

Факторы риска тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца

Ю.Г. Лугачева¹, И.В. Кулагина¹, И.А. Ковалев², Е.В. Кривошеков¹, О.С. Янулевич¹, Т.Е. Суслова¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологи ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Risk factors of thrombotic complications in patients with single functional ventricle

Yu.G. Lugacheva¹, I.V. Kulagina¹, I.A. Kovalev², Ye.V. Krivoshekov¹, O.S. Yanulevich¹, T.E. Suslova¹

¹Scientific and Research Institute for Cardiology "Tomsk National Research Medical Center", Tomsk, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель исследования: проанализировать показатели системы гемостаза и результаты молекулярно-генетического тестирования у пациентов с функционально единственным желудочком сердца. В исследование были включены 102 больных ребенка. Всем пациентам выполнялась этапная хирургическая гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с целью выявления эпизодов тромбозов. Частота развития тромботических осложнений на разных этапах гемодинамической коррекции у обследованных пациентов с функционально единственным желудочком сердца составила 12,7%. Показатели плазменного звена гемостаза у наблюдавшихся больных характеризовались сбалансированностью гемостатических реакций в группе детей как с тромбозом, так и без такового. Анализ результатов молекулярно-генетического исследования показал, что носительство гетерозиготного генотипа 20210GA гена фактора II у пациентов с функционально единственным желудочком сердца увеличивало риск развития тромботических осложнений в 16 раз (15,4% у больных с тромбозом против 1,1% в группе без тромбоза; отношение шансов 16,0; 95% доверительный интервал 1,34–191,24; $p=0,028$). У всех пациентов с тромбозом в анамнезе было выявлено гомозиготное состояние по варианту 10976GG гена фактора VII ($p=0,017$).

Заключение: молекулярно-генетический анализ полиморфных вариантов генов системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца необходимо проводить для прогнозирования риска, своевременной профилактики и коррекции терапии тромботических осложнений на этапах хирургического лечения врожденного порока сердца.

Ключевые слова: дети, врожденный порок сердца, тромбоз, система гемостаза, полиморфизм генов, FII, FVII.

Для цитирования: Лугачева Ю.Г., Кулагина И.В., Ковалев И.А., Кривошеков Е.В., Янулевич О.С., Суслова Т.Е. Факторы риска развития тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 68–74. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-68-74>

Objective: to analyze the parameters of the hemostasis system and the results of molecular genetic testing in patients with a single functional ventricle. The study included 102 patients. All the patients underwent a staged surgical hemodynamic correction of a single functional ventricle. The authors performed a retrospective analysis of patient records in order to identify the episodes of thrombosis. The incidence of thrombotic complications at different stages of hemodynamic correction in the examined patients with a single functional ventricle was 12.7%. The indicators of plasma link hemostasis in the observed patients have been characterized by a balance of hemostatic reactions in the group of children with thrombosis and without. The results of a molecular genetic study demonstrated that the carrier of the heterozygous genotype of 20210GA factor II gene in patients with a single functional ventricle increased the risk of thrombotic complications 16 times (15.4% in patients with thrombosis versus 1.1% in the group without thrombosis; odds ratio 16.0; 95% confidence interval 1.34–191.24; $p=0.028$). All patients with thrombosis in the history revealed a homozygous condition according to variant 10976GG factor VII gene ($p=0.017$).

Conclusion: molecular genetic analysis of polymorphic variants of the hemostatic system in patients with a single functional ventricle is required to predict the risk, timely prevention and correction of thrombotic complications during the surgical treatment of congenital heart disease.

Key words: children, congenital heart disease, thrombosis, hemostasis system, gene polymorphism, FII, FVII.

For citation: Lugacheva Yu.G., Kulagina I.V., Kovalev I.A., Krivoshekov Ye.V., Yanulevich O.S., Suslova T.E. Risk factors of thrombotic complications in patients with single functional ventricle. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 68–74 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-68-74>

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Лугачева Юлия Геннадьевна – к.м.н., врач клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии
e-mail: julialugacheva@mail.ru

Кулагина Ирина Владимировна – к.м.н., зав. клинко-диагностической лабораторией НИИ кардиологии

Кривошеков Евгений Владимирович – д.м.н., вед. науч. сотр. отделения сердечно-сосудистой хирургии, зав. кардиохирургическим отделением 2 НИИ кардиологии

Янулевич Ольга Сергеевна – к.м.н., врач-детский кардиолог кардиохирургического отделения 2 НИИ кардиологии

Суслова Татьяна Евгеньевна – к.м.н., вед. науч. сотр. отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии.

634012 Томск, ул. Киевская, д. 111а

Ковалев Игорь Александрович – д.м.н., проф., зав. отделом детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва ул. Талдомская, д. 2

К критическим аномалиям развития сердца относится широкий спектр пороков, включая врожденные пороки с функционально единственным желудочком. Единственный желудочек сердца – это врожденный дефект, охватывающий большой спектр анатомических нарушений, при которых требуются последовательные этапы хирургических вмешательств. Многоэтапность и сложность хирургической коррекции врожденных пороков сердца с функционально единственным желудочком обуславливает у этих пациентов риск развития тромботических и геморрагических осложнений как на любом из этапов хирургической коррекции, так и при проведении инвазивных диагностических процедур, сопровождающихся катетеризацией сосудов. Кроме того, риск тромбообразования связан с использованием синтетических сосудистых протезов, изменениями венозного кровотока, возможной полицитемией [1]. В работах ряда авторов показан вклад генетических факторов риска в развитие тромботических осложнений [2, 3], в том числе у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4, 5]. В настоящее время проведение кроме общепринятых в клинической практике гемостазиологических тестов молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов системы гемостаза позволяет дать персонализированную оценку риска развития тромботических осложнений.

Цель исследования: анализ показателей системы гемостаза и результатов молекулярно-генетического тестирования у пациентов с функционально единственным желудочком сердца на этапах гемодинамической коррекции врожденного порока.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 102 ребенка с функционально единственным желудочком сердца (55 мальчиков и 47 девочек), находившихся на гос-

питализации в отделении детской кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период с 2012 по 2014 г. Средний возраст больных детей составлял 3,3 (0,6; 5,0) года. Структура и частота врожденных пороков сердца среди обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам выполняли хирургическую гемодинамическую коррекцию функционально единственного желудочка. На I этапе проводилось паллиативное вмешательство, на II этапе – наложение двунаправленного кавопульмонального соединения, III этапом коррекции было создание тотального кавопульмонального соединения. Материалом для исследования послужили образцы цельной крови, плазмы и сыворотки, образцы ДНК, а также истории болезни пациентов с врожденными пороками сердца.

Исследование полиморфных вариантов генов системы гемостаза осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием амплификатора DT-96 и реагентов компании «ДНК-Технология» (Россия). Панель исследуемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза состояла из следующих тестов – *FII*: 2021G>A (фактор II), *FV*: 1691G>A (фактор V), *FVII*: 10976G>A (фактор VII), *FXIII*: 163G>T (фактор XIII), *FGB*: 455G>A (фактор I), *PAI-1*: 675 4G/5G (ингибитор активатора плазминогена I типа).

Исследование показателей плазменного звена гемостаза было проведено до выполнения гемодинамической коррекции порока у 48 пациентов с функционально единственным желудочком сердца. Для характеристики плазменного звена гемостаза использовали следующие коагуляционные тесты: протромбиновое время, представленное в виде международного нормализованного отношения (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген.

Таблица 1. Структура врожденных пороков сердца с функционально единственным желудочком сердца у пациентов, включенных в исследование

Table 1. Structure of congenital heart disease with functional single ventricle of patients included in the study

| Врожденный порок сердца | Число пациентов | |
|---|-----------------|------|
| | абс. | % |
| Двуприоточный левый желудочек | 23 | 22,5 |
| Атрезия трикуспидального клапана | 17 | 16,7 |
| Атрезия митрального клапана | 9 | 8,8 |
| Несбалансированная форма атриовентрикулярной коммуникации | 14 | 13,8 |
| Двойное отхождение сосудов от правого желудочка | 6 | 5,9 |
| Синдром гипоплазии левых отделов сердца | 22 | 21,6 |
| Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой | 2 | 1,9 |
| Аномалия Эбштейна | 2 | 1,9 |
| Другие варианты порока сердца | 7 | 6,9 |
| Итого: | 102 | 100 |

Для оценки антикоагулянтного потенциала крови использовали хромогенные методы определения активности антитромбина III и протеина С. Содержание в плазме данных показателей определяли на автоматическом анализаторе гемостаза ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory Company, США) с использованием реагентов этой же фирмы. Для оценки маркеров активации системы гемостаза проводили определение растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) с помощью наборов компании «Технология-стандарт» (Россия). Насыщение капиллярной крови кислородом определяли по данным пульсоксиметрии с использованием монитора Life score IBSM-2301K (Nihon Kohden, Япония). Определение количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита проводили на автоматическом гематологическом анализаторе (Pentra 80, ABX HORIBA, Франция) с использованием реагентов этой же фирмы.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ SPSS v.20.0, MedCalc v.17.9.7. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Сравнение частот генотипов осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса (Y) на непрерывность при условии, что все значения частот сравниваемых признаков больше 5. При частотах меньше 5 сравнение проводили с использованием точного критерия Фишера (F). Проверку выборок

на соответствие нормальному закону распределения осуществляли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Вилка. Распределение изучаемых признаков не соответствовало нормальному закону распределения. Данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме (IQR), где Ме – медианное значение показателя, IQR – интерквартильный интервал (Q1–Q4).

Результаты

При сравнительном анализе показателей системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца установлено, что до выполнения II этапа – операции наложения двунаправленного кавопюльмонального соединения ($n=13$) и III этапа – создания тотального кавопюльмонального соединения ($n=35$) медианы значений МНО, АЧТВ, а также уровней РФМК, фибриногена, антитромбина III и протеина С были сопоставимы (табл. 2). Активность антитромбина III у пациентов до наложения двунаправленного кавопюльмонального соединения была ниже, чем до его создания, но статистически значимо не различалась и находилась в пределах 62,0–105,1 и 93,3–106,3% соответственно. Активность протеина С у больных до проведения II этапа оперативной коррекции находилась в интервале от 41,2 до 117,2% и была снижена (различие недостоверно) по сравнению с показателями у пациентов перед III этапом коррекции – 61,6–79,3% (см. табл. 2).

Таблица 2. Основные показатели системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца
Table 2. The main parameters of hemostatic system in patients with functional single ventricle

| Показатель | Пациенты с ФЕЖС | | p |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | до ДКПС | до ТКПС | |
| МНО, усл. ед. | 1,09 (1,08–1,18) | 1,05 (0,95–1,12) | 0,085 |
| АЧТВ, с | 33,0 (29,7–40,7) | 30,0 (28,6–33,2) | 0,458 |
| РФМК, мг% | 3,5 (3,5–4,2) | 3,5 (3,2–4,5) | 0,661 |
| Фибриноген, г/л | 2,9 (2,4–3,3) | 3,0 (2,3–3,3) | 0,572 |
| Антитромбин III, % | 75,3 (62,0–105,1) | 98,5 (93,3–106,3) | 0,191 |
| Протеин С, % | 64,9 (41,2–117,2) | 70,6 (61,6–79,3) | 0,722 |

Примечание. ФЕЖС – функционально единственный желудочек сердца; ДКПС – двунаправленное кавопюльмональное соединение; ТКПС – тотальное кавопюльмональное соединение; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибриномономерные комплексы.

Таблица 3. Гематологические показатели у пациентов с функционально единственным желудочком сердца
Table 3. Hematological parameters in patients with functional single ventricle

| Показатель | Пациенты с ФЕЖС | | p |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| | до ДКПС | до ТКПС | |
| Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$ | 6,3 (5,3–7,0) | 5,95 (5,5–6,5) | 0,861 |
| Гемоглобин, г/л | 154,0 (143,0–184,0) | 169,0 (153,5–180,0) | 0,105 |
| Гематокрит, % | 48,9 (43,9–54,3) | 48,5 (46,0–52,3) | 0,992 |

Примечание. ФЕЖС – функционально единственный желудочек сердца; ДКПС – двунаправленное кавопюльмональное соединение; ТКПС – тотальное кавопюльмональное соединение.

В группе пациентов перед проведением II ($n=17$) и III ($n=36$) этапов оперативной коррекции мы проанализировали ряд гематологических показателей (табл. 3). Достоверных различий по количеству эритроцитов, а также уровню гемоглобина и величине гематокрита не отмечено. При этом картина периферической крови характеризовалась увеличением количества эритроцитов по сравнению с возрастной нормой, что можно рассматривать как проявление вторичной полицитемии на фоне уменьшения парциального давления кислорода в крови (гипоксемии).

За весь период наблюдения из 102 обследованных пациентов с функционально единственным желудочком сердца у 13 был диагностирован тромбоз на различных этапах гемодинамической коррекции врожденного порока. На I этапе тромбоз диагностирован у 3 (23,1%) пациентов, на II этапе – у 8 (61,5%) и на III этапе – у 2 (15,4%). У 89 детей в период проведения хирургической коррекции порока не отмечалось признаков тромбоза. Среди пациентов с тромботическими осложнениями у 3 был диагностирован тромбоз подключичной вены, у 2 – тромбоз верхней поллой вены, у 3 – бедренной вены, у 1 – подвздошной вены. Тромбоз модифицированного шунта Блелока–Тауссиг диагностирован после хирургической коррекции порока у 2 больных. Тромбоз легочной артерии произошел у 2 детей (рис. 1).

Мы провели оценку показателей функционального состояния системы гемостаза и гематологических параметров у пациентов с тромбозом ($n=8$)

и без такового ($n=40$). Показатели плазменного звена системы (МНО, АЧТВ, РФМК, фибриногена) были сопоставимы в рассматриваемых группах. Показатели антикоагулянтного звена гемостаза (активность антитромбина III и протеина С) также не различались (табл. 4). Количество эритроцитов, уровень гемоглобина и величина гематокрита были сопоставимы в рассматриваемых группах (табл. 5). На основании проведенных исследований мы сделали вывод, что у пациентов с тромбозом и без такового картина периферической крови соответствовала вторичной полицитемии на фоне уменьшения парциального давления кислорода в крови (гипоксемии). В нашей работе у пациентов с функционально единственным желудочком сердца с тромбозом ($n=8$) медиана SpO_2 в покое была статистически значимо снижена и равна 67,5% (60,0–78,2), у пациентов без тромбоза ($n=45$) – 78,0% (71,0–81,0; $p=0,030$).

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось однократно на этапах хирургического лечения у пациентов с функционально единственным желудочком сердца ($n=102$). С целью выявления генетических факторов риска развития тромботических осложнений был проведен анализ результатов молекулярно-генетического тестирования генов системы гемостаза в группах больных с тромбозом и без такового.

Полученные результаты показали (рис. 2), что носительство гетерозиготного генотипа 20210GA гена фактора II в группе пациентов с тромбозом

Таблица 4. Основные показатели системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца в группе с тромбозом и без него

Table 4. The main parameters of hemostatic system in patients with functional single ventricle in the group with and without thrombosis

| Показатель | Пациенты с ФЕЖС | | p |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | с тромбозом | без тромбоза | |
| МНО, усл. ед. | 1,09 (1,03–1,26) | 1,08 (1,00–1,16) | 0,199 |
| АЧТВ, с | 30,7 (28,1–36,1) | 32,2 (29,8–34,6) | 0,503 |
| РФМК, мг% | 3,5 (3,0–9,0) | 3,5(3,0–4,25) | 0,385 |
| Фибриноген, г/л | 2,6 (1,9–8,5) | 2,9 (2,5–3,3) | 0,693 |
| Антиромбин III, % | 95,9 (82,0–105,8) | 98,0 (81,3–106,2) | 0,586 |
| Протеин С, % | 75,0 (46,4–121,8) | 69,0 (61,9–80,1) | 0,855 |

Таблица 5. Гематологические показатели у пациентов с функционально единственным желудочком сердца в группе с тромбозом и без него

Table 5. Hematological parameters in patients with functional single ventricle in the group with and without thrombosis

| Показатель | Группа пациентов с ФЕЖС | | p |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------|-------|
| | с тромбозом | без тромбоза | |
| Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$ | 5,8 (5,2–6,4) | 5,9 (5,3–6,8) | 0,654 |
| Гемоглобин, г/л | 160,5 (152,2–171,7) | 165,0 (145,5–180,0) | 0,945 |
| Гематокрит, % | 48,0 (46,6–51,3) | 48,9 (45,9–53,2) | 0,888 |

встречалось значительно чаще, чем у больных без тромбоза (15,4% против 1,1%). Носительство этого нуклеотидного варианта увеличивало риск развития тромботических осложнений в 16 раз (отношение шансов – ОШ – 16,0; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,34–191,24; $p=0,028$). Кроме того, в группе пациентов с тромбозом статистически значимо ($p=0,017$) преобладал 10976GG генотип гена *FVII*. При расчете отношения шансов установлено, что носительство гомозиготного генотипа 10976GG гена фактора VII увеличивало риск развития тромботических осложнений в 12 раз (ОШ 12,51; 95% ДИ 0,71–217,9; $p=0,083$). При расчете отношения шансов у гетерозигот по нуклеотидному варианту 1691GA гена фактора V установлено, что носительство данного генотипа не влияло на риск тромбоза (ОШ 1,40; 95% ДИ 0,15–13,03; $p=0,767$). При анализе взаимосвязи генотипов системы гемостаза *FXIII* 163G>T, *FGB* 455G>A, *PAI-1* 675 4G/5G

в рассматриваемых группах пациентов мы установили, что носительство данных протромботических полиморфизмов не оказывало статистически значимого влияния на риск формирования тромбов.

Обсуждение

У пациентов с функционально единственным желудочком сердца в связи с особенностями венозного кровотока и изменениями реологических свойств крови одним из послеоперационных осложнений является тромбоз различной локализации [6]. В ряде исследований системы гемостаза у пациентов в периоде между выполнением двунаправленного cavoпультмонального соединения и тотального cavoпультмонального соединения описано снижение содержания VII фактора свертывания, протеинов C и S, что ведет к дисбалансу между про- и антикоагулянтной активностью факторов гемостаза [7, 8]. В нашем исследовании показатели плазменного звена

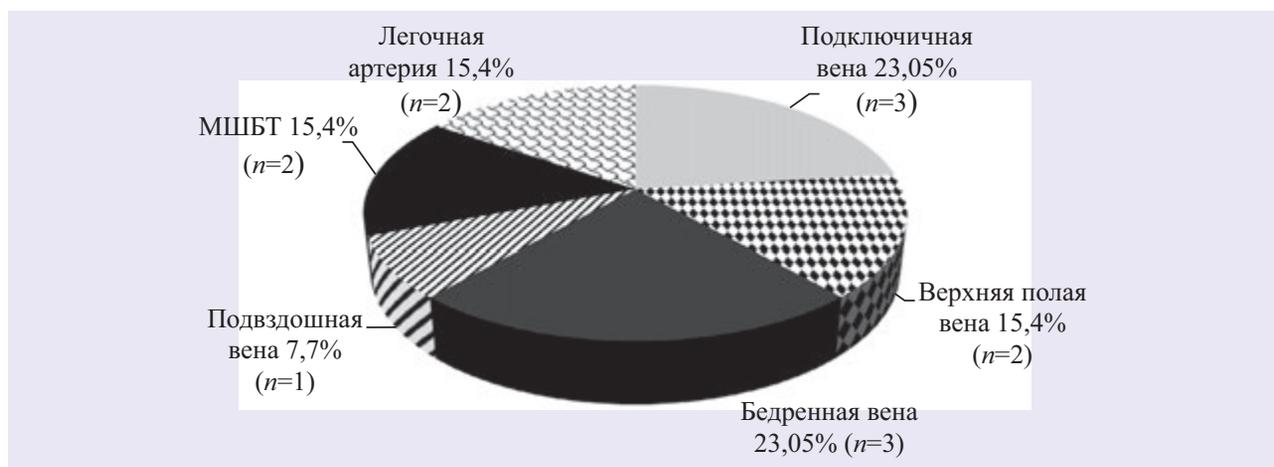


Рис. 1. Распределение пациентов ($n=13$) с функционально единственным желудочком сердца в зависимости от локализации тромбоза.

МШБТ – модифицированный шунт Блелока–Тауссиг.

Fig. 1. The distribution of patients with functional single ventricle depending on the localization of thrombosis.

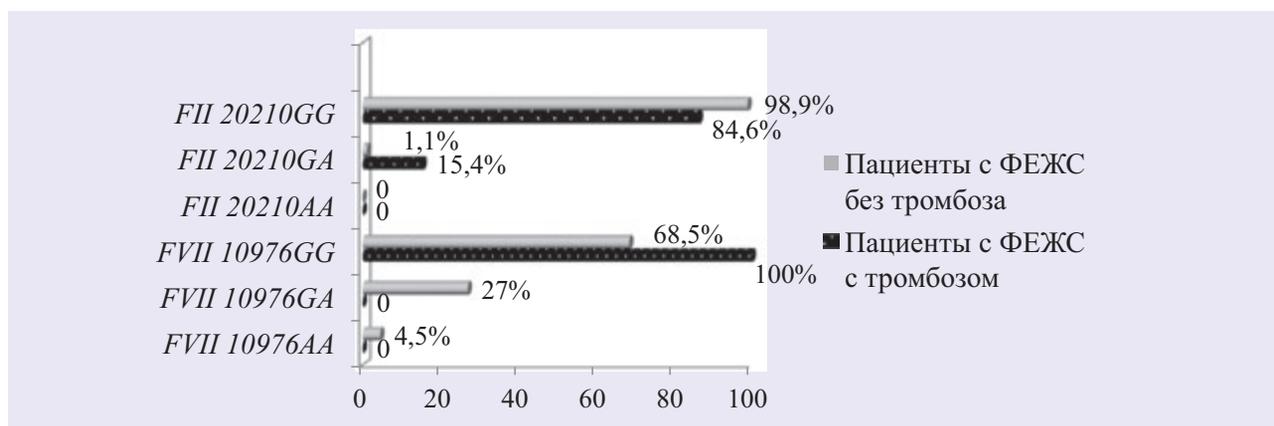


Рис. 2. Частота генотипов генов FII G20210A и FVII G10976A у пациентов с функционально единственным желудочком сердца с тромбозом и без тромбоза в анамнезе.

Fig. 2. The frequency of genotypes of genes FII G20210A and FVII G10976A in patients with functional single ventricle with thrombosis and without thrombosis in history.

системы гемостаза у больных детей в ходе гемодинамической коррекции врожденного порока в целом характеризовались сбалансированностью гемостатических реакций. Однако обращало внимание на снижение активности протеина С. В исследовании V. Chaloupecky и соавт. (2005) [9] показано, что почти у 50% пациентов после выполнения тотального кавопульмонального соединения отмечается снижение концентрации антитромбина III, протеина С и плазминогена. Снижение активности протеина С у наблюдавшихся больных мы связываем с нарушением функции печени, которое, как правило, возникает у этих пациентов в результате гемодинамической коррекции порока сердца. Возникающий дефицит протеина С служит фактором, увеличивающим риск развития тромбоза [10]. В ряде исследований системы гемостаза у больных с функционально единственным желудочком сердца выявлено снижение содержания протеина С, ведущее к дисбалансу между про- и антикоагулянтной активностью факторов гемостаза [11, 12].

В связи с многоэтапностью и сложностью хирургической коррекции врожденного порока сердца с функционально единственным желудочком у пациентов имеется риск развития тромботических осложнений как на любом из этапов хирургической коррекции, так и при проведении инвазивных диагностических процедур, сопровождающихся катетеризацией сосудов. По нашим данным, частота развития тромботических осложнений на разных этапах гемодинамической коррекции у детей с функционально единственным желудочком сердца составила 12,7%.

Анализ результатов молекулярно-генетического исследования показал, что носительство гетерозиготного генотипа 20210GA гена фактора II у пациентов с функционально единственным желудочком сердца увеличивало риск развития тромботических осложнений в 16 раз. Гомозиготный генотип 20210AA гена фактора II в исследуемых группах не встречался. Полученные нами результаты согласуются с заключениями других авторов по отсутствию гомозиготного генотипа AA гена фактора II среди детей с венозными тромбозами [2, 3, 11, 12].

По данным различных исследований, гетерозиготное носительство 20210GA варианта гена фактора II у детей с венозными тромбозами встречается в 2–9% случаев. Риск возникновения тромбоза у таких детей увеличен в 3 раза (ОШ 3,38; 95% ДИ 0,15–74,4) [13]. R. Laugesag и соавт. [14] показали, что риск развития церебральных венозных тромбозов повышен в 11,9 раза у детей – носителей гетерозиготного генотипа 20210GA гена фактора II (ОШ 11,9; 95% ДИ 2,1–67,2).

В нашей работе мы не получили результатов, свидетельствующих, что наличие гетерозиготного носительства фактора V (Лейден) связано с риском

тромбоза. Однако рядом авторов показана роль носительства лейденской мутации в возникновении тромбоза у детей [2, 3, 11].

В нашем исследовании у всех пациентов с функционально единственным желудочком сердца и тромбозом в анамнезе было выявлено гомозиготное состояние по нуклеотидному варианту 10976GG гена фактора VII ($p=0,017$). В исследовании О.А. Львовой и соавт. (2011) [15] в группе пациентов с ишемическим инсультом не наблюдалось носительства генотипа 10976AA гена фактора VII. В литературе представлены противоречивые данные о влиянии полиморфизмов этого гена на состояние системы гемостаза [16, 17]. По мнению М. Ogawa и соавт. (2004) [16], наличие варианта 10976AA гена фактора VII приводит к снижению экспрессии гена и предупреждает развитие тромбозов. При анализе полиморфных вариантов генов системы гемостаза *FXIII*, *FGB*, *PAI-1* у обследованных пациентов мы не установили их взаимосвязи с риском развития тромбоза.

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования мы предполагаем, что в реализации тромбоза на этапах хирургической коррекции врожденного порока сердца ключевую роль играет сочетание генетических факторов тромбогенного риска (гетерозиготного генотипа 20210GA гена фактора II, гомозиготного генотипа 10976GG гена фактора VII), состояние тромботической готовности (снижение содержания протеина С в плазме крови) и особенности гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

Заключение

Анализ результата молекулярно-генетического исследования показал, что носительство гетерозиготного генотипа 20210GA гена фактора II увеличивало риск развития тромботических осложнений у детей с функционально единственным желудочком сердца. У всех пациентов с тромбозом в анамнезе выявлено гомозиготное состояние по варианту 10976GG гена фактора VII ($p=0,017$). Полученные данные свидетельствуют о необходимости молекулярно-генетического анализа полиморфных вариантов генов системы гемостаза у больных с функционально единственным желудочком сердца для прогнозирования риска, своевременной профилактики и коррекции терапии тромботических осложнений на этапах хирургического лечения в комплексе с существующими алгоритмами диагностики и лечения врожденного порока сердца. Учитывая, что тромбозы в 61,5% случаев произошли у пациентов на этапе выполнения двунаправленного кавопульмонального соединения, молекулярно-генетические исследования для оценки тромбогенного риска следует проводить до выполнения гемодинамической коррекции врожденного порока сердца.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Van Brakel T., Schoof P., de Roo F., Nikkels P., Evens F., Haas F. High incidence of dacron conduit stenosis for extracardiac Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147(5): 1568–1572. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.07.013
2. Жданова Л.В., Патрушев Л.И., Долгих В.В. Полиморфизм генов, ответственных за тромбофилию и их влияние на развитие тромбозов в детском возрасте. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук 2013; 92(4): 115–118. [Zhdanova L.V., Patrushev L.I., Dolgikh V.V. Polymorphism of genes responsible for thrombophilia and their influence on the development of thrombosis in childhood. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk* (Bulletin of the East Siberian scientific center of the Siberian branch of the Russian Academy of medical Sciences) 2013; 92(4): 115–118. (in Russ)]
3. Yang J.Y., Chan A.K. Pediatric thrombophilia. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60(6): 1443–1462. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.09.004.
4. Alioglu B., Avci Z., Tokel K., Atac F., Ozbek N. Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19(4): 294–304. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3282fe73b1
5. Malbora B., Özbek N., Avci Z., Verdi H., Alioglu B., Varan B., Atac F. Role of Thrombophilic Mutations in Childhood Cardiac and Great Vessel Thrombosis. *J Pediatr Sci* 2014; 6(218): 1–9. DOI: 10.17334/jps.89654
6. Ganeshkrishnan K.T., Van Arsdell G.S., Dicke F.P., McCrindle B.W., Coles J.G. et al. Are bilateral superior vena cavae a risk factor for single ventricle palliation? *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 711–716. DOI: 10.1016/S0003-4975(00)01627-1
7. Coon P.D., Rychik J., Novello R.T., Gaynor J.W., Spray T.L. Thrombus formation after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(6): 1990–1994.
8. Jahangiri M., Kreutzer J., Zurakowski D., Bacha E., Jonas R.A. Evaluation of hemostatic and coagulation factor abnormalities in patients undergoing the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120(4): 778–782. DOI: 10.1067/mtc.2000.108903
9. Chaloupecky V., Svobodova I., Hadacova I., Tomek V., Hučín B., Tláskal T. et al. Coagulation profile and liver function in 102 patients after total cavopulmonary. *Heart* 2005; 91(1): 73–81. DOI: 10.1136/hrt.2003.026419
10. Konstantinov I.E., Puga F.J., Alexi-Meskishvili V.V. Thrombosis of intracardiac or extracardiac conduits after modified Fontan operation in patients with azygous continuation of the inferior vena cava. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1641–1644.
11. Белоусова Т.В., Анмут С.Я., Плюшкин В.А. Асептический церебральный венозный тромбоз у новорожденного с наследственной тромбофилией. Сибирское медицинское обозрение 2014; 87(3): 85–87. [Belousova T.V., Anmut S.Ya., Plyushkin V.A. Aseptic cerebral venous thrombosis in a newborn with hereditary thrombophilia. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2014; 87(3): 85–87. (in Russ)]
12. Жарков П.А., Ройтман Е.В., Свирин П.В., Ларина Л.Е., Вдовин В.В., Малицына Т.А. Влияние носительства протромботических полиморфизмов на риск развития венозного тромбоза у детей. Гематология и трансфузиология 2012; 57(4): 27–32. [Zharkov P.A., Roitman E.V., Svirin P.V. et al. Influence of prothrombotic polymorphisms on the risk of venous thrombosis in children. *Gematologiya i transfuziologiya* (Hematology and Transfusiology) 2012; 57(4): 27–32. (in Russ)]
13. Albisetti M., Moeller A., Waldvodell K., Bernet V. Congenital prothrombotic disorders in children with peripheral venous and arterial thromboses. *Acta Haematol* 2007; 117(3): 149–155. DOI: 10.1159/000097462
14. Laugesaar R., Kahre T., Kolk A., Uustalu Ü., Kool P., Talvik T. Factor V Leiden and prothrombin 20210G >A [corrected] mutation and paediatric ischaemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta Paediatr* 2010; 99(8): 1168–1174. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01784.x
15. Львова О.А., Ковтун О.П., Чегодаев Д.А. Генетически детерминированные нарушения гемокоагуляции как причина ишемических инсультов у детей. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова 2011; 12(2): 3–9. [L'vova O.A., Kovtun O.P., Chegodaev D.A. Genetically determined disorders of blood coagulation as a cause of ischemic strokes in children. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry) 2011; 12(2): 3–9. (in Russ)]
16. Ogawa M., Abe S., Biro S., Saigo M., Kihara T., Setoyama S. et al. R353Q Polymorphism, Activated Factor VII, and Risk of Premature Myocardial Infarction in Japanese Men. *Circulation* 2004; 68(6): 520–525. DOI: 10.1253/circj.68.520

Поступила: 29.01.19

Received on: 2019.01.29

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.