FDR следует ориентироваться, выявляя значимые различия при сравнении более 2 групп. Проверка гипотез была двусторонней, значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Участники исследования

В исследование были включены 33 пациента: 18 девочек, 15 мальчиков. Медиана возраста составила 9,9 года [6,1; 14,1]. Распределение пациентов по группам исследования представлено в табл. 1. В соответствии с основным этиопатогенетическим фактором (по данным анамнеза, все дети перенесли новую коронавирусную инфекцию в семейных кластерах) для решения поставленных задач в исследование включили детей с поражением центральной нервной системы (5 пациентов: 1 ребенок с врожденной мышечной дистрофией, обусловленной мутацией в гене *COL6A1*, кодирующем коллаген VI типа; 2 детей с умеренной умственной отсталостью; 2 пациента с парциальным дефицитом когнитивных функций); заболеваниями сердечно-сосудистой системы (8 человек с гипертрофической кардиомиопатией); наследственными моногенными синдромами (5 человек: 2 ребенка с мукополисахаридозом (МПС) II, 1 ребенок с синдромом Ретта, 2 ребенка с глазоконным альбинизмом I типа); с генетически обусловленными нарушениями (дисплазиями) соединительной ткани, одним из вариантов которых является геморрагическая ГМД, проявляющаяся тромбогеморрагическим синдромом (15 пациентов) (см. рис. 1). Диагноз МПС детям был

**Таблица 1.** Распределение пациентов по группам наблюдения с учетом пола и возраста

**Table 1.** Patients' distribution on study groups by gender and age

Показатель	Все дети, n = 33 (%)	ГМД, n = 15 (%)	КМП, n = 8 (%)	НМС, n = 5 (%)	НС, n = 5 (%)	p*	q**
<b>Пол</b>						0,957	0,957
женский	18 (55)	8 (53)	5 (62)	2 (40)	3 (60)		
мужской	15 (45)	7 (47)	3 (38)	3 (60)	2 (40)		
<b>Возраст</b>						0,776	0,957
<b>Me (IQR)</b>	<b>9,9 (6,1; 14,1)</b>	<b>11,3 (7,6; 14,2)</b>	<b>9,9 (6,0; 12,5)</b>	<b>6,2 (4,1; 13,0)</b>	<b>9,9 (5,0; 12,5)</b>		
<b>Min-Max</b>	<b>2,4; 18,0</b>	<b>3,0; 18,0</b>	<b>3,7; 17,9</b>	<b>3,8; 14,3</b>	<b>2,4; 15,8</b>		

*Примечание.* <\*> — точный тест Фишера, критерий Краскела – Уоллиса. <\*\*\*> — FDR-поправка на множественные сравнения. ГМД — гематомезенхимальная дисплазия; КМП — кардиомиопатия; НМС — наследственный моногенный синдром; НС — нервная система. Me — медиана; IQR — межквартильный интервал.

*Note.* <\*> — Fisher exact test, Kruskal – Wallis test. <\*\*\*> — FDR-family-wise. HMD (ГМД) — hemato-mesenchymal dysplasia; CMP (КМП) — cardiomyopathy; IMS (НМС) — inherited monogenic syndrome; NS (НС) — nervous system. Me — median; IQR — interquartile range.

установлен на основании комплексного обследования, включающего определение гликозаминогликана в моче, определение активности лизосомных ферментов в крови, и данных молекулярно-генетического исследования. Диагнозы синдрома Ретта и глазокожного альбинизма были подтверждены молекулярно-генетическими исследованиями.

### Результаты диагностических тестов

При анализе показателей периферической крови было отмечено снижение уровня гемоглобина ниже возрастной нормы у 8 пациентов (6 девочек и 2 мальчика), что составило 33 и 13% соответственно ( $p = 0,242$ ) от общего числа пациентов, при этом в половине случаев анемия наблюдалась у пациентов в группе с ГМД. Медиана гемоглобина у пациентов в исследовании составила 127 (121; 141) г/л, интервал колебался от 114 до 155 г/л. Оценка обмена железа проводилась согласно клиническим рекомендациям Национального общества детских гематологов и онкологов [49].

Авторами были проанализированы показатели коагулограммы (рис. 2). При исследовании плазменного гемостаза статистически значимых различий между нозологическими группами пациентов не выявлено.

В показателях коагулограммы незначительные отклонения в виде удлинения АЧТВ > 40 с были выявлены у 2 пациентов с синдромом ГМД (мальчик и девочка). Снижение уровня протромбина по Квику менее 70% выявлено почти у четверти пациентов ( $n = 8$ ) — 6 девочек, 2 мальчика, при этом 7 детей были из группы пациентов с ГМД. Остальные показатели находились в пределах референсных интервалов.

В работе были изучены полиморфизмы в генах коагуляции. Результаты исследования клинически значимых из них представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, полиморфизмы в генах плазменного звена гемостаза чаще выявлялись у детей с ГМД.

Было установлено, что в группе наблюдения имеется ряд полиморфизмов в генах коагуляции: более чем у трети детей — в генах фибриногена, у одной пятой — в генах

VII фактора. В гене ингибитора активатора плазминогена полиморфизмы встречались чаще всего, в сумме в гетеро- и гомозиготном состояниях составив более половины случаев, при этом у части пациентов наблюдалось сочетание их с полиморфизмами в гене фибриногена. Мутация Лейдена в гетерозиготном состоянии встретилась у 3 пациентов, из них — у 2 девочек с синдромом ГМД. У этих пациентов имеетсяотягощенный семейный анамнез по наличию мутации Лейдена у родственников первой линии. У 1 мальчика с синдромом ГМД выявлена гетерозигота в гене протромбина.

Эти наблюдения совпадают с данными литературы о высокой частоте распространения данных полиморфизмов в популяции [50–54]. В незначительном количестве встречались полиморфизмы высокого риска развития тромбозов и тромбоземболий. Исследование дает возможность установить риски сердечно-сосудистых патологий.

При анализе зависимости типа полиморфизма генов коагуляции от нозологической группы заболевания каких-либо закономерностей на данном этапе работы не выявлено.

При исследовании активности основного фактора системы естественных антикоагулянтов установлена медиана значений АТ III — 110 (101; 115) %. При этом интервал значений активности данного фактора составил 70–132%. Незначительное снижение активности АТ III выявлено у 6% ( $n = 2$ ) девочек с кардиомиопатиями, причем у одной девочки — в сочетании с недостаточностью протеина S. Недостаточность протеина S, являющегося кофактором протеина C, выявлена у трети пациентов, у девочек — чаще. Диапазон значений активности протеина S у этих пациентов составил от 59 до 70%. Из них более половины детей наблюдались в группе с ГМД. Недостаточность протеина C выявлена у 2 пациентов (мальчик и девочка) с синдромом ГМД. При этом у них также отмечалась недостаточность протеина S.

При инструментальном исследовании были выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 15,1% ( $n = 5$ ) пациентов, в том числе гипертрофия

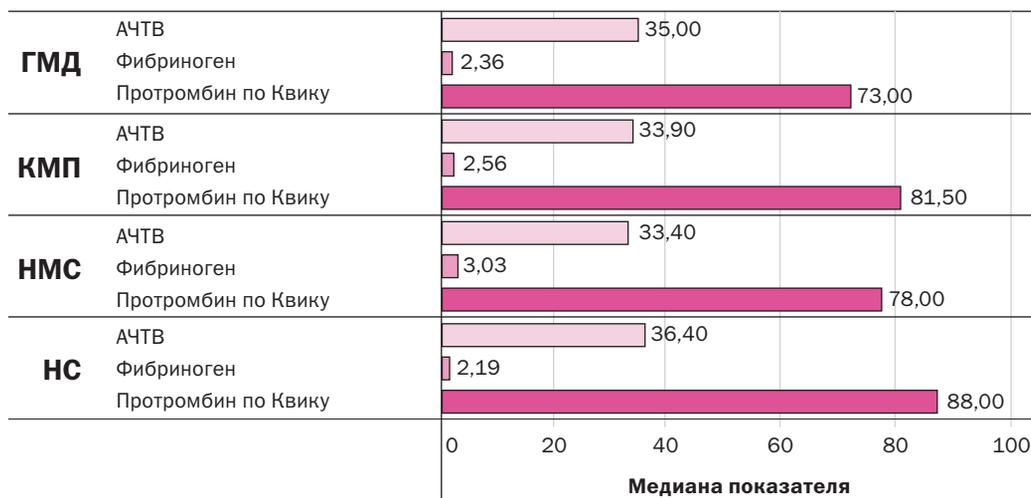


Рис. 2. Медианы показателей коагулограммы

Примечание. ГМД — гематомезенхимальная дисплазия; КМП — кардиомиопатия; НМС — наследственный моногенный синдром; НС — нервная система; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Fig. 2. Median coagulogram values

Note. HMD (ГМД) — hemato-mesenchymal dysplasia; CMP (КМП) — cardiomyopathy; IMS (НМС) — inherited monogenic syndrome; NS (НС) — nervous system; PPT (АЧТВ) — partial thromboplastin time.

**Таблица 2.** Наличие полиморфизмов в генах коагуляции**Table 2.** Polymorphisms in coagulation genes

Полиморфизм Ген	Вариант	Мальчики, абс./ группа	Девочки, абс./ группа	Пациенты с определенным полиморфизмом, % от общего числа детей
Ген F2 фактора свертывания II (протромбина) 20210 G>A	GA (гетерозигота)	1/ГМД	0	3,3
Ген F5 фактора свертывания V (мутация Лейдена) R534Q G>A	GA (гетерозигота)	1/ГМД	2/ГМД	9
Ген F7 фактора свертывания VII R353Q G>A	GA (гетерозигота)	3/ГМД 1/КМП	3/ГМД	21,2
Ген фибриногена FGB 455 G>A	GA (гетерозигота)	3/КМП 4/ГМД	3/КМП 4/ГМД	42,42
Ген ингибитора активатора плазминогена SERPINE1/PAI-1 675, 5G>4G	5G4G (гетерозигота)	4/ГМД	5/ГМД 3/КМП	36,36
Ген ингибитора активатора плазминогена SERPINE1/PAI-1 675, 5G>4G	4G4G (гомозигота)	4/ГМД 1/НМС 1/КМП	3/КМП 4/ГМД	39,4

Примечание. ГМД — гематомезенхимальная дисплазия; КМП — кардиомиопатия; НМС — наследственный моногенный синдром.

Note. HMD (ГМД) — hemato-mesenchymal dysplasia; CMP (КМП) — cardiomyopathy; IMS (НМС) — inherited monogenic syndrome.

левого желудочка, снижение насосной функции сердца в группе пациентов с кардиомиопатиями.

При инструментальном УЗИ брюшной полости были выявлены следующие отклонения: увеличение размеров печени — в 12,1% случаев ( $n = 4$ ); гиперплазия мезентеральных лимфоузлов — в 9% ( $n = 3$ ), изменение сосудистого рисунка печени — в 6% ( $n = 2$ ). При этом сочетание изменений (гепатомегалия и лимфаденопатия) отмечено у 2 (6%) пациентов.

По данным УЗИ мочевыводящей системы выявлено удвоение лоханки у 6% ( $n = 2$ ) детей, удвоение почек — у 3% ( $n = 1$ ), при этом удвоение лоханки и почек — в 6% ( $n = 2$ ) случаев.

Увеличение объема щитовидной железы выявлено у 6% ( $n = 2$ ) пациентов, из них в одном случае — с диффузными изменениями в щитовидной железе. Расширенные фолликулы, кисты, асимметрия долей выявлены у 9% ( $n = 3$ ) пациентов.

Предварительный анализ данных свидетельствует о необходимости использования молекулярно-генетических методов и расширенной панели коагулогических тестов у детей с различными заболеваниями. В настоящее время авторы продолжают исследование для проведения углубленного статистического анализа и оценки возможности разработки алгоритма обследования детей.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Данное исследование касается изучения состояния факторов противосвертывающей системы и распространенности наиболее клинически значимых полиморфизмов в генах системы коагуляции, что позволяет выявить предикторы реализации тромботических событий при неблагоприятных условиях (хирургические операции, внутривенные катетеры, травмы, инфекционные заболевания) у детей в исследуемых группах.

Установлена частая выявляемость полиморфизмов в гене ингибитора активатора плазминогена SERPINE1/PAI-1 675, 5G>4G в гомозиготном состоянии — у 39,4% пациентов; у 36,4% пациентов в гетеро-

зиготном состоянии наряду с выявленными полиморфизмами в гене фибриногена FGB 455 G>A в гетерозиготном состоянии — в 42,4% случаев, при этом у части пациентов наблюдалось сочетание полиморфизмов в этих двух генах. Дефицит физиологических факторов противосвертывающей системы был выявлен у трети пациентов, при этом преобладал сниженный уровень протеина S, и в половине случаев при этом также были выявлены полиморфизмы в гене активатора плазминогена. Сочетание дефицита AT III и полиморфизма в данном гене выявлено у 2 пациентов, имеющих также признаки кардиомиопатии при УЗИ. Наличие мутаций Лейдена выявлено у 3 пациентов, причем у 1 из них наблюдалось снижение уровня протеина S и его кофактора протеина S.

Фактором, ограничивающим интерпретацию результатов исследования, является относительно небольшой размер выборки. Увеличение выборки может повлиять на конечные результаты. В данный момент исследование продолжается.

### Обсуждение основного результата исследования

Ранняя диагностика дефицита факторов системы физиологических антикоагулянтов, в том числе у пациентов, получающих различную фармакотерапию основного заболевания, позволит ощутимо повысить качество оказываемой медицинской помощи пациентам с различными генетическими заболеваниями. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о частой выявляемости полиморфизмов в генах коагуляции у детей с различной патологией, особенно у детей с геморрагическими ГМД, проявляющимися тромбогеморрагическим синдромом. Результаты продолжающегося исследования позволят определить частоту выявления полиморфизмов в детской популяции. В ряде случаев выявлено снижение активности факторов противосвертывающей системы (AT III, протеина S и протеина S), что подтверждает выбранную концепцию работы и необходимость дальнейшего исследования, а также поиска и научного подтверждения

предикторов прогноза у детей в выбранных целевых группах.

Изучение генных полиморфизмов — основа предиктивной медицины. Полученные в работе результаты подтвердили роль данного исследования в мультидисциплинарном комплексе обследования и позволяют персонализировать стратегию ведения пациентов. До настоящего времени как специалистами практического звена, так и исследователями не уделялось должного внимания проблеме тромбогенного риска, в т.ч. у детей с различными хроническими заболеваниями, перенесших тяжелые формы инфекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе авторы представили первые результаты комплексного подхода к диагностике детей с различной патологией, включающего клинический осмотр врачей различных специальностей, а также диагностические УЗИ и лабораторные методы. На начальном этапе работы, которая продолжается по настоящее время, не были выявлены какие-либо статистически значимые взаимосвязи, что, возможно, связано с малой выборкой пациентов. Однако проводимая оценка полученных результатов позволила выявить другие, весьма важные для пациентов, результаты.

Как выявлено на первом этапе работы, наличие полиморфизмов в генах коагуляционного звена гемостаза довольно широко распространено среди детской популяции в Российской Федерации. Дефицит факторов противосвертывающей системы наблюдается у трети пациентов в обследуемых группах. При этом у некоторых пациентов имеются как сочетание полиморфизмов в генах коагуляции, так и снижение активности факторов ЕАК наряду с выявленными нарушениями при инструментальном обследовании. В дальнейшем выявленные отклонения в совокупности можно будет расценивать как предикторы развития событий тромбогенного риска у детей с различной наследственной патологией.

В настоящее время исследование продолжается.

## ВКЛАД АВТОРОВ

О.Б. Гордеева — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

Н.Д. Вашакмадзе — участие в редактировании рукописи, разработка дизайна исследования.

М.С. Карасева — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

М.А. Бабайкина — разработка дизайна исследования, сбор данных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol.* 2003;196(3):430–443. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.10333>
2. Kenet G, Cohen O, Bajorat T, Nowak-Göttl U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb Res.* 2019;181(Suppl 1):S33–S36. doi: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30364-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30364-0)
3. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics.* 2002;109(1):116–123. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.109.1.116>
4. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* 1995;96(5 Pt 1):939–943.
5. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey.

Н.В. Журкова — участие в редактировании рукописи, анализ полученных данных.

М.А. Солошенко — анализ и статистическая обработка данных.

Е.В. Кретова — сбор и проведение анализа данных, участие в редактировании рукописи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga B. Gordeeva — data collection, review of scientific publications on the topic of the article, data analysis, writing the text of the manuscript and approval of the final version for publication.

Nato D. Vashakmadze — participation in the editing of the manuscript, development of the design of the study.

Maria S. Karaseva — review of scientific publications on the topic of the article, writing the text of the article, working with the list of references.

Marina A. Babaykina — study design development, data collection.

Natalia V. Zhurkova — participation in the editing of the manuscript, analysis of the data obtained.

Margarita A. Soloshenko — analysis and statistical processing of data.

Elena V. Kretova — data collection and analysis, participation in the editing of the manuscript.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

**О.Б. Гордеева**

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

**Н.Д. Вашакмадзе**

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

**М.С. Карасева**

<https://orcid.org/0000-0002-9883-0445>

**М.А. Бабайкина**

<https://orcid.org/0000-0001-9510-5515>

**Н.В. Журкова**

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

**М.А. Солошенко**

<https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

**Е.В. Кретова**

<https://orcid.org/0000-0002-3159-269X>

*Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76(3):F163–F167. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.76.3.f163>

6. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, et al. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr.* 2011;159(4):663–669. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.052>

7. Edstrom CS, Christensen RD. Evaluation and treatment of thrombosis in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2000;27(3):623–641. doi: [https://doi.org/10.1016/s0095-5108\(05\)70042-7](https://doi.org/10.1016/s0095-5108(05)70042-7)

8. Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observa-

- tional studies. *Circulation*. 2008;118(13):1373–1382. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789008>
9. Hwang JH, Chung ML, Lim YJ. Incidence and risk factors of subclinical umbilical catheter-related thrombosis in neonates. *Thromb Res*. 2020;194:21–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.034>
10. Cabannes M, Bouissou A, Favrais G, et al. Systematic ultrasound examinations in neonates admitted to NICU: evolution of portal vein thrombosis. *J Perinatol*. 2018;38(10):1359–1364. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0132-9>
11. Dubbink-Verheij GH, Visser R, Roest AA, et al. Thrombosis after umbilical venous catheterisation: prospective study with serial ultrasound. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(3):299–303. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316762>
12. Ramenghi LA, Cardiello V, Rossi A. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:267–280. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00012-6>
13. Ferrari F, Vagnarelli F, Gargano G, et al. Early intracardiac thrombosis in preterm infants and thrombolysis with recombinant tissue type plasminogen activator. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85(1):F66–F69. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.85.1.f66>
14. Ouellette AC, Darling EK, Sivapathasundaram B, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Neonatal Renal Vein Thrombosis in Ontario: Population-Based Cohort Study. *Kidney360*. 2020;1(7):640–647. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000912019>
15. Rizzi M, Goldenberg N, Bonduel M, et al. Catheter-Related Arterial Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018;118(6):1058–1066. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1642635>
16. Байрашевская А.В., Кытько О.В. Неонатальные тромбозы: причины, патогенез, особенности терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 2. — С. 21–28. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-21-28> [Bairashevskaya AV, Kytko OV. Neonatal thrombosis: causes, pathogenesis, treatment features. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(2):21–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-21-28>]
17. Govaert P, Ramenghi L, Taal R, et al. Diagnosis of perinatal stroke II: mechanisms and clinical phenotypes. *Acta Paediatr*. 2009;98(11):1720–1726. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01462.x>
18. Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527283>
19. Kenet G, Lüttkhoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121(16):1838–1847. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673>
20. Torres VM, Saddi VA. Systematic review: hereditary thrombophilia associated to pediatric strokes and cerebral palsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(1):22–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.08.004>
21. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). In: *National Library of Medicine*. 15 Sep 2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. Accessed on September 16, 2022.
22. Coen Herak D, Lenicek Krleza J, Radic Antolic M, et al. Association of Polymorphisms in Coagulation Factor Genes and Enzymes of Homocysteine Metabolism With Arterial Ischemic Stroke in Children. *Clin Appl Throm Hemost*. 2017;23(8):1042–1051. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029616672584>
23. Шиффман Ф.Дж. *Патофизиология крови: монография*. — М.: Бином; 2017. — 448 с. [Schiffman FJ. *Hematologic Pathophysiology: Monography*. Moscow: Binom; 2017. 448 p. (In Russ).]
24. Kim HJ, Seo JY, Lee KO, et al. Distinct frequencies and mutation spectrums of genetic thrombophilia in Korea in comparison with other Asian countries both in patients with thromboembolism and in the general population. *Haematologica*. 2014;99(3):561–569. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.092023>
25. Obeagu EI, Nwosu DC, Obeagu GU. Antithrombin III: A Review. *Int J Curr Res Biol Med*. 2022;7(2):20–27. doi: <https://doi.org/10.22192/ijcrbm.2022.07.02.002>
26. Bauer KA. Antithrombin deficiency. In: *UpToDate*. November 16, 2021. Available online: [https://www.uptodate.com/contents/antithrombin-deficiency?search=heparin%20antithrombin&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/antithrombin-deficiency?search=heparin%20antithrombin&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed on September 17, 2022.
27. Achey MA, Nag UP, Robinson VL, et al. The Developing Balance of Thrombosis and Hemorrhage in Pediatric Surgery: Clinical Implications of Age-Related Changes in Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620929092. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029620929092>
28. Рудзевич А.Ю. Изменения гемостаза у беременных с тромбозом, возможность профилактики осложнений беременности при приобретенной тромбофилии и антифосфолипидном синдроме // *Научное обозрение. Медицинские науки*. — 2019. — № 1. — С. 48–54. [Rudzevich AYU. Changes in hemostasis in pregnant women with thrombophilia, possibility of prevention of complications of pregnancy in thrombophilia and antifosfolipid syndrome. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2019;(1):48–54. (In Russ).]
29. Navarro-Fernández J, de la Morena-Barrio ME, Padilla J, et al. Antithrombin Dublin (p.Val30Glu): a relatively common variant with moderate thrombosis risk of causing transient antithrombin deficiency. *Thromb Haemost*. 2016;116(01):146–154. doi: <https://doi.org/10.1160/TH15-11-0871>
30. Bertina R, Koeleman B, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369(6475):64–67. doi: <https://doi.org/10.1038/369064a0>
31. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic Distribution of Factor V Leiden in 4047 Men and Women: Implications for Venous Thromboembolism Screening. *JAMA*. 1997;277(16):1305–1307. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540400055031>
32. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995;85(6):1504–1508.
33. Ibrahim-Kosta M, Suchon P, Couturaud F, et al. Minor allele of the factor V K858R variant protects from venous thrombosis only in non-carriers of factor V Leiden mutation. *Sci Rep*. 2019;9(1):3750. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40172-x>
34. Abukhiran I, Jasser J, Bhagavathi S. Double-homozygosity for Factor V Leiden and Prothrombin c.\*97G > A Mutation in a Young Female with Recurrent Fetal Losses and no Venous Thromboembolism. *Hum Pathol (N Y)*. 2020;22:200425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ehpc.2020.200425>
35. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism-pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):809–816. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1616136>
36. Momot AP, Nikolaeva MG, Yasafova NN, et al. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age. *J Blood Med*. 2019;10:255–263. doi: <https://doi.org/10.2147/JBM.S212759>
37. Davie EW, Fujikawa K, Kiesel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*. 1991;30(43):10363–10370. doi: <https://doi.org/10.1021/bi00107a001>
38. Giansily-Blazit M, Rallapalli PM, Perkins SJ, et al. The EAHAD Blood Coagulation Factor VII Variant Database. *Hum Mutat*. 2020;41(7):1209–1219. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.24025>
39. Shahbazi S, Mahdian R. Factor VII Gene Defects: Review of Functional Studies and Their Clinical Implications. *Iran Biomed J*. 2019;23(3):165–174. doi: <https://doi.org/10.29252/23.3.165>
40. Hu X, Wang J, Li Y, et al. The  $\beta$ -fibrinogen gene 455G/A polymorphism associated with cardioembolic stroke in atrial fibrillation with low CHA2DS2-VaSc score. *Sci Rep*. 2017;7(1):17517. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17537-1>
41. Bigdeli R, Younesi MR, Panahnejad E, et al. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population. *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(4):274–282. doi: <https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1456576>

42. Dellas C, Loskutoff DJ. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb Haemost.* 2005;93(4):631–640. doi: <https://doi.org/10.1160/TH05-01-0033>
43. Li X, Liu Y, Zhan R, et al. Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy. *Loss Med Sci Monit.* 2015;21:1051–1056. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.892898>
44. Wang S. PAI-1 4G/5G polymorphism contributes to cancer susceptibility: evidence from meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(2):e56797–e56797. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056797>
45. Sillen M, Declerck PJ. Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: structural insights into PAI-1 functionality and inhibition. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:622473. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.622473>
46. Ozdemir O, Yenicesu GI, Silan F, et al. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16(4):279–286. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2011.0191>
47. Klimczak-Bitner AA, Bitner J, Hiruta K, Szemraj J. Exploring a possible association between the occurrence of the *SERPINE1-675 4G/5G* (rs1799889) polymorphism and the increased risk of esophageal cancer in the Caucasian population. *Biochem Biophys Rep.* 2021;28:101147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101147>
48. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost.* 2006;95(2):362–372. doi: <https://doi.org/10.1160/TH05-01-0047>
49. *Детская гематология: клинические рекомендации* / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 656 с. [*Detskaya gematologiya: Clinical guidelines.* Rumyantsev AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 656 p. (In Russ.)]
50. van Ommen CH, Heijboer H, van den Dool EJ, et al. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost.* 2003;1(12):2516–2522. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00465.x>
51. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost.* 2003;1(5):915–921. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00158.x>
52. Li Y, Bezemer ID, Rowland CM, et al. Genetic variants associated with deep vein thrombosis: the F11 locus. *J Thromb Haemost.* 2009;7(11):1802–1808. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03544.x>
53. Jordan FL, Nandorff A. The familial tendency in thrombo-embolic disease. *Acta Med Scand.* 1956;156(4):267–275. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1956.tb00084.x>
54. Jiang J, Liu K, Zou J, et al. Associations between polymorphisms in coagulation-related genes and venous thromboembolism: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(13):e6537. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006537>

Статья поступила: 06.05.2022, принята к печати: 26.08.2022  
The article was submitted 06.05.2022, accepted for publication 26.08.2022

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Гордеева Ольга Борисовна**, к.м.н. [*Olga B. Gordeeva*, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10, str. 1, Fotievoy street, 119333, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 2562-7725

**Вашакмадзе Нато Джумберовна**, д.м.н., профессор [*Nato D. Vashakmadze*, MD, PhD, Professor]; **eLibrary SPIN:** 2906-9190

**Карасева Мария Сергеевна** [*Maria S. Karaseva*, MD]; **eLibrary SPIN:** 8370-3480

**Бабайкина Марина Анатольевна** [*Marina A. Babaykina*, MD]; **eLibrary SPIN:** 3557-5876

**Журкова Наталья Вячеславовна**, к.м.н. [*Natalia V. Zhurkova*, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 4768-6310

**Солошенко Маргарита Александровна**, к.м.н. [*Margarita A. Soloshenko*, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 2954-9873

**Кретова Елена Владимировна** [*Elena V. Kretova*, MD]