

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616-053.2:614.8.026.1:616-002.151-005.1

Строзенко Л.А., Пономарёв В.С., Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В.

Формирование групп высокого тромбогенного риска у детей с проявлениями геморрагического синдрома

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, Барнаул, Россия

Резюме

Введение. Дети, страдающие врождёнными тромбофилиями, могут в определённые периоды детства страдать проявлениями повышенной кровоточивости. Применительно к возникновению острого нарушения мозгового кровообращения, инфарктов, транзиторных ишемических атак генетические полиморфизмы тромбофилии хорошо изучены, но ещё не полно они проанализированы у детей с клиникой геморрагического синдрома (ГС). **Цель работы** — определить прогностическую значимость постоянных и временных факторов тромбогенного риска для формирования групп риска по развитию сосудистых осложнений у детей с ГС.

Материалы и методы. Обследовано 92 ребёнка в возрасте от рождения до 18 лет с клиническими проявлениями ГС. Группу контроля составили 115 детей без клинических проявлений кровоточивости. Генетические полиморфизмы факторов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла определяли молекулярно-генетическим методом с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. У детей с ГС установлено значимое преобладание носительства *Hmzg* генотипа гена *ITGA2* и *Hmzg* гена *PAI-1* ($p < 0,05$). Установлена прогностическая значимость и информативность ряда постоянных и временных признаков, из которых составлена прогностическая таблица для отбора детей в группу риска по развитию сосудистых осложнений с последующей разработкой индивидуальных мероприятий первичной тромбопрофилактики.

Заключение. Разработанная прогностическая таблица характеризуется высокой специфичностью, средними величинами чувствительности и прогностической значимости. При работе с предлагаемой таблицей может быть допущено не более 5% ошибочных решений. С помощью данной шкалы были выявлены дети с риском развития сосудистых осложнений с внесением их в региональный регистр, последующим дополнительным обследованием и проведением тромбопрофилактики.

Ключевые слова: дети; геморрагический синдром; тромбозы; прогностическая шкала; генетические полиморфизмы

Для цитирования: Строзенко Л.А., Пономарёв В.С., Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В. Формирование групп высокого тромбогенного риска у детей с проявлением геморрагического синдрома. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(4): 249–255. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-4-249-255> <https://elibrary.ru/tcpbab>

Для корреспонденции: Строзенко Людмила Анатольевна, доктор мед. наук, директор Института педиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, проф. каф. пропедевтики детских болезней, strozen@mail.ru

Участие авторов: Строзенко Л.А. — концепция, дизайн исследования; Пономарев В.С. — сбор и обработка материала, написание текста; Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.07.2024
Принята к печати 07.08.2024
Опубликована 16.09.2024

Ludmila A. Strozenko, Viktor S. Ponomarev, Yuriy F. Lobanov, Evgeniy V. Skudarnov

Formation of a high thrombogenic risk groups in children with manifestation of hemorrhagic syndrome

Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation

Summary

Introduction. Children suffering from congenital thrombophilia may suffer from manifestations of the increased bleeding in certain periods of childhood. With regard to the occurrence of acute cerebrovascular accident, infarctions, transient ischemic attacks, genetic polymorphisms of thrombophilia have been well studied, but they have not been fully analyzed in children with the aspects of hemorrhagic syndrome. **The aim** of the study: to assess the prognostic significance of permanent and temporary thrombogenic risk factors for the formation of a risk groups for the development of vascular complications in children with manifestations of hemorrhagic syndrome.

Materials and methods. The study included ninety 0 to 18 years children with clinical manifestations of hemorrhagic syndrome. The control group consisted of 115 children without clinical manifestations of bleeding. Determination of genetic polymorphisms of hemostasis system factors and folate cycle enzymes was carried out by the molecular genetic method, using the polymerase chain reaction. Statistical processing of the results was carried out using the statistical software package Statistica 10.0 (StatSoft Inc.) was used to organize, sort, and analyze data.

Results. Children with manifestation of hemorrhagic syndrome were established to have a statistically significant prevalence of carriage of the *Hmzg* genotype of the *ITGA2* gene and the *Hmzg* gene *PAI-1* ($p < 0.05$). The prognostic significance and informativeness of a number of constant and temporary signs were established, from which a prognostic table was compiled for the selection of children in the risk group for the development of vascular complications with the subsequent development of individual measures for primary thromboprophylaxis.

Conclusion. Thus, the developed prognostic table characterizes the maximum value of specificity, the maximum value of sensitivity and the prognostic randomness of a positive result. When working with the proposed table, no more than 5% of erroneous

decisions can be made. Using this indicator, children with a risk of developing vascular diseases were identified and included in the regional register, with subsequent additional examination and specific thromboprophylaxis.

Keywords: *children; hemorrhagic syndrome; thrombosis; prognostic scale; genetic polymorphisms*

For citation: Strozenko L.A., Ponomarev V.S., Lobanov Yu.F., Skudarnov E.V. Formation of a high thrombogenic risk groups in children with manifestation of hemorrhagic syndrome. *Rossiyskiy Pediatricheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2024; 27(4): 249–255. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-4-249-255> <https://elibrary.ru/tcpbab>

For correspondence: *Lyudmila A. Strozenko*, MD, PhD, DSc, director of the Institute of Pediatrics, prof. of the Department of propaedeutics of children diseases of the Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation, strozen@mail.ru

Contribution: Strozenko L.A. — concept, research design; Ponomarev V.S. — collection and processing of material, writing the text; Lobanov Yu.F., Skudarnov E.V. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Strozenko L.A., <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>

Ponomarev V.S., <https://orcid.org/0000-0002-7794-8129>

Lobanov Yu.F., <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

Skudarnov E.V., <https://orcid.org/0000-0003-3727-5481>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: July 10, 2024
 Accepted: August 07, 2024
 Published: September 16, 2024

Введение

Теморрагический синдром (ГС) — опасный признак, несущий потенциальную угрозу для жизни пациента, т. к. может являться проявлением серьёзных заболеваний и чаще всего ассоциируется с системным заболеванием крови или патологией свертывания, например, с лейкозом или гемофилией [1, 2]. Он может быть в виде петехий, экхимозов и гематом как на коже, так и в тканях, суставах, а также в виде внешних и внутренних кровотечений [3–5]. Он является распространённой и часто несвоевременно диагностируемой или сопутствующей формой патологии у разных пациентов. Развитие ГС у детей разных возрастов ассоциируется с тяжёлыми осложнениями, серьёзными нарушениями здоровья и снижением показателей выживаемости, особенно при сочетании с различными формами патологии [6]. Дети с врождёнными тромбофилиями могут в определённые периоды детства страдать проявлениями повышенной кровоточивости. Вероятность сочетания и чередования у пациента эпизодов кровоточивости и тромботических нарушений создаёт основу для тромботических нарушений во все последующие периоды жизни [7, 8]. Актуальным вопросом является определение значимости генетических факторов в развитии тромбозов [9]. Во многих случаях тромбообразования удаётся выявить различные полиморфизмы генов, кодирующих белки, участвующие в процессах свертывания крови [10–13].

Под тромбофилией предложено понимать все наследственные (генетически обусловленные) и приобретённые (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, для которых свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов [14, 15]. Применительно к возникновению острого нарушения мозгового кровообращения, инфарктов, транзиторной ишемической атаки генетические полиморфизмы тромбофилии достаточно хорошо изучены [16–18]. Однако все ещё не полно они проанализированы у детей с клиникой ГС. Следует также отметить, что уже достаточно

давно среди специалистов возникла необходимость в программах по борьбе с тромбофилией для профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний у детей [19].

Цель работы: определить прогностическую значимость постоянных и временных факторов тромбогенного риска для формирования групп риска по развитию сосудистых осложнений у детей с проявлением ГС.

Материалы и методы

Обследованы 92 ребёнка в возрасте от рождения до 18 лет с клиническими проявлениями ГС. Группу контроля составили 115 детей без клинических проявлений кровоточивости. Все дети были сопоставимы по полу и возрасту. Обследование проводилось при ежегодном плановом медицинском осмотре перед началом учебного года, а также в рамках гранта губернатора Алтайского края по здоровьесбережению населения. Все обследованные дети и их родители подписали добровольное информированное согласие на участие в обследовании. Дизайн и методы исследования одобрены независимым локальным этическим комитетом.

Молекулярно-генетическое исследование для обнаружения генетических полиморфизмов тромбофилии и ферментов фолатного цикла было проведено в Алтайском краевом диагностическом центре. В основе данного метода лежит аллель-специфическая полимеразная цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием конкурирующих TagMan-зондов. Проведено генетическое обследование 12 протромботических полиморфных вариантов генов:

- 1) *F2*: 20210G>A (G20210AG>A, rs1799963);
- 2) *F5*: 1691G>A (R506QG>A, rs6025);
- 3) *FGB*: — 455G>A (G(-455)A, rs1800790);
- 4) *F7*: 10976G>A (G10976AG>A, rs6046);
- 5) *F13*: 103G>T (G9TG > T, rs5985);
- 6) *ITGA2*: 807C>T (C807T, GPIa);
- 7) *ITGB3*: 1565T>C (T1565C, rs5918);
- 8) *PAI-1*: -675 5G>4G (5G(-675)4G, rs1799889);
- 9) *MTHFR*: 677C>T (A223V C677T, rs1801133);

- 10) *MTHFR*: 1298A>C (E429AA1298C, rs1801131);
11) *MTR*: 2756A>G (A2756G, rs1805087);
12) *MTRR*: 66A>G (A66G, rs1801394) [12, 13].

Кроме генетического обследования проводили клинический осмотр, анкетирование детей с использованием валидных рандомизированных опросников, анализ информации истории развития ребёнка (форма № 112/у), консультации узких специалистов.

Статистическую обработку всех полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica v. 10.0» («StatSoft Inc.»). С использованием точного критерия Фишера определяли, существует ли значимая связь между двумя категориальными переменными при расчёте распространённости аллелей и генотипов. Для нахождения доверительных интервалов долей использовали асимптотический метод χ^2 с коррекцией непрерывности Йетса.

При оценке количественной связи между предполагаемой причиной и предполагаемым результатом в случае четырёхпольных таблиц применяли отношение шансов (OR) и относительный риск (RR), которые позволяли решить, следует ли принять или отвергнуть нулевую гипотезу. В простейшей форме оценка OR и RR заключалась в том, что нулевая гипотеза H_0 : OR = 1 либо RR = 1.

Для оценки чувствительности (Se), специфичности (Sp) и прогностической значимости каждого признака также использовали четырёхпольные таблицы с учётом рекомендаций [20]. Расчёт осуществляли с помощью программного продукта «MedCalc»¹. Тестирование частот маркерных генотипов на равновесие Харди–Вайнберга применяли при выявлении генетических ассоциаций при анализе протромботических ДНК-полиморфизмов с помощью критерия χ^2 .

Применение последовательного анализа при диагностике различных заболеваний в нашей работе позволило рассчитать пороговое значение исходов А и В для прогнозирования развития сосудистых тромботических осложнений [21]. Диагностический коэффициент (ДК) для каждого из признаков рассчитывали по формуле:

$$\text{ДК} = 101g \times (P1/P2),$$

где P1 и P2 — частоты признака в контрольной и основной группах.

Суммарный прогностический коэффициент +13 и выше говорит о высоком риске сосудистых осложнений, а сумма –13 — о более благоприятном прогнозе. Формула С. Кульбака:

$$J = \text{ДК} \times 0,5(P1 - P2),$$

измеряемая в битах, позволила определить степень полученных различий (J) [22]. Прогностическую таблицу формировали с учётом значимых различий ($p < 0,05$) частот-признаков, выявленных у детей основной и контрольной групп.

Результаты

Определение прогностических признаков для отбора в группу риска по развитию сосудистых осложнений выполнено посредством попарного сравнения частот признаков у обследованных детей с проявлением ГС и у детей группы сравнения.

Семейный анамнез по развитию сосудистых событий (12,5%) чаще наблюдался в исследуемой группе детей ($p < 0,001$; табл. 1). Проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани, такие как кифоз (19,9%), гипермобильность суставов (4,4%), плоскостопие (13,7%), видимая венозная сеть (10,1%), аномалии прорезывания зубов (16,8%), пролапс митрального клапана (11,8%), патология органов зрения (35,7%), чаще встречались в группе больных детей ($p < 0,05$). При этом выявлено, что носительство *Hmzg* генотипа гена *ITGA2* и *Hmzg* гена *PAI-1* чаще регистрировалось у детей с ГС ($p < 0,05$). Значимые различия установлены по лабораторным показателям: D-димер, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), фибриноген, гомоцистеин ($p < 0,05$).

Определённые нами факторы показали, что семейный тромботический анамнез имеет достаточно высокую информативность [0,486 бит]. При этом выявлено, что среди прогностических критериев реализации генетической тромбофилии большой информативностью обладает редкий гомозиготный вариант *PAI-1*: (-675)4G4G [0,461 бит], наименьшей — редкий гомозиготный вариант *ITGA2* 807 TT [0,134 бит]. Среди фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей при сравнении данных 2 групп наибольшей информативностью обладали кифоз [0,468 бит] и плоскостопие [0,389 бит]. При оценке лабораторных показателей плазменного звена гемостаза установлено, что высокая информативность отмечается и при повышенном уровне РФМК [0,501]. Прогнозирующие показатели поиска подтверждены расчётами RR и OR (табл. 2).

Рассмотрение доминанты RR обозначило, что у детей основной группы распространённость однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз, была значительно выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,05$). Расчёт RR редкого *Hmzg* генотипа гена *PAI-1* составил 1,86 (95% ДИ 1,4–2,5; $z = 4,243$; $p = 0,0001$), частота редкого *Hmzg* генотипа гена *ITGA2* у детей основной группы была в 1,7 раза выше, чем у детей группы сравнения (OR = 1,74; 95% ДИ 1,01–3,02; $z = 1,873$; $p = 0,0467$). Высокая информативность оценочных критериев получена при расчёте OR. Установлено, что распространённость однонуклеотидных замен, генов, регулирующих гемостаз и фолатный обмен, связана с высокой вероятностью реализации сосудистых событий у пациентов с проявлением ГС по сравнению с детьми контрольной группы. OR редкого генотипа 807TT гена *ITGA2* составил 2,09 (95% ДИ 1,02–4,25; $z = 1,873$; $p = 0,061$), что увеличивает риск вероятности развития тромботических событий в 2 раза ($p < 0,05$). Наличие положительного семейного тромботического анамнеза в 8 раз увеличивает риск развития тромбозов у детей исследуемой группы ($p = 0,002$). Доминирующие параметры OR получены при анализе изменений РФМК, при повышении которого вероятность развития тромбов увеличивается в 17 раз ($p < 0,001$) [23, 24].

На основании полученных доминирующих критериев, которые были выявлены при расчёте RR и OR, нами была построена прогностическая шкала для отбора пациентов с проявлением ГС в группу риска по сосудистым осложнениям (табл. 3).

¹URL: <https://www.medcalc.org/>

Таблица 1 / Table 1

Исследуемые факторы тромбогенного риска
Research thrombogenic risk factors

Признак Sign	Дети с проявлением ГС Children with manifestations of hemorrhagic syndrome (<i>n</i> = 297), <i>n</i> (%)	Дети контрольной группы Children of the control group (<i>n</i> = 115), <i>n</i> (%)	<i>p</i> (двусторонний точный критерий Фишера two-sided Fisher's exact test)	Содержательность по Кульбаку, бит Content according to Kulbak, bit
Наследственный тромботический анамнез (инсульты, инфаркты, транзиторные ишемические атаки) Hereditary thrombotic history (strokes, heart attacks, TIA)	37 (12,5)	2 (1,7)	< 0,001	0,486
Кифоз Kyphosis	59 (19,9)	5 (4,3)	< 0,001	0,468
Гипермобильность суставов Hypermobility of joints	15 (4,4)	1 (0,9)	0,049	0,105
Плоскостопие Flat-foot	27 (13,7)	3 (2,6)	0,020	0,389
Видимая венозная сеть Visible venous network	30 (10,1)	4 (3,5)	0,028	0,132
Аномалии прорезывания зубов Anomalies of teething	50 (16,8)	10 (8,7)	0,042	0,081
Пролапс митрального клапана Mitral valve prolapse	35 (11,8)	6 (5,2)	0,045	0,099
Патология органа зрения Pathology of the organ of vision	106 (35,7)	14 (12,2)	< 0,001	0,235
<i>ITGA2</i> 807TT	29 (31,5)	15 (18,1)	0,050	0,134
<i>PAI-1</i> (-675)4G4G	61 (66,3)	41 (35,6)	0,0001	0,461
Повышенный уровень D-димера Elevated D-dimer levels	59 (20)	8 (6,9)	0,011	0,170
Повышенный уровень РФМК Elevated SFC level	113 (38)	4 (3,4)	0,011	0,501
Повышенный уровень фибриногена Elevated fibrinogen levels	12 (4,0)	2 (1,7)	0,003	0,012
Повышенный уровень гомоцистеина Elevated homocysteine levels	37 (12,5)	6 (5,2)	< 0,001	0,095

При работе с прогностической таблицей необходимо иметь данные анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных обследований, однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз и фолатный обмен.

Методика отбора пациентов в группы риска по развитию сосудистых осложнений:

1. Производим расчёт прогностических критериев по указанной таблице и при сумме баллов ≥ 13 (учитываются результаты анализа генетических полиморфизмов генов факторов свёртывания, генов фолатного обмена, данные клинико-анамнестических и лабораторных обследований) больной включается в группу риска по сосудистым осложнениям.

2. Если индекс расчёта равен +12 баллов, то специалист самостоятельно принимает решение о включении пациента в группу риска по развитию сосудистых осложнений, принимая во внимание клинико-анамнестические данные, результаты лабораторных маркёров тромботической готовности. Отобранные пациенты в группу риска по развитию сосудистых осложнений ставятся на диспансерный учёт педиатром, узким специалистом (гематологом), вносятся в региональный регистр

с последующим обследованием и проведением индивидуальных мероприятий первичной профилактики.

При клинической апробации таблицы в группу риска по сосудистым осложнениям вошли 6 (6,4%) человек от общего числа обследованных. Отобранные дети подлежат включению в региональный регистр с последующим дополнительным обследованием и проведением персонализированных мероприятий первичной тромбопрофилактики [25]. Для этого мы планируем привлечь Центры здоровья для детей в городах Алтайского края.

Величины Se, Sp, прогностической значимости признаков для прогнозирования и отбора детей в группу риска по сосудистым осложнениям отражены в **табл. 4**.

Обсуждение

Самыми чувствительными признаками для включения детей в группы риска по сосудистым осложнениям явились гомозиготный генотип 807TT гена *ITGA2* (Se = 31,52%; 95% ДИ 22,23–42,04), редкий генотип (-675)4G4G гена *PAI-1* (Se = 66,30%; 95% ДИ 55,70 75,83). При этом выявлено, что высокая

Таблица 2 / Table 2

Прогностические критерии вероятности развития сосудистых событий
Prognostic criteria for the likelihood of developing vascular events

Прогностическая доминанта Prognostic dominant	RR	z/p	OR	z/p
Семейный тромботический анамнез (инсульты, инфаркты, транзиторные ишемические атаки) Family medical history of thrombosis (strokes, heart attacks, TIA)	7,16 (1,75–29,24)	2,744/0,0061	8,04 (1,91–33,93)	3,146/0,002
Кифоз Kyphosis	4,57 (1,88–11,09)	3,357/0,0008	5,45 (2,13–13,97)	3,749/0,000
Гипермобильность суставов Joint hypermobility	5,81 (0,78–43,47)	1,713/0,0867	6,06 (0,79–46,45)	2,232/0,026
Плоскостопие Flat-foot	3,48 (1,08–11,26)	2,086/0,0370	3,73 (1,11–12,56)	2,069/0,039
Видимая венозная сеть Visible venous network	2,90 (1,05–8,06)	2,047/0,0407	3,12 (1,07–9,06)	1,992/ 0,046
Аномалии прорезывания зубов Anomalies of teething	1,94 (1,02–3,69)	2,011/0,043	2,13 (1,04–4,35)	1,945/0,052
Пролапс митрального клапана Mitral valve prolapse	2,26 (0,98–5,23)	1,904/0,0569	2,43 (0,99–5,94)	1,814/0,070
Патология органа зрения Pathology of the organ of vision	2,93 (1,75–4,90)	4,101/< 0,0001	4,00 (2,18–7,35)	4,592/0,000
<i>ITGA2</i> : 807TT	1,74 (1,01–3,02)	1,989/0,0467	2,09 (1,02–4,25)	1,873/0,061
<i>PAI-1</i> : (-675)4G4G	1,86 (1,40–2,47)	4,259/< 0,0001	3,55 (2,00–6,32)	4,243/0,000
Повышенный уровень D-димера Elevated D-dimer levels	2,86 (1,41–5,79)	2,911/0,0036	3,32 (1,53–7,18)	3,036/0,002
Повышенный уровень РФМК Elevated SFC level	10,94 (4,13–28,96)	4,816/0,0001	17,04 (6,12–47,48)	6,858/0,000
Повышенный уровень фибриногена Elevated fibrinogen levels	2,32 (0,53–10,22)	1,115/0,2647	2,38 (0,52–10,80)	0,853/0,393
Повышенный уровень гомоцистеина Elevated homocysteine levels	2,39 (1,04–5,51)	2,042/0,0411	2,59 (1,06–6,30)	1,977/0,048

Примечание. Данные представлены в виде медианы, в скобках — 95% доверительный интервал. z — статистика.

Note. The data is presented as a median, with a 95% confidence interval in parentheses. z — statistics.

Se определялась при клинических проявлениях ГС (Se = 79,80%; 95% ДИ 74,78–84,22). Среди фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани большая Se определялась при патологии органов зрения (35,69%), кифоза (19,87%). Sp колебалась от 81,93% (95% ДИ 71,95–89,52) для *Hmzg* генотипа 807TT гена *ITGA2* до 64,35% (95% ДИ 54,88–73,06) *Hmzg* генотипа (-675)4G5G гена *PAI-1*. Более специфичным признаком явилась комбинация полиморфизмов *MTHFR*: 677T/T + *MTRR*: 66 G/G — 99,36% (95% ДИ 96,50–99,98), из проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани — гипермобильность суставов (Sp = 99,13). Интересен тот факт, что прогностическая значимость положительного результата +PV была значима для гомозиготного генотипа 807TT гена *ITGA2* (+PV = 65,91); для гомозиготного генотипа (-675)4G5G гена *PAI-1* (+PV = 59,80). Вместе с тем прогностическая значимость вероятности развития заболевания была значима и для недифференцированной дисплазии соединительной ткани: кифоз (+PV = 92,19), гипермобильность суставов (+PV = 93,75), плоскостопие (+PV

= 90,00), экхимозы, петехии, носовые кровотечения (+PV = 97,93); видимая венозная сеть (+PV = 88,24), аномалии прорезывания зубов (+PV = 83,33), пролапс митрального клапана (+PV = 85,37), патология органа зрения (+PV = 88,33). Среди лабораторных данных большей прогностической ценностью обладал повышенный уровень РФМК (+PV = 96,58).

При определении прогностической значимости постоянных и временных факторов тромбогенного риска у подростков на территории Алтайского края ранее нами была разработана прогностическая шкала, благодаря которой из 1306 обследованных детей 79 вошли в группу высокого тромбогенного риска, что позволило избежать развития тяжёлых сосудистых осложнений [25]. Вместе с тем следует отметить, что оптимизация применения тромбопрофилактики у госпитализированных детей с высоким тромбогенным риском проводится сейчас путём внедрения разных инструментов оценки риска венозной тромбоэмболии [26, 27]. При этом принятие решений осуществляется на основе модели для тромбопрофилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у детей и подростков [28].

Таблица 3 / Table 3

Прогностическая шкала для отбора пациентов в группу риска по развитию сосудистых осложнений
Prognostic scale for selection of patients in the risk group for development of vascular complications

Прогностическая доминанта Prognostic dominant	Чередование признака Alternation of a sign	Баллы диагностического коэффициента Diagnostic coefficient points
Наследственные тромботические события (инсульты, транзиторные ишемические атаки, инфаркты) Hereditary thrombotic events (strokes, transient ischemic attacks, infarctions)	Наличие Presence Отсутствие Absence	+9 -1
Проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани Manifestation of undifferentiated connective tissue dysplasia		
кифоз kyphosis	Наличие Presence Отсутствие Absence	+6 -1
гипермобильность суставов joint hypermobility	Наличие Presence Отсутствие Absence	+6 -0,5
плоскостопие flat-foot	Наличие Presence Отсутствие Absence	+7 -0,5
видимая венозная сеть visible venous network	Наличие Presence Отсутствие Absence	+4 -0,5
аномалии прорезывания зубов anomalies of teething	Наличие Presence Отсутствие Absence	+2 -0,5
пролапс митрального клапана mitral valve prolapse	Наличие Presence Отсутствие Absence	+3 -0,5
патология органа зрения pathology of the organ of vision	Наличие Presence Отсутствие Absence	+2 -1
Обнаружение генетических полиморфизмов тромбофилии Detection of genetic polymorphisms of thrombophilia		
тромбоцитарный рецептор коллагена (TGA2807TT) platelet collagen receptor (TGA2807TT)	Наличие Presence Отсутствие Absence	+2 -1
ингибитор активатора плазминогена PAI-1:(-675)4G4G plasminogen activator inhibitor PAI-1:(-675)4G4G	Наличие Presence Отсутствие Absence	+3 -2
Повышение показателей плазменного звена гемостаза Increase in plasma hemostasis indices		
повышенный уровень D-димера elevated D-dimer level	Наличие Presence Отсутствие Absence	+5 -1
повышенный уровень РФМК elevated SFC level	Наличие Presence Отсутствие Absence	+10 -2
повышенный уровень фибриногена elevated fibrinogen level	Наличие Presence Отсутствие Absence	+4 -0,5
повышенный уровень гомоцистеина elevated homocysteine level	Наличие Presence Отсутствие Absence	+4 -0,5

Заключение

Разработанная прогностическая таблица характеризуется высокой Sp, средними величинами Se и прогностической значимости положительного результата. При работе с предлагаемой таблицей может быть допущено не более 5% ошибочных решений. С помощью данной шкалы выявляются дети с риском развития сосудистых осложнений с внесением их в региональный регистр, последующим дополнительным обследованием и проведением специфической тромбопрофилактики.

Литература

(п.п. 1–7; 9; 12; 14–19; 26–28 см. References)

- Комарова А.Д. Редкие случаи диагностики поздней геморрагической болезни у детей с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом 2 типа. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(6): 402. <https://elibrary.ru/ndveex>
- Нартикова М.И. Роль полиморфизма генов в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; (6): 204. <https://doi.org/10.17513/spno.30436> <https://elibrary.ru/tuagky>
- Пшеничная К.И. Геморрагический синдром у детей и подростков с маркерами наследственной тромбофилии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009; 87(4): 64–7. <https://elibrary.ru/kvjwfmf>
- Строзенко Л.А., Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Выходцева Г.И., Дорохов Н.А., Зенченко О.А. и др. Распределение протромботических полиморфизмов у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(2): 85–94. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-2-85-94> <https://elibrary.ru/hybtllh>
- Суркова Е.В., Анциферов М.Б., Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. М.: Медиа Сфера; 1998.
- Вальд А. *Последовательный анализ*. Пер. с англ. М.; 1960.
- Кульбак С. *Теория информации и статистика*. Пер. с англ. М.; 1967.
- Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Колесникова М.А., Рычкова О.А., Цыпкина Л.П., Момот А.П. Факторы риска у де-

- тей с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99(2): 163–72. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-163-172> <https://elibrary.ru/brzgoe>
24. Пономарев В.С., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А., Дорохов Н.А., Малуго О.М., Зенченко О.А. Скрининг факторов тромбогенного риска у детей Алтайского края. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(1): 61–6. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-61-66> <https://elibrary.ru/fdygyi>
25. Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф., Рябинина Е.А., Момот А.П., Цывкина Л.П. и др. Методология формирования группы высокого тромбогенного риска у подростков Алтайского края. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013; (4): 45–50. <https://elibrary.ru/rinzgz>

References

- Mahajerin A., Croteau S.E. Epidemiology and risk assessment of pediatric venous thromboembolism. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 68. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00068>
- Male C., Ay C., Crevenna R., Eichinger S., Feistritz C., Fuller R., et al. Treatment of haemophilia in Austria. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2024; 136(Suppl. 4): 75–102. <https://doi.org/10.1007/s00508-024-02370-0> (in German)
- Windyga J., Boban A., Zupan I., O'Connell N., Hermans C. Changing paradigms of hemophilia care across larger specialized treatment centers in the European region. *Ther. Adv. Hematol.* 2022; 13: 20406207221088462. <https://doi.org/10.1177/20406207221088462>
- Noone D., O'Mahony B., Peyvandi F., Makris M., Bok A. Evolution of haemophilia care in Europe: 10 years of the principles of care. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2020; 15(1): 184. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01456-y>
- Abbate R., Sofi F., Gensini F., Fatini C., Sticchi E., Fedi S. Thrombophilias as risk factors for disorders of pregnancy and fetal damage. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2002; 32(5-6): 318–21. <https://doi.org/10.1159/000073589>
- Baldwin M.K., Samuelson Bannow B., Rosovsky R.P., Sokkary N., Srivaths L.V. Hormonal therapies in females with blood disorders: thrombophilia, thrombosis, hemoglobinopathies, and anemias. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2023; 7(4): 100161. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100161>
- Hart C., Wohlfarth O., Heimerl S. Bleeding diathesis in the general practice: diagnostic approach and treatment. *MMW Fortschr. Med.* 2018; 160(6): 50–8. <https://doi.org/10.1007/s15006-018-0012-4> (in German)
- Komarova A.D. Rare cases of diagnosis of late hemorrhagic disease in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2020; 23(6): 402. <https://elibrary.ru/ndveex> (in Russian)
- Zöller B., Garcia de Frutos P., Hillarp A., Dahlbäck B. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica*. 1999; 84(1): 59–70.
- Nartikoeva M.I. The role of gene polymorphism in the cardiovascular system diseases treatment. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020; (6): 204. <https://doi.org/10.17513/spno.30436> <https://elibrary.ru/tuagky> (in Russian)
- Pschenichnaya K.I. Hemorrhagic syndrome in children and adolescents with markers of hereditary thrombophilia. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2009; 87(4): 64–7. <https://elibrary.ru/kvjwmf> (in Russian)
- Arachchillage D.J., Mackillop L., Chandratheva A., Motawani J., MacCallum P., Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br. J. Haematol.* 2022; 198(3): 443–58. <https://doi.org/10.1111/bjh.18239>
- Strozenko L.A., Skudarnov E.V., Lobanov Yu.F., Vyhodtseva G.I., Dorokhov N.A., Zenchenko O.A., et al. Distribution of prothrombotic polymorphisms in children with microcirculatory type of bleeding on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal*. 2020; 23(2): 85–94. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-2-85-94> <https://elibrary.ru/hybtih> (in Russian)
- Andrade J.V., Magalhães J., Resende C., Gomes D., Laranjo G., Campos J., et al. Venous thromboembolism in pediatric age: a 15-year retrospective review. *Acta Med. Port.* 2018; 31(9): 489–95. Portuguese. <https://doi.org/10.20344/amp.9639>
- Alqahtani S., Gibbs K.D., Montanez N.A., Krause K.J., van Ommen C.H., Srivaths L.V. Direct oral anticoagulant therapy in adolescent venous thromboembolism: A systematic review. *Pediatr. Blood Cancer*. 2024; 71(9): e31131. <https://doi.org/10.1002/pbc.31131>
- AbdelAziz N.H., AbdelAzeem H.G., Monazea E.M., Sherif T. Impact of thrombophilia on the risk of hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2017; 23(3): 266–73. <https://doi.org/10.1177/1076029615607302>
- Abbattista M., Capecchi M., Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. *Blood*. 2020; 135(5): 326–34. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000918>
- Aborkhees G., Mitchell L.G. Predicting risk for recurrence of arterial ischemic stroke in children: thrombophilia as another piece of the puzzle. *Haematologica*. 2019; 104(8): 1513–4. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.222695>
- Andrew M., Michelson A.D., Bovill T., Leaker M., Massicotte P., Marzinotto V., et al. The prevention and treatment of thromboembolic disease in children: a need for Thrombophilia Programs. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1997; 19(1): 7–22. <https://doi.org/10.1097/00043426-199701000-00002>
- Surkova E.V., Antsiferov M.B., Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. *Clinical Epidemiology. The Basics of Evidence-Based Medicine [Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny]*. Moscow: Media Sfera; 1998. (in Russian)
- Wald A. *Sequential Analysis*. John Wiley; 1947.
- Kullbak S. *Information Theory and Statistics*. New York, London: John Wiley & Sons, Chapman & Hall; 1959.
- Strozenko L.A., Lobanov Yu.F., Kolesnikova M.A., Rychkova O.A., Tsyvkina L.P., Momot A.P. Risk factors in children with acute cerebral circulation disorders by ischemic type. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99(2): 163–72. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-163-172> <https://elibrary.ru/brzgoe> (in Russian)
- Ponomarev V.S., Skudarnov E.V., Strozenko L.A., Dorokhov N.A., Malyuga O.M., Zenchenko O.A. Screening of thrombogenic risk factors in children in the Altai Krai. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal*. 2023; 26(1): 61–6. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-61-66> <https://elibrary.ru/fdygyi> (in Russian)
- Strozenko L.A., Gordeev V.V., Lobanov Yu.F., Ryabinina E.A., Momot A.P., Tsyvkina L.P., et al. Methodology for creating of adolescents group with high thrombogenic risk in Altai region. *Thrombоз, гемостаз и реология*. 2013; (4): 45–50. <https://elibrary.ru/rinzgz> (in Russian)
- Sanchez A., Campanella L., Perez K. Optimization of thromboprophylaxis use in hospitalized pediatric patients through implementation of a venous thromboembolism risk assessment tool. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2023; 28(5): 452–6. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-28.5.452>
- Abrams C.M., Jaffray J., Stillings A., Branchford B.R., Young G., Goldenberg N.A., et al. Current practices in pediatric hospital-acquired thromboembolism: Survey of the Children's Hospital Acquired Thrombosis (CHAT) Consortium. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2022; 6(7): e12793. <https://doi.org/10.1002/rth2.12793>
- Walker S.C., French B., Moore R.P., Domenico H.J., Wanderer J.P., Mixon A.S., et al. Model-guided decision-making for thromboprophylaxis and hospital-acquired thromboembolic events among hospitalized children and adolescents: The CLOT randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open*. 2023; 6(10): e2337789. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.37789>

Сведения об авторах:

Пономарев Виктор Сергеевич, ассистент каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, ponomarev282094@gmail.com; **Лобанов Юрий Федорович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, red2@agmu.ru; **Скударнов Евгений Васильевич**, доктор мед. наук, проф. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, sev310@mail.ru