

© К.А.Папаян, С.И.Капустин, Н.Д.Савенкова, Л.П.Папаян, Е.П.Федотова, О.Г.Головина, И.В.Гельцер, Л.Р.Тарковская, Т.Л.Качанова, 2015  
УДК [616.61-008.6+616.611-002]:616-005.6-056.7

*К.А. Папаян<sup>1</sup>, С.И. Капустин<sup>3</sup>, Н.Д. Савенкова<sup>1</sup>, Л.П. Папаян<sup>3</sup>,  
Е.П. Федотова<sup>2</sup>, О.Г. Головина<sup>3</sup>, И.В. Гельцер<sup>3</sup>, Л.Р. Тарковская<sup>3</sup>,  
Т.Л. Качанова<sup>4</sup>*

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ, У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ПЕРВИЧНЫМ И ВТОРИЧНЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

<sup>1</sup>Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, <sup>2</sup>Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, <sup>3</sup>кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, <sup>4</sup>Государственный электротехнический университет, Санкт-Петербург, Россия

*K.A. Papayan<sup>1</sup>, S.I. Kapustin<sup>3</sup>, N.D. Savenkova<sup>1</sup>, L.P. Papayan<sup>3</sup>,  
E.P. Fedotova<sup>2</sup>, O.G. Golovina<sup>2</sup>, I.V. Geltser<sup>3</sup>, L.R. Tarkovskaya<sup>2</sup>,  
T.L. Kachanova<sup>4</sup>*

## POLYMORPHISM OF GENES ASSOCIATED WITH INHERITED THROMBOPHILIA IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME, PRIMARY AND SECONDARY GLOMERULONEPHRITIS

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, The Department of faculty Pediatric; <sup>2</sup>Laboratory of blood coagulation, laboratory of biochemistry Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg; <sup>3</sup>Department of Pathological Anatomy with the course of forensic medicine GOU VPO «Saint Petersburg State Pediatric Medical University » Russia; <sup>4</sup>Department of automation and control processes, St. Petersburg state electrotechnical University «LETI»

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ.** Исследование полиморфизма генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, у детей с нефротическим синдромом, первичным и вторичным гломерулонефритом (ГН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 151 пациента: 31 – с гормоночувствительным нефротическим синдромом (НС); 95 с хроническим ГН и 25 – с вторичным ГН при системных васкулитах методом ПЦР исследованы аллельные варианты генов фактора V (G1691A, FV Leiden), фактора II (протромбин, G20210A), метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR C677T), фактора I (фибриноген, G-455A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-I – 6754G/5G) и гликопротеина IIIa (GpIIIa, T1565C). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Мутация FV Leiden обнаружена у 9 (6,0%) пациентов общей группы, что несколько выше, чем у здоровых. Высокая частота данной мутации характеризовала пациентов с НС – 12,9% (OR=3,2; p=0,05). Мутация в гене протромбина обнаружена у двух из 151 пациента (1,3%) по сравнению с 2,2% в контроле. Малое количество гомозигот по аллелю 677T гена MTHFR зарегистрировано в общей группе больных – 6 (4,0%) по сравнению с 10,1% в группе сравнения (OR=0,4; p=0,03). Больных с НС с этим генотипом не выявлено. Доля лиц с гомозиготным генотипом GpIIIa 1565CC в общей группе больных составила 4,0% против 0,9% в группе здоровых (OR=4,7; p=0,04). Высокая частота этого генотипа обнаружена у пациентов с вторичным ГН при системных васкулитах (12,0%, OR=15,4; p<0,01) в отличие от больных с НС, у которых такой генотип не встречался. Доля гетерозигот по гену GpIIIa оказалась наиболее высокой у пациентов с НС – 38,7% и самой низкой у пациентов с гломерулонефритом при системных васкулитах – 12,0% по сравнению с 32,0% в контроле (OR=0,3; p=0,04). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Высокая частота встречаемости мутации FV Leiden у пациентов с НС – 12,9% (OR=3,2; p=0,05).

**Ключевые слова:** дети, нефротический синдром, гломерулонефрит, гемостаз, тромбофилия, полиморфизм генов.

### ABSTRACT

**PURPOSE OF THE RESEARCH:** to investigate the polymorphism of genes associated with inherited thrombophilia in children with nephrotic syndrome, primary and secondary glomerulonephritis (GN). **PATIENTS AND METHODS.** In 151 patients (31 with hormone-sensitive nephrotic syndrome (NS); 95 with primary chronic GN and 25 patients with secondary GN in systemic vasculitis) were investigated allelic variants of the genes of factor V (G1691A, FV Leiden), factor II (prothrombin, G20210A), methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T), factor I (fibrinogen, G-455A), an inhibitor of plasminogen activator (PAI-I -6754G/5G) and glycoprotein IIIa (GpIIIa, TS). **RESULTS.** Mutation FV Leiden detected in 9 (6,0%) patients of the total group, which is slightly higher than healthy. The high frequency of this mutation characterized patients with NS – 12,9% (OR=3,2; p=0,05). The

mutation in the prothrombin gene was detected in two patients of total group (1,3%) compared with 2.2% in the control. A small number of homozygotes for allele 677T MTHFR gene registered in the total group of patients – 6 (4,0%) compared with 10,1% in the control group (OR=0,4; p=0,03). No one patient with NS with this genotype was detected. The proportion of individuals with the homozygous genotype GpIIIa 1565CC in the total group of patients was 4.0% against 0.9% in the healthy group (OR=4,7; p=0,04). The high frequency of this genotype was detected in patients with secondary GN in systemic vasculitis (12,0%, OR=15,4; p < 0,01), in contrast to patients with NS in which this genotype was not met. The proportion of heterozygotes in GpIIIa gene was highest in patients with NS – 38,7 % and the lowest in patients with glomerulonephritis in systemic vasculitis – 12,0% compared to 32,0 % in the control (OR=0,3; p=0,04). **CONCLUSION.** High frequencies of mutation FV Leiden characterized patients with NS to 12,9% (OR=3,2; p=0,05).

**Key words:** children, nephrotic syndrome, glomerulonephritis, hemostasis, thrombophilia, genes polymorphism.

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы обусловлена частым развитием тромбофилии при НС, ГН у детей [1–8]. В литературе редко предметом специального изучения являлось исследование аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией и дисфункцией гемостаза, у детей с ГН.

Цель – изучить особенности аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, у больных детей с ГН.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 151 пациент в возрасте от 1 года 4 мес до 18 лет с ГН и НС, сформированы 3 группы. В 1-ю группу вошли 31 больной с гормоночувствительным НС; во 2-ю – 95 больных с хроническим и в 3-ю – 25 детей с вторичным ГН при системных васкулитах (АНСА-ассоциированном, системной красной волчанке, пурпуре Шенлейна–Геноха). Группу сравнения составили 228 здоровых, не имевших в анамнезе тромботических осложнений. Детекцию аллельных вариантов генов метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR C677T), фактора II (протромбин, G20210A), фактора V (G1691A, FV Leiden), фактора I (фибриноген, G-455A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-I –675 4G/5G) и гликопротеина IIIa (GpIIIa, T1565C) осуществляли с помощью метода ПЦР. У больных исследовали показатели гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый показатель по Квику, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, активность фактора VIII свертывания крови, активность фактора Виллебранда, активность антитромбина, время лизиса эуглобулиновой фракции плазмы (Хагеман-зависимый лизис). Оценка состояния системы гемостаза проводилась в сравнении с результатами, полученными в группе здоровых лиц без тромботических осложнений в анамнезе. Для проверки соответствия закона распределения значений показателей нормальному закону использованы критерии согласия Шапиро–Уилка и

Колмогорова–Смирнова. Для выявления значимых различий между выборками применены критерий Стьюдента, двусторонний и односторонний критерии Манна–Уитни. Для анализа особенностей полиморфизма генов в группах использовано отношение шансов (OR). Во всех случаях статистическая значимость различий принималась при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 151 пациента диагностированы у 31 гормоночувствительный НС; у 95 – хронический ГН (IgA-нефропатия, мезангиопролиферативный, мембрано-пролиферативный, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозная гломерулопатия), у 25 – вторичный ГН при системных васкулитах – АНСА-ассоциированном (6), системной красной волчанке (13), пурпуре Шенлейна–Геноха (6).

*Клиническая характеристика гормоночувствительного НС у детей*

Клинико-лабораторный симптомокомплекс гормоночувствительного НС выражен у 31 больного (22 мальчика и 9 девочек; минимальный возраст 1,4 года, максимальный 17 лет, медиана 7,25). Дебют заболевания в этой группе характеризовался полным, чистым симптомокомплексом НС в 100%, без артериальной гипертензии, гематурии и нарушения функции почек. Колебания протеинурии составили, в среднем, от 2,03 до 7,64 г/сут ( $4,13 \pm 1,64$  г/сут), относительная плотность мочи в пределах 1,026–1,030, СОЭ  $48,4 \pm 1,2$  мм/ч. Показатели общего белка сыворотки крови снижены  $48,9 \pm 0,69$  г/л, гипоальбуминемия достигала уровня  $19,0 \pm 0,67$  г/л. Уровни глобулиновых фракций:  $\alpha 1 - 7,28 \pm 0,29\%$ ,  $\alpha 2 - 27,16 \pm 0,6\%$ ,  $\beta - 18,26 \pm 0,32\%$ ,  $\gamma - 18,49 \pm 0,56\%$ ; сывороточного холестерина –  $10,92 \pm 0,27$  ммоль/л;  $\beta$ -липопротеидов –  $139,11 \pm 7,03$  ЕД. Скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина в пробе Реберга составила  $121,3 \pm 12,5$  мл/мин.

Пациенты с НС получали преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут или 60 мг/м<sup>2</sup>/сут, продолжительностью 4–6, реже 8 нед с постепенным снижением макси-

мальной дозировки до поддерживающей. Общий курс преднизолонотерапии составил 12–14 нед. Нормализация анализов мочи у детей в среднем отмечалась на второй неделе назначения преднизолона, исход в ремиссию НС. Лечение рецидива НС проводилось в стандартном режиме преднизолоном 2мг/кг/сут до 3 отрицательных анализов мочи на белок, затем в альтернирующем режиме через день курсом 8–12 нед.

*Клиническая характеристика ХГН у детей (2-я группа)*

Из 95 детей с ГН 30 девочек и 65 мальчиков (минимальный возраст 2 года, максимальный 18 лет, медиана 13). У 95 пациентов диагностирован ГН с гематурией и протеинурией (37), с НС в сочетании с гематурией (10), с гематурией (23), протеинурией (18), с НС и лейкоцитурией (1), с гематурией, протеинурией и лейкоцитурией (6). По результатам биопсии почки диагностированы ГН: мезангиопротрофиеративный (19), мембранопротрофиеративный (10), фокально-сегментарный гломерулосклероз (9), IgA-нефропатия (16), мембранозная гломерулосклероз (2). Функция почек сохранна у всех детей с ХГН на момент обследования.

*Клиническая характеристика вторичного ГН при системных васкулитах (3-я группа)*

Из 25 больных с ГН при системных васкулитах 18 девочек и 7 мальчиков (минимальный возраст 7 лет, максимальный 17 лет, медиана 14). У 25 больных с вторичным ГН диагностирован ANCA-ассоциированный ГН (6), люпус-нефрит (13), ГН при васкулите Шенлейна–Геноха (6). По результатам биопсии у 13 пациентов установлен люпус-нефрит I, II, III и IV классов в соответствии с классификацией ISN/RPS, 2003. Диагноз ANCA-ассоциированного микроскопического полиангиита

(5), гранулематоза Вегенера (1) установлен на основании клинико-морфологических проявлений и повышения уровня ANCA (PR<sub>3</sub>-протеиназы, МРО миелопероксидазы) с ОПП (4). Одна пациентка с микроскопическим полиангиитом в дебюте утратила гомеостатические функции почек, получает ЗПТ хроническим гемодиализом.

Исследование системы гемостаза выявило наличие признаков гиперкоагуляции у 31 пациента 1-й группы с гормоночувствительным НС. Выявлены изменения показателей общих скрининговых тестов: уменьшение индекса АПТВ ( $p < 0,01$ ), повышение протромбинового показателя ( $p < 0,05$ ), концентрации фибриногена ( $p < 0,005$ ), а также увеличение активности факторов VIII ( $p < 0,05$ ), Виллебранда ( $p < 0,05$ ) и времени лизиса эуглобулиновой фракции плазмы ( $p < 0,05$ ) (таблица). Последнее, как известно, свидетельствует об ингибции фибринолиза.

У 95 больных с хроническим ГН (2-я группа) показатели гемокоагуляции статистически значимо не отличались от аналогичных показателей группы сравнения. Особенностью данной группы пациентов является превышение активности антитромбина по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), установленное с помощью одностороннего критерия Манна–Уитни (см. таблицу).

В 3-й группе у 25 больных с вторичным ГН, ассоциированным с системным васкулитом, выявлены признаки гиперкоагуляции, представленные в таблице. Установлено уменьшение индекса АПТВ ( $p < 0,005$ ), повышение концентрации фибриногена ( $p < 0,005$ ), увеличение активности факторов VIII ( $p < 0,001$ ) и Виллебранда ( $p < 0,005$ ) по сравнению с нормой. На фоне выявленных признаков гиперкоагуляции показатели, отражающие состояние противосвертывающей системы крови, у пациентов

Таблица 1

**Показатели плазменного звена гемостаза у пациентов с различными вариантами хронического гломерулонефрита**

Показатели	Контроль, n=228	1-я группа, n=31	2-я группа, n=95	3-я группа, n=25
Индекс АПТВ	1,06 (1,0; 1,095)	0,94(0,84; 1,08)***, ++	1,03 (0,93; 1, 11)	0,96 (0,8; 1,05)***,+++
Фактор VIII, %	100 (82; 122)	162,0(83,5; 277)***,++	113,0 (81; 153)*	202,5 (146,25; 280,75)***,+++
Фактор Виллебранда, %	97 (84,5; 110)	112,5(73,5; 146,25)*	103,5 (80; 138)*	120,0 (98; 184)***,+++
Протромбиновый показатель по Квику, %	93 (90; 105,4)	102,0(91,25; 108,5)*, ++	92,5 (88; 101,5)	96,0 (87; 108)
Фибриноген, г/л	2,73 (2,54; 2,93)	3,84 (2,48; 5,01)***	2,88 (2,3; 4,0)	3,42 (2,9; 3,88)***
Тромбиновое время, с		16,95(14,73; 19,55)	16,8 (14,25; 19,68)	16,8 (13,4; 21,8)
Активность антитромбина, %	94 (81,0; 106,0)	96,5(83,75; 105,0)*	100,0 (89,5; 108)*	103,0 (99,5; 115,75)**
Хагеман-зависимый лизис, с	335 (270; 435)	410 (328,75; 693,75)*	357,5 (298,75; 488,75)	370,0 (272,5; 390,0)

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25; 75%). \* Изменения статистически значимы по сравнению со здоровыми лицами (односторонний критерий Манна–Уитни); \*\* изменения статистически значимы по сравнению со здоровыми лицами (двухсторонний критерий Манна–Уитни); \*\*\* изменения статистически значимы по сравнению со здоровыми лицами (двухсторонний критерий Стьюдента). + изменения статистически значимы между 1-й и 3-й группой; ++ изменения статистически значимы между 1-й и 2-й группой; +++ изменения статистически значимы между 3-й и 2-й группой.

3-й группы или сохранялись в норме (Хагеман-зависимый лизис), или превышали значения в контрольной группе (активность антитромбина,  $p < 0,05$ ). Аналогичная картина со стороны показателей противосвертывающей системы характерна и для пациентов 2-й группы.

Для определения степени выраженности изменений в зависимости от варианта хронического ГН провели сравнительный анализ результатов исследования между отдельными группами, который подтвердил наличие характерных признаков гиперкоагуляции для детей 1-й и 3-й группы. Наибольшая выраженность гиперкоагуляции характеризовала пациентов 1-й группы с гормоночувствительным НС, у которых в отличие от больных с вторичным ГН, ассоциированным с системным васкулитом, активность антитромбина достоверно ниже ( $p < 0,005$ ) (см. таблицу). Сравнение результатов исследования в 1-й и 3-й группах с данными, полученными во 2-й группе, подтвердило меньшую выраженность изменений в системе гемостаза у детей с первичным хроническим ГН в сравнении с пациентами с гормоночувствительным НС и вторичным ГН.

Исследование полиморфизма генов, ассоциированных с тромбофилией, у детей с первичным и вторичным ГН выявило следующие особенности. Мутация FV Leiden обнаружена у 9 (6,0%) пациентов, что несколько выше, чем у здоровых. Высокая частота выявлена среди пациентов с НС 12,9% (OR=3,2;  $p=0,05$ ). Мутация в гене протромбина обнаружена у двух пациентов общей группы (1,3%) по сравнению с 2,2% в группе сравнения. Малое количество гомозигот по аллелю 677Т гена MTHFR зарегистрировано в общей группе больных – 6 (4,0%) по сравнению с 10,1% в группе сравнения (OR=0,4;  $p=0,03$ ). Больных НС лиц с таким генотипом не выявлено.

Анализ аллельного полиморфизма обнаружил повышение процента больных с гомозиготным генотипом GrIIIa 1565CC в общей группе (4,0% против 0,9% в группе сравнения, OR=4,7;  $p=0,04$ ). Высокая частота этого генотипа обнаружена у пациентов с вторичным ГН (12,0%, OR=15,4;  $p < 0,01$ ), в отличие от больных с НС, у которых такой генотип не встречался. Доля гетерозигот по гену GrIIIa оказалась наиболее высокой у пациентов с НС (38,7%) и самой низкой у пациентов с ГН при системных васкулитах (12,0%) в отличие от таковой в группе сравнения (32,0%) (OR=0,3;  $p=0,04$ ).

Подтверждением важности исследования полиморфизма генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, является история болезни

больной Г., 2 лет 11 мес, которая поступила на второй неделе тяжёлого обострения часто рецидивирующего НС, ассоциированного с атопией, гормонозависимого, с нефротическим гиповолемическим кризом, с сохранной функцией почек. Выражены отёки периферические и полостные (асцит). Констатированы: гипопропротеинемия 42 г/л, гипоальбуминемия 9,7 г/л, протеинурия 6,33 г/сут, гиперхолестеринемия 12,9 ммоль/л, гиперфибриногенемия 9,8 г/л, низкая активность антитромбина 6%. С целью проведения инфузионной терапии и коррекции объёма циркулирующей крови, гипоальбуминемии девочке поставлен центральный катетер в подключичную вену. При снижении уровня антитромбина до критических цифр к терапии однократно добавлена свежемороженая плазма в сочетании с лечебными дозами нефракционированного гепарина с последующим переходом на введение низкомолекулярного гепарина (фраксипарина). Получала антибактериальную терапию, преднизолон в стандартной дозе 2 мг/кг/сут, препараты калия, кальция, витамин D. После схождения отёков отмечена отёчность шеи. Экстренно проведено УЗИ сосудов, выявлены облитерация левой яремной вены, тромботические массы в правой яремной вене. Усилена антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином 4-кратным введением (как при остром тромбозе). В результате проводимой терапии достигнута ремиссия НС, ассоциированного с атопией (атопический дерматит, повышение общего и специфических IgE к аллергенам). Нормализовались уровни общего белка (62 г/л), альбумина (29,1 г/л); холестерин (11,1 ммоль/л), фибриноген (6,25 г/л), активность антитромбина (99%). Выполненное через 20 дней контрольное УЗИ сосудов шеи выявило свободный просвет правой яремной вены; левой яремной вены облитерирован. Девочка выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями продолжить терапию преднизолоном и противотромботическую терапию фраксипарином в течение 3 мес.

Проведённый пациентке генетический скрининг на выявление маркеров врожденной тромбофилии выявил гомозиготный полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-I – 675 4G/4G) и гомозиготное состояние гена фибриногена в позиции G-455A. Особенность клинического случая заключается в том, что у пациентки с тяжёлым рецидивом НС с гипоальбуминемией менее 10 г/л, гиперфибриногенемией 9,8 г/л, снижением антитромбина до 6% возникло тромботическое осложнение. Наличие маркеров наследственной тромбофилии является высоким риском тромбоза.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Развитие тромботических осложнений при НС обусловлено гипоальбуминемией, гиповолемией, снижением активности антитромбина, гиперфибриногенемией, гиперлипидемией, снижением адгезивно-агрегационной функции форменных элементов крови, что реализуется в нарушениях всех звеньев системы гемостаза: тромбоцитарного, плазменно-коагуляционного, фибринолитического [2,3,7,8]. Дополнительные факторы риска, такие как относительная иммобилизация (постельный режим), постановка периферических катетеров, кортикостероидная и диуретическая терапия усиливают гемокоагуляционный потенциал крови.

Исследование состояния гемостаза у больных с НС и ГН выявило признаки гиперкоагуляции: с гормоночувствительным НС (1-я группа) и вторичным ГН, ассоциированным с системным васкулитом (3-я группа). Угнетение фибринолитической активности, установленное у пациентов 1-й группы, по сравнению с контрольной группой и более низкая активность антитромбина по сравнению с пациентами 3-й группы отражают большую выраженность гиперкоагуляции при гормоночувствительном НС с выраженной гипоальбуминемией.

По данным Я.В. Панютиной (2007), для детей в дебюте и рецидиве НС характерно снижение активности антитромбина с одновременным повышением активности протеина С и гиперфибриногенемией. Автором достоверно определено, что наиболее информативными показателями для оценки степени гиперкоагуляции у детей с НС является активность антитромбина и протеина С, а для оценки риска тромбообразования – уровень D-димера. Предложенный автором коэффициент антикоагулянтной активности (отношение активности протеина С к активности антитромбина) позволяет охарактеризовать степень нарушения антикоагулянтного потенциала крови при НС, ГН у детей [8].

О.Л. Чугунова и соавт. (2012) [9] при сравнении групп детей с участком инфаркта почки и детей без изменений в почках выявили статистически значимые различия в присутствии гомозиготного полиморфизма в гене PAI-1: при наличии данного полиморфизма риск развития инфаркта почки повышается в 10 раз ( $p=0,016$ , двусторонний точный критерий Фишера,  $OR=10,8$ ,  $CI\ 1,2-260,8$ ;  $RR=8,6$ ,  $CI\ 1,1-193,9$ ). По данным коагулограммы, на момент обследования признаков гиперкоагуляции не зафиксировано ни у одного ребёнка с инфарктом почки. При исследовании уровней естественных антикоагулянтов у 4 детей выявлено снижение

протеина С, у одного – протеина S; уровень антитромбина III оказался нормальным у всех детей с инфарктом почки. Оказалось, что вероятность развития инфаркта почки у детей с наследственной тромбофилией при наличии сниженного уровня протеина С возрастает в 38 раз по сравнению с детьми, имеющими другие маркёры наследственной тромбофилии, но нормальный уровень протеина С ( $OR=38\ 95\%$ ,  $CI: 3,6-549,3$ ;  $RR=13,3$ ,  $CI: 2,9-39,3$ ;  $p=0,0007$ , двусторонний критерий Фишера).

С. Loirat и др. (1992) указывают на развитие тромботических осложнений при НС у детей в 3–17% [10]. S. Debbie и соавт. (2009) [11], В.А. Kerlin и др. (2014) [12] отмечают реже тромботические осложнения у детей с НС в 2–5%, с более высоким риском при стероидорезистентном НС.

Для профилактики тромботических осложнений у детей с НС показана антикоагулянтная терапия [10–15]. А.В. Чупрова и соавт. (2003) [15] рекомендуют использование су-лодексида и фраксипарина в качестве антитромботических препаратов при часто рецидивирующем и стероидозависимом НС. В результате целенаправленной противотромботической терапии гепарином тромботические осложнения (острый тромбоз почечных сосудов, тромбоэмболия легочной артерии и др.) у детей с НС встречаются реже [16].

По нашим данным, тромботические осложнения возникают чаще у детей с НС при гипоальбуминемии менее 15 г/л (12,5%), в отличие от таковых с гипоальбуминемией более 15 г/л (3,75%) [17], при снижении активности антитромбина, повышении активности протеина С и уровня D-димера [8]. Для профилактики тромботических осложнений у детей с НС при гипоальбуминемии менее 20–15 г/л, гиперфибриногенемии более 6 г/л, снижении антитромбина менее 80% показана антикоагулянтная терапия гепарином [8, 10–17].

В результате проведённого исследования установлены различия в коагуляционном статусе и распределении генотипов ряда генов, ассоциированных с дисфункцией гемостаза у пациентов с НС, первичным и вторичным ГН. Большая выраженность гиперкоагуляции характеризовала пациентов 1-й группы с гормоночувствительным НС, что сочеталось с высокой частотой мутации FV Leiden среди пациентов с НС 12,9% ( $OR=3,2$ ;  $p=0,05$ ). Высокая частота гомозиготного генотипа GpIIIa 1565CC обнаружена у пациентов с вторичным ГН при системных васкулитах (12,0%,  $OR=15,4$ ;  $p<0,01$ ), в отличие от больных с НС, у которых такой генотип не встречался. Доля гетерозигот по гену GpIIIa оказалась наиболее высокой у пациентов с

НС – 38,7% и самой низкой у пациентов с ГН при системных васкулитах – 12,0% по сравнению с 32,0% в группе сравнения (OR=0,3; p=0,04).

Обсуждать полученные результаты трудно, так как аналогичные сравнительные исследования аллельного полиморфизма генов тромбофилии у детей с НС и ГН в доступной литературе нам не встретились. Генетические факторы риска тромбофилии при НС, первичном и вторичном ГН у детей значимы в формировании гиперкоагуляционного статуса и тромботических осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного сравнительного исследования мы впервые в отечественной педиатрической нефрологии представили различия аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с дисфункцией гемостаза, у детей с НС, первичным и вторичным ГН. Высокая частота встречаемости мутации FV Leiden установлена у пациентов с НС – 12,9%.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мовчан ЕА. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек: новый взгляд на старую проблему нарушений в системе гемостаза у больных гломерулонефритом. *Бюлл сибирск мед* 2008; Приложение: 2: 88-96 [Movchan EA. Disfunkcija jendotelija i trombocitov pri hronicheskoj bolezni почек: novyj vzgljad na staruju problemu narushenij v sisteme gemostaza u bol'nyh glomerulonefritom. *Bjulleten' sibirskoj mediciny* 2008; Prilozhenie: 2:88-96]
2. Cadnapaphornchai M.A., Tkachenko O., Shchekochikhin D., Schrier R.W. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29 (7):1159-1167
3. Sagripanti A., Barsotti G. Hypercoagulability Intraglomerular Coagulation, and Thromboembolism in Nephrotic Syndrome. *Nephron* 1995; 70:271-281
4. Bauman M, Massicotte MP, Yu V. Disordered Hemostasis and Renal Disorders. In: Chapter 26 in the book "Comprehensive pediatric nephrology" Edited by DF Geary, F. Schaefer «Mosby» 2008; 385-394
5. *Детская нефрология: Руководство для врачей.* Под ред. Игнатовой М.С. 3-е изд., перераб. и доп. ООО «Медицинское информационное агенство», М., 2011; 696. [*Детская нефрология*] *Rukovodstvo dlja vrachej.* Pod red. M.S. Ignatovoj. 3-e izd., pererab. i dop. M. ООО «Medicinskoe informacionnoe agenstvo» 2011; 696]
6. Алексеев НА. *Гематология и иммунология детского возраста.* Гиппократ, СПб. 2009; 1044 [Alekseev NA. *Gematologija i imunologija detskogo vozrasta.* SPb. «Gippokrat» 2009; 1044]
7. Панютина ЯВ, Папаян КА, Савенкова НД. Нарушения гемостаза при нефротическом синдроме гломерулонефрита. *Нефрология* 2004; 8(4):32-40 [Panjutina JaV, Papajan KA, Savenkova ND. Narushenija gemostaza pri nefroticheskom syndrome glomerulonefrita. *Nefrologija* 2004; 8 (4):32-40]
8. Панютина Я.В. Нарушения гемокоагуляционного звена гемостаза у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб., 2007; 23 [Panjutina J.V. Narushenija gemokoaguljacionnogo zvena gemostaza u detej s nefroticheskim sindromom s minimal'nymi izmenenijami. Avtoreferat dis. ...kand. med. nauk. SPb., 2007; 23]
9. Чугунова О.Л., Шумихина М.В., Козловская Н.Л., Гуревич А.И. Функциональное состояние почек и почечной гемодинамики у детей с наследственной тромбофилией. *Нефрология и диализ* 2012; 14(4): 224-235. [Chugunova O.L., Shumihina M.V., Kozlovskaja N.L., Gurevich A.I.. Funkcional'noe sostojanie почек i pochechnoj gemodinamiki u detej s nasledstvennoj trombofiliej. *Nefrologija i dializ.* 2012; 14(4):224-235]
10. Loirat C., Hurtaud-Roux M.F., Schlegel N., Brun P. Thromboembolic complication in the nephrotic syndrome. Abstracts The 9th Congress of the International Pediatric Nephrology Association 1992, Ierusalem, Israel. *Pediatr Nephrol.* 1992; 6 (5):67
11. Gipson. D. S, Massengill S. F, Yao L. et al. Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 2009; 124:747-757
12. Kerlin V.A., Haworth K., Smoyer W.E. Venous thromboembolism in pediatric nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29: 989-997
13. Савенкова Н.Д., Папаян А.В., Батракова И.В. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей. А.В. Папаян, Н.Д.Савенкова «Клиническая нефрология детского возраста». Руководство. С-Пб.: «Левша. Санкт-Петербург» 2008; 279-303 [Savenkova N.D., Papajan A.V., Batrakova I.V.. Nefroticheskij sindrom s minimal'nymi izmenenijami u detej. A.V Papajan, N.D Savenkova, «Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta». S-Pb. «Levsha.Sankt-Peterburg» 2008; 279-303]
14. Панютина Я.В., Наточина Н.Ю., Папаян К.А. Нарушения в системе гемостаза у детей с нефротическим синдромом. А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова «Клиническая нефрология детского возраста». С-Пб. «Левша. Санкт-Петербург» 2008; 502-508 [Panjutina J.V., Natochina N.J., Papajan K.A. Narushenija v sisteme gemostaza u detej s nefroticheskim sindromom. A.V., Papayan, N.D. Savenkova «Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta». S-Pb. «Levsha. Sankt-Petersburg» 2008; 502-508]
15. Чупрова А.В., Лоскутова С.А. Антикоагулянтная терапия гломерулонефритов: обоснование, стратегия, тактика использования. Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. Санкт-Петербург, 2-4 декабря 2003. Издание СПбГПМА. 2003; 49-52 [Chuprova A.V., Loskutova S.A. Antikoaguljantnaja terapija glomerulonefritov: obosnovanie, strategija, taktika ispol'zovanija. Materialy III Kongressa pediatrov-nefrologov Rossii. – Sankt-Peterburg, 2-4 dekabrja 2003. Izdanie SPbGPMMA. 2003; 49-52]
16. Савенкова Н.Д., Папаян А.В., Папаян К.А. Осложнения нефротического синдрома у детей. А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова «Клиническая нефрология детского возраста». С-Пб. «Левша. Санкт-Петербург» 2008; 347-358. [Savenkova N.D., Papajan A.V., Papajan K.A. Oslozhnenija nefroticheskogo sindroma u detej. A.V. Papayan, N.D. Savenkova «Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta». SPb. «Levsha. Sankt-Petersburg» 2008; 347-358]
17. Савенкова Н.Д. Нефротический синдром в детском возрасте (этиологические, клинико-морфологические, диагностические, терапевтические аспекты, вопросы классификации). Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. СПб., 1996; 41. [Savenkova N.D. Nefroticheskij sindrom v detskom vozraste (jetiologicheskie, kliniko-morfologicheskie, diagnosticheskie, terapevticheskie aspekty, voprosy klassifikacii). Avtoreferat dis. ...doktora med. nauk. SPb., 1996; 41]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 04.12.2014 г.  
Принята в печать: 05.03.2015 г.