ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

НОСИТЕЛЬСТВО ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ФЕРМЕНТОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ТРОМБОЗОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.

Аспирант кафедры госпитальной педиатрии УГМУ
Филиппова О.А.
Научный руководитель- проф.,д.м.н. Вахлова И.В.,
Научный консультант- Доцент кафедры госпитальной педиатрии УГМУ, к.м.н Кузнецов Н.Н

Основные причины тромбозов у новорожденных

Приобретенные

- **Наличие сосудистых катетеров**
- **Различные виды шоков**
- **Изменение гемодинамики**
- **Изменение реологических свойств крови при тяжелой полицетемии**
- **Гипертромбоцитоз**
- **Аномалии сосудистой стенки**
- **Сахарный диабет у матери**
- **Антифосфолипидный синдром у матери**
- **Метаболический синдром у матери**

Наследственные

- **дефицит и/или полиморфизмы физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C, S, тромбомодулина, ингибиторов внешнего пути активации свёртывания, активатора плазминогена), избыток ингибитора протеина С и/или ингибитора комплекса «антитромбин III -гепарин»;**
- **полиморфизмы прокоагулянтов [фактора V (Лейден), протромбина];**
- **дефицит фактора XII;**
- **тромбогенные дисфибриногенемии;**
- **полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы C677T C>T,**
- **A1298C A>C ;**
- **полиморфизмы рецепторов тромбоцитов к коллагену и фибриногену.**

Актуальность

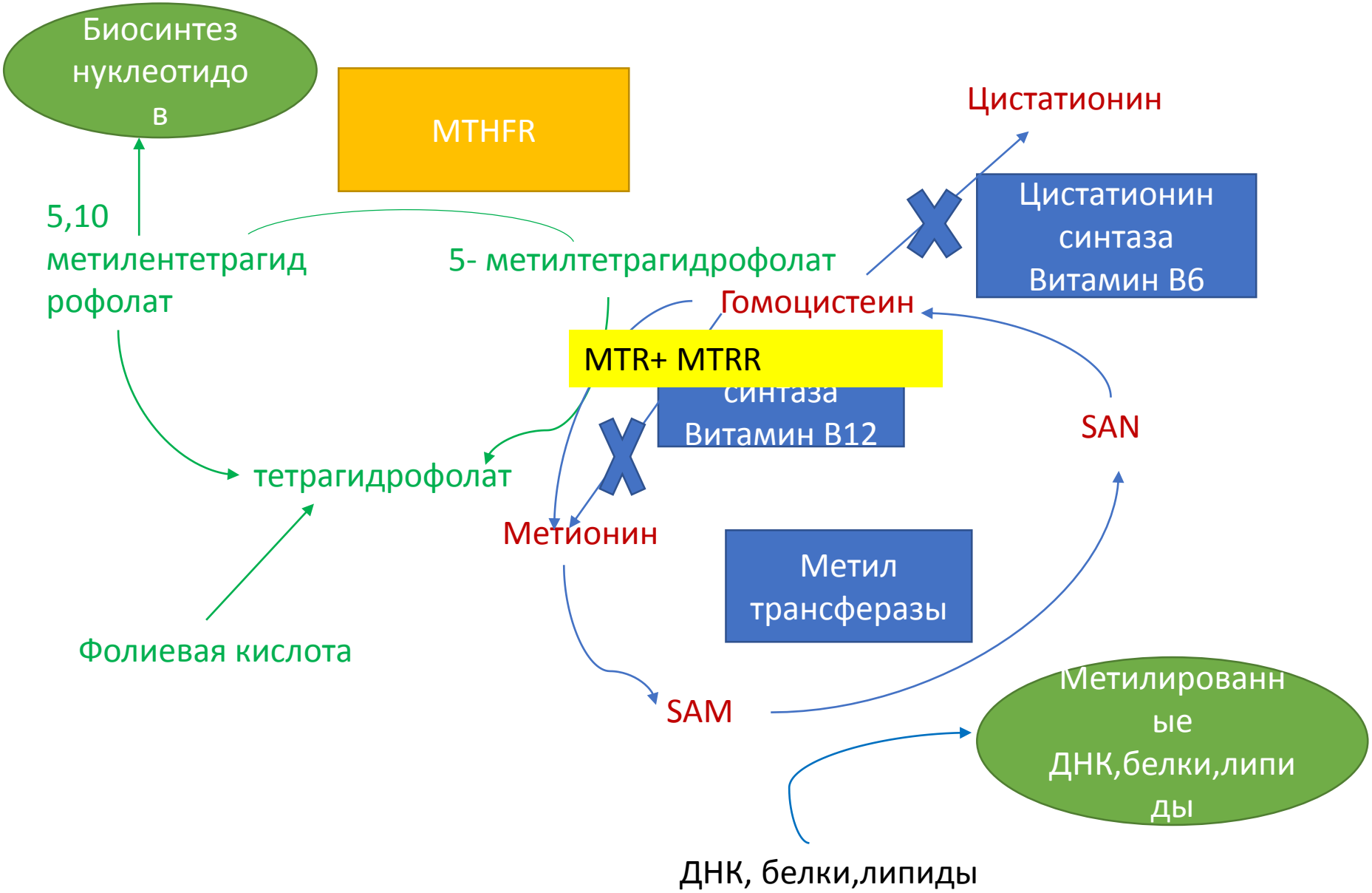
- В последнее время подвергается сомнению значение полиморфизма гена ферментов фолатного цикла, как причина тромбоза. Однако, за последние 3 года нами было диагностировано и пролечено 5 случаев тромбозов крупных сосудов у новорожденных, где основной причиной являлась **гипергомоцистеинемия**

Гомоцистеин

- **Эссенциальная серосодержащая незаменимая аминокислота,**

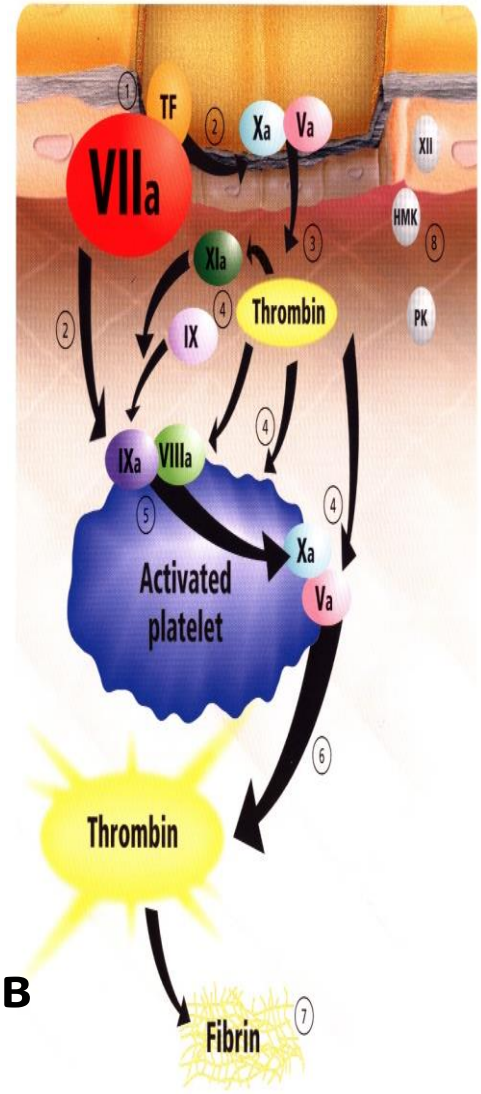
не относящаяся к структурным компонентам белков, поступающая с пищей. Образуется из метионина, и в норме очень быстро трансформируется в цистатионин или же обратно в метионин, в зависимости от активной функциональной работы ферментов-катализаторов (MTHFR, MTRR, MTHFS, CDS, bHMT)

Фолатный цикл и гомоцистеин



Гомоцистеин и система свертывания крови

- **усиливает экспрессию тканевого фактора**
- **активирует XII и V факторы свертывания крови,**
- **подавляет экспрессию тромбомодулина,**
- **блокирует активацию тканевого активатора плазминогена**
- **повышает резистентность к активированному протеину С**
- **усиливает высвобождения поврежденными эндотелиоцитами фактора Виллебрандта**
- **способствует адгезии и агрегации тромбоцитов и инициации процесса коагуляции**



Гипергомоцистеинемия

- **Это состояние нарушение метаболизма гомоцистеина вследствие генетических или приобретенных дефектов ферментов фолатного цикла и/или недостатка необходимых витаминов В9, В6, В12.**

Степени тяжести ГГЦ

У детей	У взрослых
Легкая форма ГГЦ(5-10 мкмоль/Л)	*Легкая форма ГГЦ (10–30 мкмоль/л) , частота регистрации 10%*
Умеренная форма ГГЦ (10-20 мкмоль/л)	*Умеренная форма ГГЦ (30–100 мкмоль/л) , частота регистрации менее 1%*
Тяжелая форма ГГЦ(20 и более мкмоль/л	*Тяжелая форма ГГЦ (>100 мкмоль/л), частота регистрации 0,02%*

Шевченко О.П. и соавторы Гомоцистеин.-М.,2002.-48с.

Цель проведенного анализа

- **Показать значимость гипергомоцистеинемии при носительстве патологических полиморфизмов генов фолатного цикла в клинической реализации тромбозов крупных сосудов у новорожденных.**

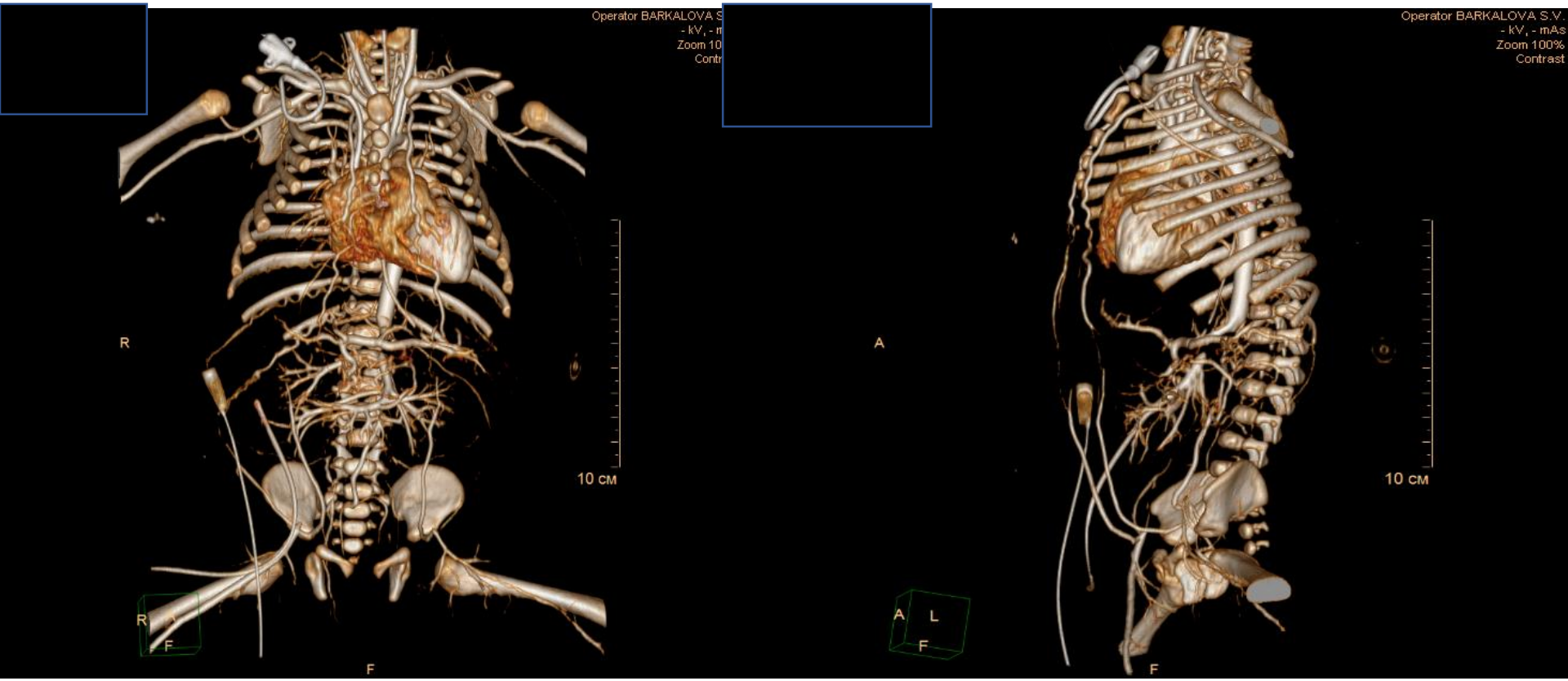
Результаты популяционного исследования генетических полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла у жителей Уральского региона

Типируемый полиморфизм	«Нормальная» гомозигота		Гетерозигота		«Патологическая» гомозигота	
	n	%	n	%	n	%
MTRR	653	44,3	619	42,0	202	13,7
MTHFR- 677 (C/T)	698	47,4	608	41,3	165	11,2
MTHFR- 1298 (A/C)	875	59,4	492	33,4	106	7,2
MTR 2756 (A/G)	520	35,3	660	44,8	293	19,9
Всего (1473)						

Тромбоз аорты пациента Б.

КТ- ангиография

- **окклюзивный тромбоз брюшного отдела аорты, почечных, подвздошных и бедренных артерий, осложненный ишемическим инфарктом почек, ишемией обеих ног.**



Молекулярно-генетический статус пациента Б.

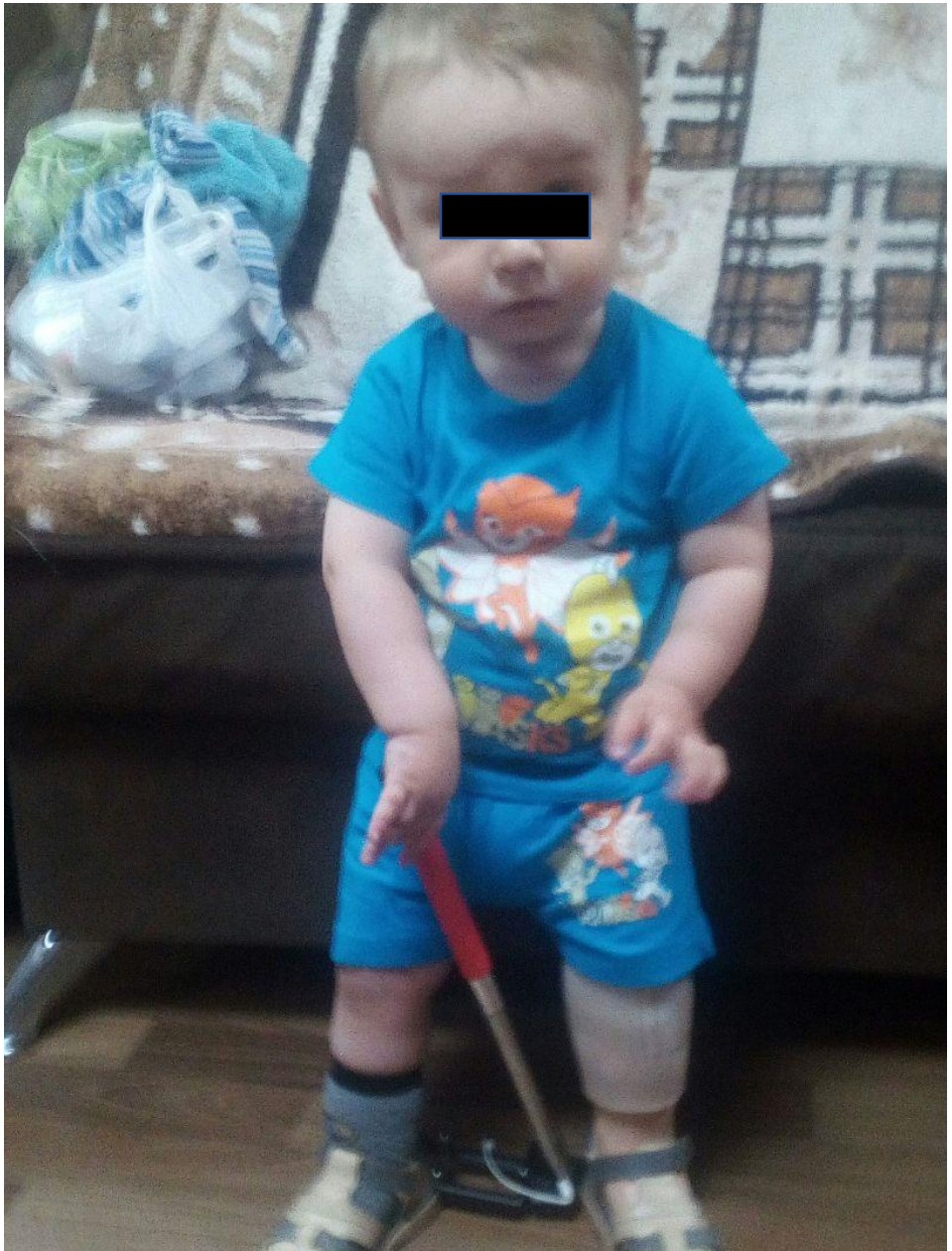
- При исследовании молекулярно-генетического статуса пациента выявлено гомозиготное носительство генов ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктаза 677 - ТТ, метилентетрагидрофолатредуктаза 1298 СС, с **гипергомоцистинемией тяжелой степени - 38 мкмоль/л.**

Лечение

- Инфузионная терапия
- Гепаринизированная плазма №6 со вторых суток
- НФГ
- Эноксапарин 1,5мг/кг/12ч
- Актелизе №1 через 12ч с момента поступления
- Антибактериальная терапия
- Фолиевая кислота(В9)1,5мг/сут
- Витамин В6 -1мг/сут, В12-2мкг/сут
- Оперативное лечение: ампутация нижней конечности на уровне верх/3 левой голени и нефрэктомия слева одномоментно

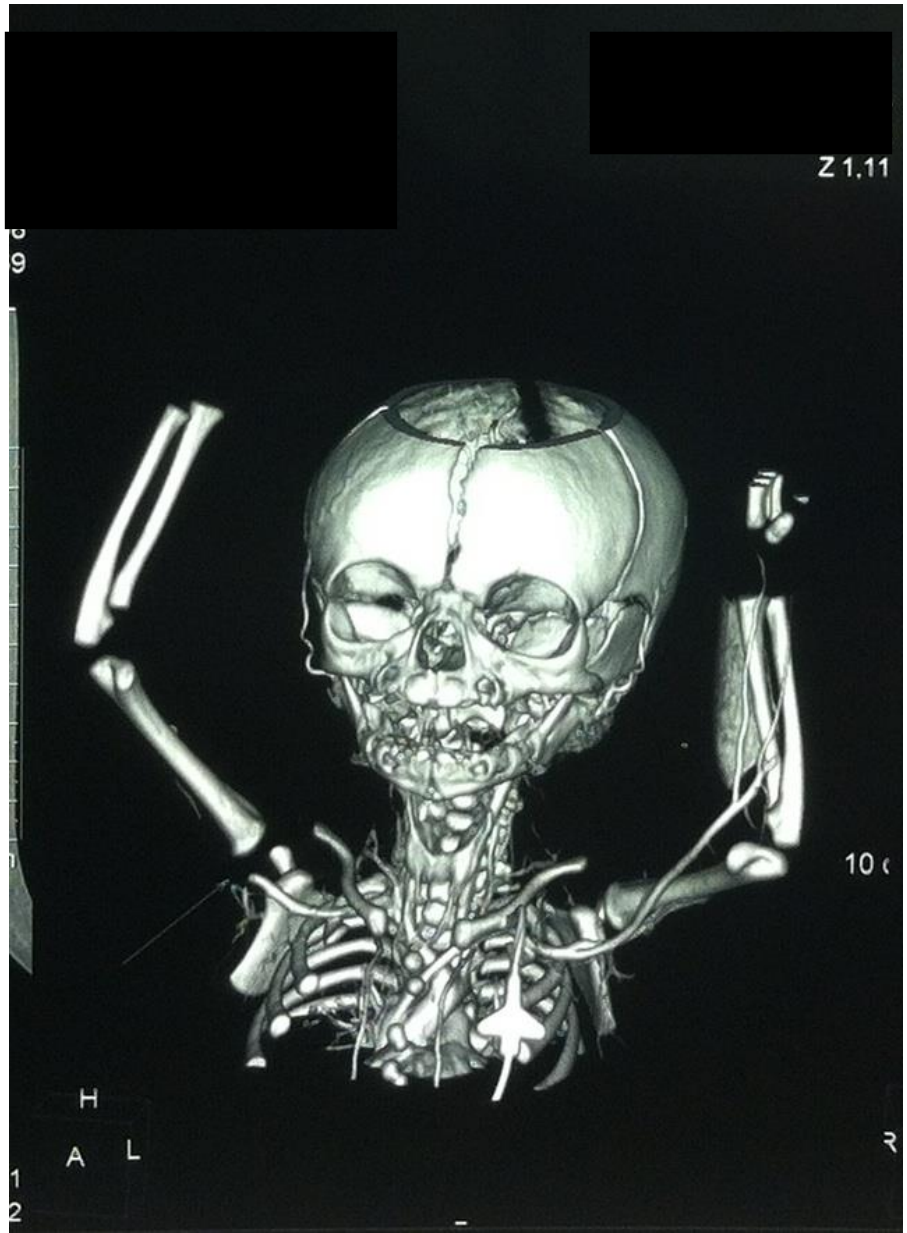
Вид почки при нефрэктомии пациента Б.

Пациент Б. 1 год 2 месяца

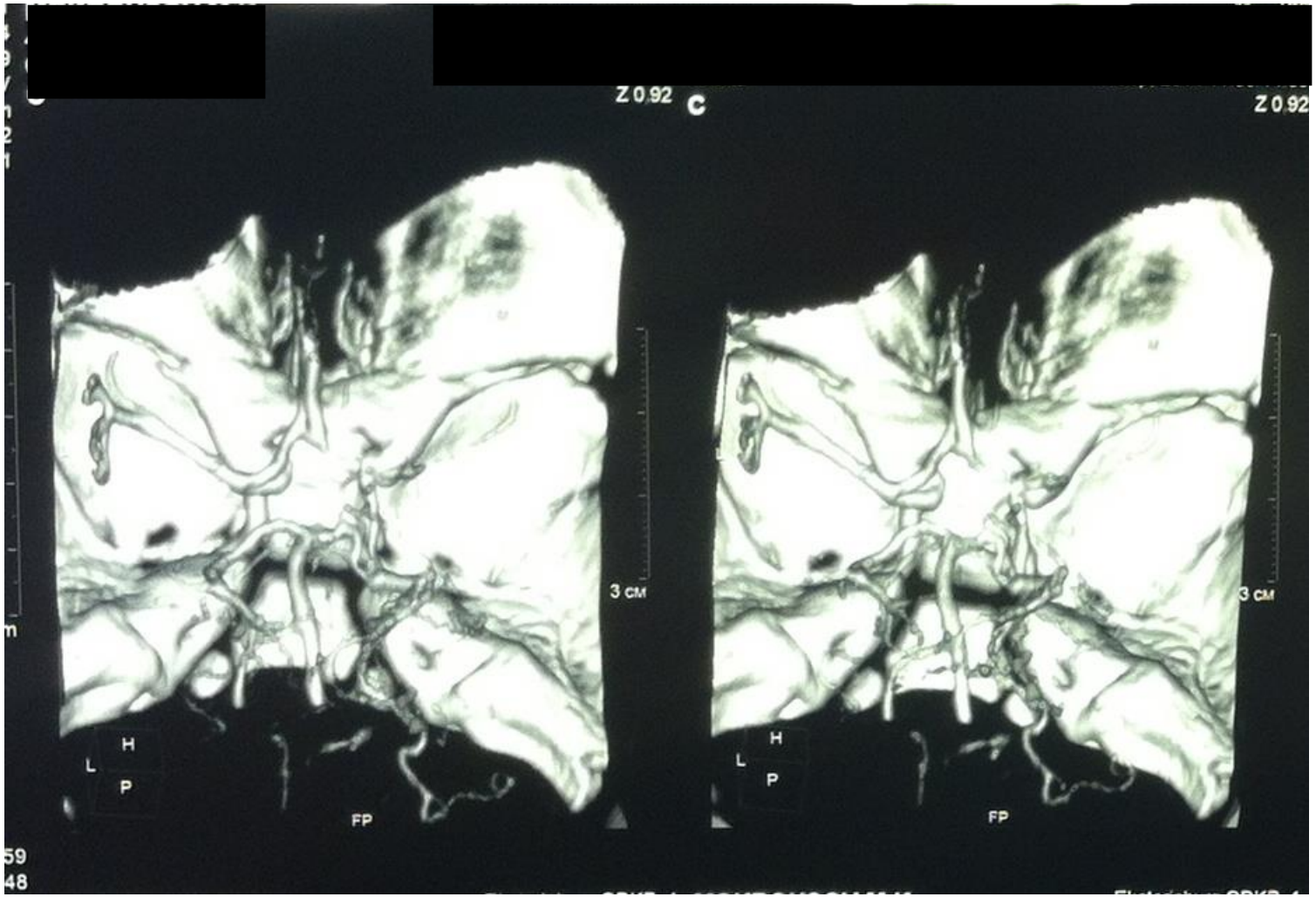


Клинический пример. Пациент М.
Тромбоз правой плечевой, передней и средней мозговых артерий справа

КТ-ангиография, 1 сутки



КТ-ангиография головного мозга пациента М. в первые сутки



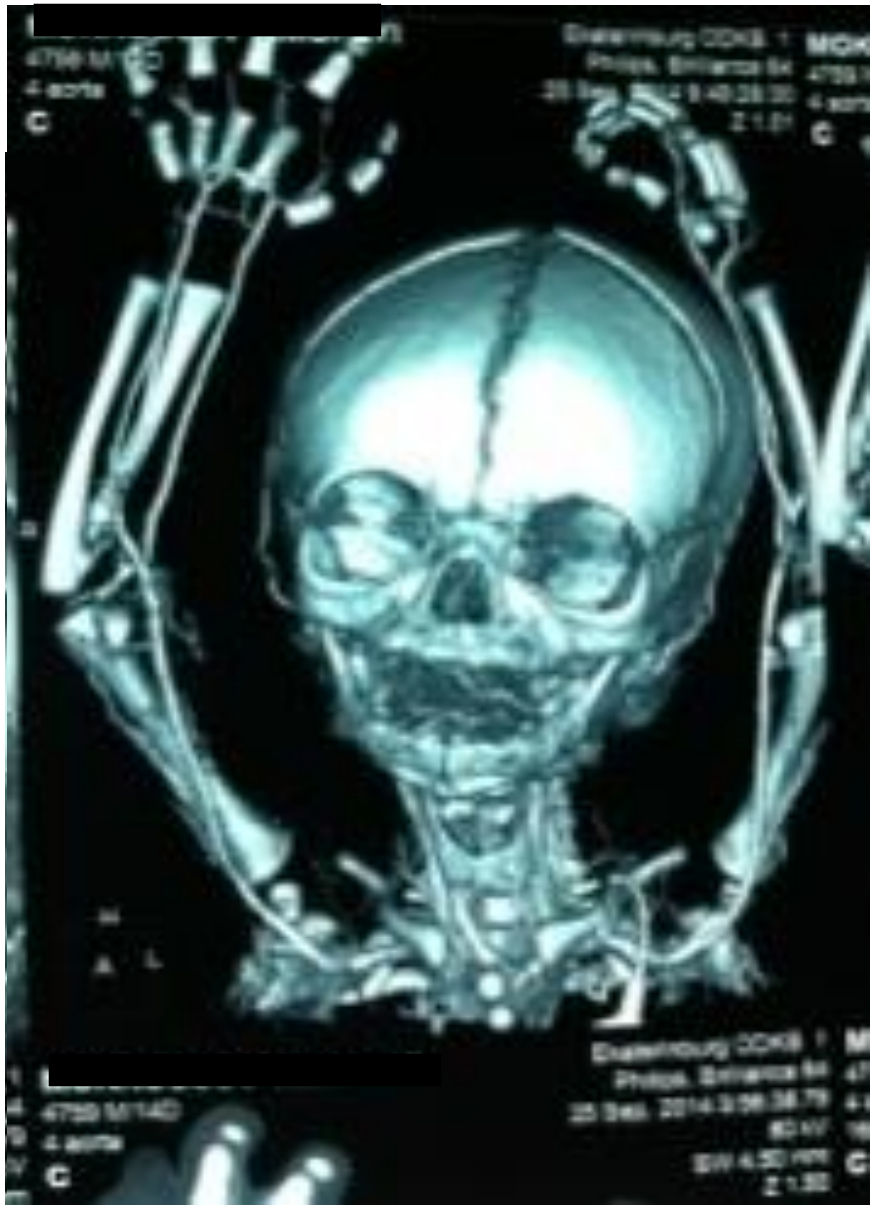
Молекулярно-генетический статус пациента М.

- При исследовании молекулярно-генетического статуса пациента выявлено гомозиготное носительство генов ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктаза 677 - TT, метилентетрагидрофолатредуктаза 1298-AC, метионин-синтаза-редуктаза 66-AG с **гипергомоцистинемией тяжелой степени - 27 мкмоль/л.**

Лечение

- Инфузионная терапия
- Гепаринизированная плазма №6 с первых суток
- Эноксапарин 1,5мг/кг/12ч
- Актелизе №1 через 19ч с момента поступления
- Антибактериальная терапия
- Фолиевая кислота(В9)1,5мг/сут
- Витамин В6 -1мг/сут, В12-2мкг/сут
- Оперативное лечение: ампутация верхней конечности на уровне н/3 правого плеча

КТ ангиография после тромболизиса пациента М.



Заключение

- **Тромбозы у новорожденных требуют проведения генетического исследования на носительство патологических полиморфизмов генов фолатного цикла.**
- **При выявленном носительстве патологических полиморфизмов генов фолатного цикла необходимо определение уровня гомоцистеина.**
- **Антикоагулянтная терапия и тромболизис в сочетании с комплексом витаминов группы В при тромбозах крупных сосудов у новорожденных показала клиническую эффективность без геморрагических осложнений.**

- **Спасибо за внимание**