

А.В. Доброток¹, О.Б. Гордеева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация³ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Шэньчжэнь, Китай

Вектор изменений системы гемостаза при синдроме Ретта у детей

Автор, ответственный за переписку:

Доброток Альбина Витальевна, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: dobrotokav@gmail.com

Обоснование. Синдром Ретта (СР) — моногенное X-сцепленное наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами гена *MECP2*, характеризующееся регрессом психомоторного развития, прогрессивным течением и мультисистемными проявлениями. Для данного состояния характерна высокая летальность. Несмотря на значительный объем накопленных данных о спектре генетических вариантов *MECP2*, патогенетические механизмы прогрессирования заболевания, определяющие клинические и лабораторные проявления СР, остаются недостаточно изученными. У девочек с СР описаны проявления геморрагического синдрома (носовые кровотечения, экхимозы). Предполагается, что у данной категории пациентов возможно длительное течение воспалительного процесса, что, в свою очередь, может способствовать нарушениям коагуляционного гемостаза. Кроме того, имеются данные о влиянии патогенных вариантов гена *MECP2* на систему коагуляции. Дополнительным фактором риска развития коагуляционных нарушений являются противосудорожные препараты, способные воздействовать как на тромбоцитарное (снижение агрегации тромбоцитов при взаимодействии с рецепторами GPIIb/IIIa), так и на плазменное звенья гемостаза (снижение уровня фибриногена), что может повышать склонность к геморрагическим проявлениям. Таким образом, совокупность указанных факторов формирует предпосылки для дисбаланса в системе гемостаза у пациентов с СР. В этой связи исследование особенностей гемостаза при данной орфанной патологии представляется актуальным. **Цель исследования** — оценить направленность изменений системы гемостаза у девочек с СР. **Методы.** В основную группу включены 52 девочки с верифицированным диагнозом СР, наблюдавшиеся в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в период с января 2022 по декабрь 2025 г. Контрольную группу составили 69 условно здоровых девочек. Всем детям проведено комплексное обследование, включавшее физикальный осмотр, клинический анализ крови и коагулограмму. **Результаты.** Группы были сопоставимы по полу и возрасту. У девочек с СР выявлено статистически значимое снижение медианы активированного частичного тромбопластинового времени: 31,15 с (28,9; 33,5) по сравнению с группой контроля ($p = 0,000$). Одновременно отмечено статистически значимое повышение уровня плазминогена: 106% (96; 112), $p = 0,004$. По данным клинического анализа крови у пациенток с СР зарегистрированы статистически значимые отличия от девочек контрольной группы по следующим показателям: количество лейкоцитов — $7,84 \times 10^9/\text{л}$ (6,35; 9,02), $p < 0,000$; количество лимфоцитов — $3,15 \times 10^9/\text{л}$ (2,62; 3,98), $p = 0,003$; тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (PLR) — 90,81 (76,97; 111,58), $p = 0,016$. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации СР с изменениями плазменного звена гемостаза и активацией фибринолитической системы. Предполагается возможная патогенетическая связь между нарушением функции белка *MECP2* и развитием системных проявлений, включая нарушения гемостаза, у пациенток с СР.

Ключевые слова: синдром Ретта, система гемостаза, коагулограмма, АЧТВ, плазминоген

Для цитирования: Доброток А.В., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С. Вектор изменений системы гемостаза при синдроме Ретта у детей. Педиатрическая фармакология. 2026;23(4):377–384. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v23i4.3081>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Ретта (СР) — редкое моногенное прогрессирующее нарушение развития нервной системы, манифестирующее преимущественно у девочек в раннем возрасте, с частотой около 1 на 10–15 тыс. живорожденных девочек [1].

СР является одной из наиболее частых генетических причин тяжелых нарушений интеллектуального развития у лиц женского пола. В 95–97% случаев заболевание обусловлено патогенными вариантами гена *MECP2*, локализованного на длинном плече X-хромосомы (Xq28) и кодирующего метил-СрG-связывающий белок 2 (methyl-CpG-binding protein 2; MeCP2).

Генетические aberrации *MECP2*, приводящие к классическому СР у девочек, у мальчиков с нормальным кариотипом, как правило, ассоциированы с развитием неонатальной энцефалопатии и высокой летальностью в течение первого года жизни [2, 3].

Наличие патогенных вариантов в гене *MECP2* само по себе недостаточно для установления диагноза СР, поскольку данные варианты могут ассоциироваться с другими фенотипами; диагностика СР основывается на совокупности клинических критериев и данных физического обследования [4, 5].

Клиническая манифестация заболевания обычно наблюдается в возрасте от 6 до 18 мес жизни и характе-

ризуется задержкой психомоторного развития с последующим регрессом ранее приобретенных когнитивных, речевых и двигательных навыков. Типичны стереотипные движения кистей, утрата целенаправленных движений рук, ограничение речевой функции, раздражительность, нарушения сна, снижение двигательной активности и эпилептические приступы, что в дальнейшем приводит к тяжелым когнитивным нарушениям [6].

В настоящее время СР рассматривается как мультисистемное заболевание с широким спектром клинических проявлений [7]. Помимо прогрессирующего неврологического дефицита, у пациентов выявляются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, эндокринной и опорно-двигательной систем, формирующие и прогрессирующие на протяжении жизни.

Эпигенетические механизмы определяют морфологию и функциональную активность клеток за счет изменения экспрессии генов без изменения первичной последовательности ДНК. Эти процессы играют ключевую роль как в нормальном развитии и поддержании гомеостаза, так и в патогенезе различных заболеваний [8].

Ген *MECP2* относится к эпигенетическим регуляторам и участвует в контроле транскрипционной активности множества генов [9]. Нарушение его функции приводит к широкому спектру молекулярных и клеточных дисрегуляций. Примечательно, что *MECP2* рассматривается также в контексте онкогенеза: его дисрегуляция описана при ряде злокачественных новообразований [4].

В двухцентровом наблюдательном исследовании Г. Поре и соавт. (2024) показано, что наиболее частым эндокринным нарушением у детей с СР является низкорослость; при этом у пациентов с задержкой роста выявлялись патогенные варианты гена *MECP2*. Современные данные подтверждают наличие генотип-фенотипических корреляций при данной патологии [10].

Белок *MeCP2* играет ключевую роль в функционировании центральной нервной системы. Изменение уровня его экспрессии или наличие патогенных вариантов гена приводит к нарушениям нейронального развития. Согласно современным данным, *MeCP2* участвует в регуляции метаболических процессов в головном мозге, а его дисрегуляция ассоциирована с развитием нейрометаболических нарушений [11].

Молекулярные исследования фенотипа СР и заболеваний с близкими клиническими проявлениями выявили несколько десятков генов, связанных с соответствующим симптомокомплексом. Предполагается, что указанные гены вовлечены в единый «молекулярный путь», нарушение которого инициирует развитие СР [11].

В ряде работ показано, что идентифицированные молекулярные пути экспрессируются как в мозге, так и в крови, участвуют во многих метаболических процессах и, помимо прочего, играют роль в регуляции свертывания крови. Изменения каскада коагуляции при СР связывают, в частности, с нарушением регуляции гена *SERPINA1*, что позволяет рассматривать его как потенциальный фактор, участвующий в прогрессировании заболевания [12].

Albina V. Dobrotok¹, Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen, China

Vector of Changes in the Hemostasis System in Rett Syndrome in Children

Background. Rett syndrome (RS) is a monogenic X-linked hereditary disease caused by pathogenic variants of the *MECP2* gene, characterized by regression of psychomotor development, a progressive course, and multisystem manifestations. This condition is associated with high mortality. Despite the considerable amount of accumulated data on the spectrum of *MECP2* genetic variants, the pathogenetic mechanisms of disease progression that determine the clinical and laboratory manifestations of RS remain insufficiently studied. Manifestations of hemorrhagic syndrome (epistaxis, ecchymoses) have been described in girls with RS. It is suggested that a prolonged inflammatory process may occur in this category of patients, contributing to coagulation disorders. In addition, there is evidence of the influence of pathogenic *MECP2* gene variants on the coagulation system. An additional risk factor is antiepileptic drugs, which can affect both the platelet (reduction of platelet aggregation when interacting with GPIIb/IIIa receptors) and plasma components of hemostasis (decreased fibrinogen levels), potentially increasing the tendency toward hemorrhagic manifestations. Thus, the combination of these factors creates prerequisites for an imbalance in the hemostasis system in patients with RS. In this regard, the study of hemostasis features in this orphan pathology appears relevant. **The aim of the study** — to assess the direction of changes in the hemostasis system in girls with RS. **Methods.** The main group included 52 girls with a verified diagnosis of RS, followed up at the Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery from January 2022 to December 2025. The control group consisted of 69 conditionally healthy girls. All children underwent a comprehensive examination, including physical examination, complete blood count, and coagulogram. **Results.** The groups were comparable in sex and age. In girls with RS, a statistically significant decrease in the median activated partial thromboplastin time was revealed: 31.15 s (28.9; 33.5) compared with the control group ($p = 0.000$). At the same time, a statistically significant increase in the plasminogen level was noted: 106% (96; 112), $p = 0.004$. According to the complete blood count, statistically significant differences from the control group girls were recorded in patients with RS for the following parameters: white blood cell count — $7.84 \times 10^9/L$ (6.35; 9.02), $p < 0.000$; lymphocyte count — $3.15 \times 10^9/L$ (2.62; 3.98), $p = 0.003$; platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) — 90.81 (76.97; 111.58), $p = 0.016$. **Conclusion.** The obtained results indicate an association of RS with changes in the plasma component of hemostasis and activation of the fibrinolytic system. A possible pathogenetic relationship between impaired *MECP2* protein function and the development of systemic manifestations, including hemostasis disorders, in patients with RS is suggested.

Keywords: Rett syndrome, hemostasis system, coagulogram, APTT, plasminogen

For citation: Dobrotok Albina V., Gordeeva Olga B., Namazova-Baranova Leyla S. Vector of Changes in the Hemostasis System in Rett Syndrome in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2026;23(4):377–384. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v23i4.3081>

Современные данные, посвященные этиологии СР, свидетельствуют о ранней и персистирующей активации иммунной системы. У пациентов с патогенными вариантами гена *MECP2* описан устойчивый воспалительный профиль, отражающий дисрегуляцию воспалительных процессов. При этом субклиническое воспаление, как правило, не сопровождается типичной клинической картиной острого воспаления, а проявляется преимущественно лабораторными отклонениями ряда биохимических маркеров [13, 14].

Известно, при воспалительных и невоспалительных состояниях активированные тромбоциты модулируют активность нейтрофилов и лимфоцитов, способствуя их миграции в очаг воспаления и инициации иммунного ответа. Показано, что такие интегральные показатели, как нейтрофил-лимфоцитарное соотношение (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; NLR) и тромбоцит-лимфоцитарное соотношение (Platelet-to-Lymphocyte Ratio; PLR), более чувствительны к изменениям иммунного ответа, чем абсолютное количество нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови [15].

Многочисленные исследования демонстрируют, что повышенные значения NLR и PLR ассоциированы с неблагоприятным прогнозом при широком спектре заболеваний, а их использование в качестве предикторов исхода отличается высокой информативностью и относительной экономической доступностью [16].

Во многих исследованиях показано, что у девочек с СР наблюдаются нарушения сигнальных и метаболических процессов, дисфункция митохондрий, дисбаланс окислительно-восстановительного гомеостаза и хронический субклинический иммунный ответ, формирующие замкнутый порочный круг «окислительного стресса и субклинического воспаления» (OxInflammation). В последние годы активно обсуждается влияние OxInflammation на иммунный гомеостаз и его вероятный вклад в клиническое прогрессирование СР [17].

Инфламماسомы представляют собой цитозольные мультибелковые комплексы, отвечающие за реализацию врожденного иммунного ответа. В ответ на «паттерны, ассоциированные с патогенами» (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) активируются внутриклеточные сигнальные пути, инициирующие повышенную экспрессию интерлейкинов (interleukins; IL) IL-1 β и IL-18 через toll-подобные рецепторы. Одновременно аденозинтрифосфат, ионные потоки (K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺), митохондриальная дисфункция и лизосомальное повреждение стимулируют сборку инфламماسом, поддерживая порочный круг OxInflammation [18].

Ряд работ демонстрирует участие инфламماسом в нейровоспалении при нейродегенеративных заболеваниях, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и расстройства аутистического спектра.

В исследованиях фибробластов и иммунных клеток пациентов с СР выявлены нарушения функционирования инфламماسом и их гиперактивация, что рассматривается как важный фактор поддержания субклинического воспалительного статуса [19].

Кроме того, у пациентов с СР описаны изменения регуляции белков острой фазы и цитокинового профиля, характеризующиеся повышением уровней сывороточных интерлейкинов IL-3, IL-8, IL-9, IL-13 и IL-15, а также смещением баланса в сторону Т-хелперов типа 2 (Th2). При этом большинство цитокинов, связанных с Т-хелперами типа 1 (Th1), у таких пациентов снижены или не отличаются от контрольных значений.

Предполагается, что активация Th2-ответа носит компенсаторный характер и связана с дефектами дифференцировки Th1-клеток, приводя к субклинической иммунной дисрегуляции [20, 21].

Интересно, что на этапе доклинических исследований мышинные модели СР демонстрировали признаки окислительного стресса и нарушения экспрессии генов, связанных с врожденным иммунитетом, еще до появления типичных клинических симптомов заболевания. Это позволяет предположить, что порочный круг OxInflammation формируется значительно раньше клинической манифестации и играет существенную роль в патогенезе и прогрессировании СР [15].

По данным ряда публикаций, у пациентов с СР отмечается повышенная экспрессия генов провоспалительных цитокинов — гамма-интерферона (interferon gamma; IFN- γ), фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha; TNF- α), интерлейкина-1 бета (interleukin 1 beta; IL-1 β) и сниженная индукция генов, участвующих в иммунной регуляции (IL10, FOXP3 и CX3CR1). Это дает основания предполагать, что *MeCP2* влияет на нейроиммунный гомеостаз, регулируя баланс между про- и противовоспалительным ответом, тогда как молекулярные пути иммунной системы при дисфункции гена *MECP2* остаются недостаточно изученными [12].

Недавние исследования подтверждают, что дисбаланс окислительно-восстановительного гомеостаза и усиление воспалительных реакций играют ключевую роль в клинических проявлениях СР. У таких пациентов описан измененный цитокиновый профиль с доминированием Th2-опосредованных медиаторов: существенно повышены уровни IL-5, IL-6 и TNF- α по сравнению с контрольной группой [22]. В другом исследовании показано повышение концентраций IL-8, IL-9 и IL-13 у больных с СР относительно данных показателей у здоровых лиц [23].

Необходимо отметить, что иммунная дисрегуляция у пациентов с СР на фоне перенесенной инфекционной болезни может способствовать развитию дисбаланса со стороны системы гемостаза, что, в свою очередь, может быть причиной тромботических событий [24]. Воспалительный процесс сам по себе запускает каскад реакций: активацию тромбоцитов, выделение различных медиаторов воспаления и активации свертывания, повышение проницаемости сосудов. Если же на фоне воспаления пациент получает препараты на основе вальпроевой кислоты (особенно в высоких дозах, при длительной терапии или в случае комбинации с другими препаратами), риск геморрагических осложнений возрастает. Таким образом, воспаление не создает новый механизм действия вальпроата, но создает «идеальный каскад» условий, при которых риск кровотечений становится выше.

В ряде исследований отмечено, что противосудорожные препараты могут вызывать изменения со стороны системы крови, включая тромбоцитопению, тромбоцитарную дисфункцию, панцитопению и снижение концентрации фибриногена. Известно, что препараты вальпроевой кислоты подавляют арахидоновый каскад внутри тромбоцитов, ингибируя циклооксигеназный путь и тем самым уменьшая синтез тромбоксана A₂, снижая связывание фибриногена с рецептором. В итоге это ведет к уменьшению агрегации тромбоцитов. Таким образом, вальпроат влияет на внутриклеточные сигнальные пути тромбоцита, из-за чего рецептор к фибриногену не активируется должным образом и не может эффективно выполнять свою функцию. Также противо-

эпилептические препараты могут вызывать гипофибриногению, иногда вплоть до афибриногении, что несет риск серьезных кровотечений. Также препараты могут вызывать тромбоцитопению вследствие встраивания вальпроата в мембрану тромбоцитов (из-за схожести с жирными кислотами), что способствует выработке аутоантител к собственным тромбоцитам и их разрушению.

У детей, получающих противосудорожную терапию, продемонстрирован повышенный риск нарушений гемостаза, что требует регулярного мониторинга показателей крови [25]. Также препараты способны оказывать прямое токсическое действие на костный мозг — подавляется развитие некоторых ростков кроветворения (нейтрофильного, эритроидного), что косвенно влияет на общий потенциал гемостаза.

Цель исследования

Оценить направленность изменений системы гемостаза у девочек с СР.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва, Россия). В исследование включен 121 ребенок в возрасте от 3 лет до 17 лет 11 мес. Основную группу составили 52 девочки с СР, контрольную группу — 69 условно здоровых девочек. Всем участникам проводилось комплексное обследование, включавшее физикальный осмотр (сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр) и лабораторные методы исследования (общий анализ крови, коагулограмма).

Критерии соответствия

Критерии включения: детский возраст, установленный и подтвержденный молекулярно-генетическими методами диагноз СР, отсутствие симптомов острого воспалительного заболевания, а также врожденных нарушений плазменного и тромбоцитарного гемостаза.

Критерии не включения: наличие симптомов острого воспалительного заболевания, врожденные нарушения плазменного и тромбоцитарного гемостаза.

Подбор участников в группы

Пациентов основной группы отбирали при наличии ранее установленного диагноза СР и отсутствии клинических признаков воспаления. Контрольную группу формировали с учетом пола, отсутствия диагностированных хронических заболеваний, симптомов острого воспаления и нарушений плазменного и тромбоцитарного гемостаза.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Оценивали параметры плазменного звена гемостаза у пациенток с СР в сравнении с контрольной группой условно здоровых девочек.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительно проводили оценку массо-ростовых характеристик, а также анализ измененных показателей клинического анализа крови у девочек с установленным моногенным заболеванием.

Методы измерения целевых показателей

У всех пациентов, включенных в исследование, утром натощак проводили взятие крови из периферической вены в вакуумные педиатрические пробирки Becton Dickinson International (США) с активатором свертывания крови (ЭДТА) объемом 1 мл и в вакуумные педиатрические пробирки для коагулологических исследований объемом 1,8 мл. Клинический анализ крови выполняли на автоматическом анализаторе Sysmex XS 1000i (Япония).

Показатели коагулограммы были получены с помощью автоматического коагулографа STA Compact Max Rosche, Франция.

Данные о росте и массе тела получали из медицинской документации по результатам осмотра специалистов.

Статистические процедуры

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистический анализ был выполнен с использованием пакета IBM SPSS Statistics, версия 21.0 (IBM, США). Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (при $n > 50$). Описание количественных признаков представлено в виде медианы и интерквартильного размаха: $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения независимых групп, содержащих две выборки, был применен критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБНУ ЦКБ РАН (в настоящее время — ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»), протокол № 148 от 15.01.2021. Законные представители ребенка либо сам ребенок, достигший возраста 15 лет, подписывали информированное добровольное согласие на участие в обследовании. При формировании базы данных исследования все сведения об участниках были деперсонализированы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

Включенные в настоящее исследование пациентки ($n = 121$) распределены следующим образом: 52 девочки с подтвержденным диагнозом СР (основная группа) и 69 условно здоровых девочек (контрольная группа) в возрасте от 3 лет до 17 лет 11 мес, наблюдавшихся в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в период с января 2022 по декабрь 2025 г. Медиана возраста пациенток с СР составила 70 мес (52; 100), в контрольной группе — 111 мес (71,2; 146,7); различия статистически незначимы ($p > 0,05$).

У всех пациенток с СР выявлены патогенные варианты в экзонах 3 или 4 гена *MECP2*. Клиническая картина у этой группы характеризовалась задержкой психомоторного развития, стереотипными движениями рук, нарушением походки и отсутствием речи. Дети получали симптоматическую терапию, в том числе противоэпилептические препараты, и наблюдались у специалистов различных профилей (кардиолог, невролог, ортопед, эндокринолог, сурдолог, офтальмолог, гастроэнтеролог).

С учетом данных литературы о влиянии патогенных вариантов гена *MECP2* на тяжесть заболевания представляется актуальным предположение о возможном их воздействии на компоненты системы гемостаза.

Всем детям проводилось комплексное обследование, включавшее физикальный осмотр (сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр) и лабораторные методы исследования (клинический анализ крови, коагулограмма).

В табл. 1 представлены массо-ростовые показатели пациенток, включенных в исследование. Как видно из таблицы, статистически значимые различия между группами выявлены по значениям роста и массы тела, при этом индекс массы тела (ИМТ) у пациенток существенно не различался. При сравнении между группами статистически достоверной разницы по возрасту не отмечено.

Для подтверждения статистически значимой разницы массо-ростовых показателей между группами были отобраны сопоставимые по возрасту с группой наблюдения девочки из группы сравнения. Медиана возраста в контрольной группе составила 77 мес (58; 104,5); в группе наблюдения медиана составила 70 мес (52; 100), различия статистически незначимы ($p > 0,05$). Различия между группой пациентов с синдромом Ретта и условно здоровыми девочками в отношении возраста не были статистически значимы (разность между медианами составила -7 [95% ДИ: -28 ; 4] мес, $p = 0,083$). Медиана массы пациенток в группе сравнения составила $20,8$ кг (18; 26), а в группе наблюдения $16,74$ кг (12,90; 22,35); различия

статистически значимы ($p < 0,001$), разность между медианами составила -4 [95% ДИ: $-7,7$; 0] кг, $p < 0,001$).

Пациенты с синдромом Ретта характеризовались меньшим ростом по сравнению с участниками условно-здоровой группы (разность между медианами составила $-9,5$ [95% ДИ: $-17,1$; $-0,7$] см, $p < 0,001$). Рост пациенток из группы контроля составил 118 см (109,4; 134,2), в группе наблюдения $108,50$ (98,00; 119,50); различия статистически значимы ($p < 0,001$).

Статистически значимые отличия по массо-ростовым показателям при сопоставлении групп по возрасту сохраняются, поэтому дальнейшие расчеты были проведены между всеми пациентами, включенных в исследование.

Выявленные статистически достоверные отличия показывают наличие задержки роста и дефицита массы у пациентов с СР, что, вероятно, обусловлено сочетанием факторов, включая трудности при кормлении, нарушения функциональной активности желудочно-кишечного тракта, а также измененную экспрессию *MECP2*.

Основные результаты исследования

При анализе показателей коагулограммы выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по значениям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) ($p = 0,000$) и уровня плазминогена ($p = 0,004$). По остальным параметрам коагулограммы статистически значимых отличий между группами не отмечено (табл. 2).

Таблица 1. Сравнение групп обследованных детей по массо-ростовым показателям

Table 1. Comparison of the examined groups of children by weight and height parameters

Показатели	Синдром Ретта ($n = 52$)	Условно здоровые ($n = 69$)	p^*
	Me [Q_1 ; Q_3]	Me [Q_1 ; Q_3]	
Возраст, месяцы	70 (52,00; 100,00)	111 (71,20; 146,70)	$> 0,05$
Рост, см	108,50 (98,00; 119,50)	135,0 (113,00; 152,00)	0,000
Масса тела, кг	16,74 (12,90; 22,35)	29,00 (18,00; 45,00)	0,000
ИМТ	14,00 (12,65; 16,95)	15,90 (14,96; 17,96)	$> 0,05$

Примечание. $<^*>$ — статистически значимые результаты $p < 0,05$. ИМТ — индекс массы тела.

Note. $<^*>$ — statistically significant results $p < 0.05$. BMI (ИМТ) — body mass index.

Таблица 2. Показатели коагулограммы в группах обследованных детей

Table 2. Coagulogram parameters in the examined groups of children

Показатели	Синдром Ретта ($n = 52$)	Условно здоровые ($n = 69$)	p^*
	Me [Q_1 ; Q_3]	Me [Q_1 ; Q_3]	
Протромбиновое время, с	14,40 (13,70; 14,90)	14,30 (14,00; 15,00)	$> 0,05$
ПИ, %	89,50 (83,50; 94,00)	90,00 (82,00; 94,00)	$> 0,05$
АЧТВ, с	31,15 (28,90; 33,50)	33,80 (31,90; 37,00)	0,000
МНО	1,06 (1,03; 1,11)	1,06 (1,02; 1,10)	$> 0,05$
Тромбиновое время, с	16,70 (16,10; 17,65)	16,90 (15,50; 17,50)	$> 0,05$
Фибриноген, г/л	2,78 (2,44; 3,34)	2,59 (2,29; 2,92)	$> 0,05$
Протеин С, %	92,00 (82,00; 104,00)	87,00 (77,00; 97,00)	$> 0,05$
Протеин S, %	83,00 (70,00; 94,00)	84,00 (75,00; 97,00)	$> 0,05$
D-димер, нг/мл	0,26 (0,16; 0,32)	0,26 (0,20; 0,29)	$> 0,05$
Плазминоген, %	105,50 (96,00; 112,00)	99,00 (91,00; 105,00)	0,004
Антитромбин III, %	119,00 (107,50; 131,50)	117,00 (108,00; 128,00)	$> 0,05$

Примечание. $<^*>$ — статистически значимые результаты $p < 0,05$. ПИ — протромбиновый индекс; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

Note. $<^*>$ — statistically significant results $p < 0.05$. PI (ПИ) — prothrombin index; APTT (АЧТВ) — activated partial thromboplastin time; INR (МНО) — international normalized ratio.

Выявленные изменения параметров коагулограммы отражают направленность нарушений в сторону гиперкоагуляции с одновременной активацией системы фибринолиза.

Дополнительные результаты исследования

При анализе показателей клинического анализа крови выявлены статистически значимые различия между группами по уровню лейкоцитов ($p = 0,000$), лимфоцитов ($p = 0,003$) и PLR ($p = 0,003$). По остальным параметрам отличий не наблюдалось (табл. 3).

Выявленные изменения параметров клинического анализа крови свидетельствуют о наличии воспалительных изменений на фоне СР.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

При оценке результатов исследования установлено, что у детей с СР наиболее часто наблюдаются укорочение АЧТВ и повышение концентрации плазминогена в плазме крови, что подтверждается статистически значимыми отличиями от контрольной группы ($p = 0,000$ и $p = 0,004$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у пациенток с СР вектора изменений в коагуляционной системе в сторону ее активации при одновременном усилении функции системы фибринолиза, что, вероятно, носит компенсаторный характер и в большинстве случаев сопровождается отсутствием выраженного геморрагического синдрома. Вместе с тем, у части детей отмечаются носовые кровотечения и единичные экхимозы, что может отражать истощение компенсаторных возможностей системы гемостаза.

При сравнительном анализе показателей клинического анализа крови у девочек с СР выявлен статисти-

чески значимый лимфоцитарный лейкоцитоз ($p = 0,003$ и $p = 0,000$ соответственно) в сочетании со значительно сниженным PLR ($p = 0,016$).

Совокупность полученных результатов позволяет предполагать наличие субклинического иммунного ответа у девочек с СР, что соответствует данным ранее опубликованных исследований и концепции хронического субклинического воспаления при данной патологии [26].

Ограничения исследования

В настоящей работе представлены данные 121 ребенка. При проведении исследования были соблюдены требования преаналитического и аналитического этапов взятия и анализа образцов крови, что обеспечивает надежность полученных результатов наблюдательного исследования. Однако следует учитывать, что объем выборки ограничен редкостью рассматриваемой патологии и принадлежностью пациенток к актуальному перечню орфанных заболеваний. Кроме того, дизайн исследования не предусматривал динамического наблюдения и оценки влияния лекарственной терапии, включая противосудорожные препараты, на показатели гемостаза и лабораторные маркеры воспаления.

Интерпретация результатов исследования

В представленной работе впервые в Российской Федерации изучены показатели системы гемостаза у пациенток с СР. Выявленные статистически значимые отличия параметров коагуляционного звена — укорочение АЧТВ ($p = 0,000$) и повышение уровня плазминогена ($p = 0,004$) у пациенток с СР — вероятно, свидетельствуют о дисфункции системы фибринолиза и дисбалансе каскада свертывания крови.

Таблица 3. Показатели клинического анализа крови в группах обследованных детей

Table 3. Complete blood count parameters in the examined groups of children

Показатели	Синдром Ретта ($n = 52$)	Условно здоровые ($n = 69$)	p^*
	Me [Q_1 ; Q_3]	Me [Q_1 ; Q_3]	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,83 (6,35; 9,02)	6,31 (5,61; 7,42)	0,000
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,48 (4,26; 4,75)	4,55 (4,38; 4,81)	$> 0,05$
Гемоглобин, г/л	124,50 (119,00; 132,00)	125,00 (119,00; 129,00)	$> 0,05$
Гематокрит, %	35,55 (34,45; 37,25)	35,90 (34,45; 37,25)	$> 0,05$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	290,00 (259,00; 345,00)	299,00 (254,00; 334,00)	$> 0,05$
PLR	90,81 (76,97; 111,58)	106,56 (87,59; 125,30)	0,016
Средний объем эритроцитов, куб. мкм	80,00 (77,30; 81,65)	77,60 (75,60; 79,90)	$> 0,05$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	27,70 (27,15; 28,65)	27,00 (26,30; 28,00)	$> 0,05$
Средняя концентрация гемоглобина, г/л	349,00 (342,00; 356,00)	346,00 (339,00; 354,00)	$> 0,05$
Средний объем тромбоцитов, куб. мкм	10,45 (9,65; 10,95)	10,50 (9,80; 10,80)	$> 0,05$
Лимфоциты, абс	3,14 (2,62; 3,98)	2,69 (2,14; 3,33)	0,003
Нейтрофилы, абс	3,28 (2,16; 4,36)	2,73 (2,18; 3,37)	$> 0,05$
Моноциты, абс	0,59 (0,46; 0,81)	0,52 (0,47; 0,65)	$> 0,05$
Базофилы, абс	0,02 (0,02; 0,03)	0,03 (0,01; 0,03)	$> 0,05$
Эозинофилы, абс	0,18 (0,11; 0,30)	0,18 (0,13; 0,29)	$> 0,05$

Примечание. $<^*>$ — статистически значимые результаты $p < 0,05$. PLR — Platelet-to-Lymphocyte Ratio.

Note. $<^*>$ — statistically significant results $p < 0.05$. PLR — Platelet-to-Lymphocyte Ratio.

Можно предположить, что увеличение концентрации плазминогена у пациенток с СР может быть в числе прочего связано с патогенными вариантами гена *MECP2* [2]. Как известно, белок MeCP2 участвует в регуляции экспрессии ряда генов, в том числе *SERPINA1*. В исследовании A. Sanfeliu и соавт. (2019) продемонстрировано снижение функциональной активности этого гена, что дает основания предполагать его вероятное участие в развитии и прогрессировании СР. Нарушение активности MeCP2 приводит к дефициту белков, нейтрализующих ингибитор активатора плазминогена 1 (plasminogen activator inhibitor-1; PAI-1), который, в свою очередь, ингибирует тканевой активатор плазминогена (tissue plasminogen activator; tPA). tPA является протеазой, катализирующей превращение плазминогена в активный плазмин [2]. Описанный «молекулярный путь» позволяет объяснить выявленное повышение концентрации плазминогена в крови у девочек с СР.

В настоящее время показано, что воспалительный процесс, в котором ключевую роль играют нейтрофилы и лимфоциты, во взаимодействии с активированными тромбоцитами и коагуляционным звеном гемостаза повышает риск развития тромбозов в сосудах различного калибра. Впервые в Российской Федерации проведена оценка изменений показателей клинического анализа крови у детей с СР в сравнении со здоровыми сверстниками. Статистически значимое повышение количества лейкоцитов ($p = 0,000$) и лимфоцитов ($p = 0,003$) в сочетании со снижением PLR ($p = 0,016$), вероятно, отражает нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза и присутствие хронического субклинического воспаления у пациентов с СР. Укорочение АЧТВ ($p = 0,000$), выявленное у пациенток с СР, может свидетельствовать об активации тромбоцитарного звена гемостаза на фоне персистирующего субклинического иммунного ответа, что потенциально способствует повышению риска тромбообразования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило уточнить особенности течения СР и обозначить векторы изменений в коагуляционной системе у пораженных детей.

Выявленный воспалительный профиль показателей крови, согласующийся с данными источников, описывающих перестройку работы инфламмасом и наличие аутоиммунных маркеров, может быть связан с персистирующим, клинически не определяемым иммунным воспалением. При воздействии ряда неблагоприятных факторов такие изменения потенциально способны ускорять прогрессирование основного заболевания.

Полученные результаты могут в дальнейшем быть использованы для разработки прогностических моделей риска осложнений со стороны гемостаза у детей с СР.

В настоящее время лечение СР остается преимущественно симптоматическим. Генная терапия рассматривается как многообещающее направление для создания безопасных и эффективных алгоритмов ведения паци-

ентов. В литературе описаны исследования на животных моделях СР, в которых коррекция генетической аберрации приводила к нормализации уровня и функции белка MeCP2 с последующим восстановлением фенотипа.

Дальнейшее структурирование знаний о данном наследственном моногенном заболевании в сочетании с достижениями в области генетических технологий позволит оптимизировать комплексную методологию наблюдения за детьми, включая стратификацию риска и персонализированный подход к терапии.

Требуется продолжение исследований, направленных на уточнение механизмов влияния генетических, эпигенетических и иммунных факторов на тяжесть заболевания, что в перспективе позволит сформулировать новые терапевтические стратегии у пациентов с СР.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Доброток — участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании рукописи, участие в редактировании.

О.Б. Гордеева — планирование, непосредственное участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании.

Л.С. Намазова-Баранова — научное руководство, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Albina V. Dobrotok — participation in conducting the study, search and analytical work in writing the article, writing, participation in editing.

Olga B. Gordeeva — planning, direct participation in conducting the study, search and analytical work in writing the article, writing, participation in editing.

Leyla S. Namazova-Baranova — scientific supervision, development of the study design, critical analysis of the materials and formulation of conclusions.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.В. Доброток

<https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

О.Б. Гордеева

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

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Allison K, Maletic-Savatic M, Pehlivan D. MECP2-related disorders while gene-based therapies are on the horizon. *Front Genet.* 2024;15:1332469. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1332469>
- Sanfeliu A, Hokamp K, Gill M, Tropea D. Transcriptomic analysis of mecp2 mutant mice reveals differentially expressed genes and altered mechanisms in both blood and brain. *Front Psychiatry.* 2019;10:278. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00278>

- Palmieri M, Pozzer D, Landsberger N. Advanced genetic therapies for the treatment of Rett syndrome: state of the art and future perspectives. *Front Neurosci.* 2024;17:1172805. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1172805>
- Pejhan S, Rastegar M. Role of DNA Methyl-CpG-Binding Protein MeCP2 in Rett Syndrome Pathobiology and Mechanism of Disease. *Biomolecules.* 2021;11:75. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11010075>

5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вашакмадзе Н.Д. и др. *Справочник по выявлению пациентов с редкими орфанными болезнями в ходе проведения профилактических осмотров / под ред. А.А. Баранова и др.; Союз педиатров России.* — М.: ПедиатрЪ; 2025. — С. 370–373. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Vashakmadze ND, et al. *Spravochnik po vyuyavleniyu patsientov s redkimi orfannymi boleznyami v khode provedeniya profilakticheskikh osmotrov.* Baranov AA, et al., eds. Union of Pediatricians of Russia. Moscow: PEDIATR; 2025. pp. 370–373. (In Russ).]
6. May D, Kponee-Shovein K, Mahendran M, et al. Epidemiology and patient journey of Rett syndrome in the United States: a real-world evidence study. *BMC Neurol.* 2023;23(1):141. doi: <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03181-y>
7. Chahil G, Yelam A, Bollu PC. Rett Syndrome in Males: A Case Report and Review of Literature. *Cureus.* 2018;10(10):e3414. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.3414>
8. Zalosnik M, Fabio M, Bertoldi M, et al. MeCP2 deficiency exacerbates the neuroinflammatory setting and autoreactive response during an autoimmune challenge. *Sci Rep.* 2021;11(1):10997. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90517-8>
9. Vuu Y, Roberts C, Rastegar M. MeCP2 Is an Epigenetic Factor That Links DNA Methylation with Brain Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4218. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24044218>
10. Pepe G, Coco R, Corica D, et al. Endocrine disorders in Rett syndrome: a systematic review of the literature. *Front Endocrinol.* 2024;15:1477227. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1477227>
11. Good K, Vincent J, Ausió J. MeCP2: The Genetic Driver of Rett Syndrome Epigenetics. *Front Genet.* 2021;12:620859. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.620859>
12. Cortelazzo A, De Felice C, Guy J, et al. Brain protein changes in Mecp2 mouse mutant models: Effects on disease progression of Mecp2 brain specific gene reactivation. *J Proteomics.* 2020;210:103537. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.103537>
13. Filosa S, Pecorelli A, D'Esposito M, et al. Exploring the possible link between MeCP2 and oxidative stress in Rett syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2015;88(Pt A):81–90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.019>
14. Cortelazzo A, De Felice C, Guerranti R, et al. Subclinical Inflammatory Status in Rett Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:480980. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/480980>
15. Cordone V. Biochemical and molecular determinants of the sub-clinical inflammatory mechanisms in Rett syndrome. *Arch Biochem Biophys.* 2024;757:110046. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.110046>
16. Xie T, Hou D, Wang J, Zhao S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictive markers in hepatoblastoma. *Front Pediatr.* 2023;11:904730. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.904730>
17. Nathan SD, Mehta J, Stauffer J, et al. Changes in Neutrophil-Lymphocyte or Platelet-Lymphocyte Ratios and Their Associations with Clinical Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med.* 2021;10(7):1427. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10071427>
18. Cordone V, Pecorelli A, Valacchi G. Sirtuins as potential therapeutic targets for mitigating OxInflammation in typical Rett syndrome: plausible mechanisms and evidence. *Redox Exp Med.* 2022;1(1):R26–R39. doi: <https://doi.org/10.1530/REM-22-0004>
19. Cordone V, Ferrara F, Pecorelli A, et al. The constitutive activation of TLR4-IRAK1-NFκB axis is involved in the early NLRP3 inflammatory response in peripheral blood mononuclear cells of Rett syndrome patients. *Free Radic Biol Med.* 2022;181:1–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.01.017>
20. Pecorelli A, Cordone V, Messano N, et al. Altered inflammasome machinery as a key player in the perpetuation of Rett syndrome oxinflammation. *Redox Biol.* 2020;28:101334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101334>
21. Pecorelli A, Cervellati C, Cordone V, et al. 13-HODE, 9-HODE and ALOX15 as potential players in Rett syndrome OxInflammation. *Free Radic Biol Med.* 2019;134:598–603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.007>
22. Pecorelli A, Cordone V, Cervellati C, et al. Compromised immune/inflammatory responses in Rett syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2020;152:100–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.023>
23. Varone M, Scavo G, Colardo M, et al. p75NTR Modulation Reduces Oxidative Stress and the Expression of Pro-Inflammatory Mediators in a Cell Model of Rett Syndrome. *Biomedicines.* 2024;12(11):2624. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112624>
24. Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С., Доброток А.В., Алешенко Н.Л. Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей, перенесших COVID-19. Первые результаты одномоментного проспективного исследования // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2024. — Т. 79. — № 3. — С. 223–233. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12777> [Gordeeva OB, Namazova-Baranova LS, Dobrotok AV, Aleshchenko NL. Study of Platelet Aggregation Function in Children Undergoing COVID-19. Initial Results // *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(3):223–233. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12777>]
25. Mansoor A, Shahzad M, Zulfikar E, et al. Investigating the Relationship Between Anti-seizure Medications and Bleeding Disorders: A Comprehensive Review of the Current Literature. *Drugs Real World Outcomes.* 2025;12(1):1–15. doi: <https://doi.org/10.1007/s40801-024-00462-x>
26. Gonzalez JL, Shen J, Li W. Molecular Mechanisms of Rett Syndrome: Emphasizing the Roles of Monoamine, Immunity, and Mitochondrial Dysfunction. *Cells.* 2024;13(24):2077. doi: <https://doi.org/10.3390/cells13242077>

Статья поступила: 27.01.2026, принята к печати: 16.08.2026

The article was submitted 27.01.2026, accepted for publication 16.08.2026

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Доброток Альбина Витальевна [Albina V. Dobrotok, MD]; **адрес:** 113999, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10, Fotievoi Str., building 1, Moscow, 113999, Russian Federation]; **e-mail:** dobrotokav@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 4248-8015

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н. [Olga B. Gordeeva, MD, PhD]; **e-mail:** obr@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2562-7725

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147