

**Название проекта: Разработка программ первичной и вторичной профилактики
тромботических осложнений у детей с системными заболеваниями соединительной ткани**

Проект соответствует тематике медицинской платформы «педиатрия».

Характер НИР: прикладное научное исследование

Актуальность исследования.

Ключевые словосочетания, характеризующие тематику проекта:

- системные заболевания соединительной ткани у детей;
- частота и характер тромботических осложнений;
- особенности гемостаза;
- факторы риска развития тромбоза (антифосфолипидные антитела; полиморфизмы генов свертывания крови и др.);
- персонифицированные протоколы первичной и вторичной антитромботической профилактики, основанные на фармакогенетических методах и анализе патогенетических механизмов развития тромбоза.

Тромботические осложнения в настоящее время являются одними из ведущих причин инвалидизации и смертности взрослого населения развитых стран. От тромбозов сосудов ежегодно в мире погибают почти 25 млн человек: от артериального тромбоза, наиболее тяжелыми проявлениями которого являются инфаркт миокарда и ишемический инсульт, погибает 18 млн человек, а от тромбоэмболии легочной артерии – 7 млн. Эти данные определяют первостепенное значение проблемы тромбоза для специалистов различных отраслей медицины.

Исследования последних лет доказали, что проблема диагностики, лечения и профилактики тромбоза актуальна и для педиатрической практики, поскольку различные тромботические осложнения не казуистически редко, как это представлялось ранее, наблюдаются у детей. Показано, что частота венозного тромбоза у детей составляет 0,7 - 1,4 случая на 100 000 детского населения в год. Частота инсультов у детей в возрасте от 1 до 18 лет колеблется в пределах 1,29 – 13,0 на 100 000 детского населения в год, а у новорожденных достигает 25,0 на 100 000 в год, при этом в половине случаев инсульт имеет ишемическую природу.

Тромботические осложнения встречаются у детей любого возраста, однако наиболее высокий риск их развития отмечен у детей раннего возраста, достигая у новорожденных частоты в 2,4 случая на 1000 детей, госпитализированных в течение года в стационар, а также у подростков.

Увеличение частоты выявления тромботических осложнений у детей в последние годы обусловлено несколькими факторами: формированием большей настороженности у педиатров, внедрением в широкую клиническую практику чувствительных ультразвуковых и

нейромагнитных методов обследования, а также выживанием детей с ранее летальными заболеваниями, предрасполагающими к развитию тромбоза.

Актуальность совершенствования диагностики, лечения и профилактики тромбоза у детей, определяется не только его распространенностью, но и тяжестью последствий. Так, например, уже в детском возрасте в среднем около 30% пациентов, перенесших тромбоз почечных вен в неонатальном периоде, страдает от злокачественной артериальной гипертензии, примерно у 30% пациентов развивается ХПН, из них треть нуждается в трансплантации почек.

Судя по данным литературы, частота летального исхода при инсультах у детей достигает в отдельных наблюдениях 20 - 30%, что зависит от локализации и распространенности очагов поражения головного мозга, а также причин его вызвавших. Более, чем у половины выживших после инсульта детей, на протяжении всей последующей жизни наблюдаются когнитивные или двигательные расстройства, у некоторых - рецидивирующий эписиндром. Частота повторного инсульта колеблется в пределах от 8% у детей с не идентифицированными предрасполагающими к его развитию факторами, до 42% у детей с установленными множественными факторами риска.

Патогенетические механизмы развития артериального и венозного тромбоза различны, что следует учитывать при определении тактики его лечения и профилактики. В генезе артериального тромбоза ведущими являются поражение и дисфункция сосудистой стенки, а также активация тромбоцитов. Изменение структуры сосудистой стенки вследствие различных заболеваний лишает эндотелий тромборезистентных свойств, нарушает кровоток и сдвиговые напряжения в результате стенозирования и вазоконстрикции. Развитие венозного тромбоза главным образом обусловлено системной гиперкоагуляцией (активацией свертывания крови с нарушением ингибирования), а также замедлением и нарушением кровотока.

Факторы, предрасполагающие к развитию тромбоза, многообразны и подразделяются на генетически обусловленные и приобретенные. Среди механизмов развития артериального тромбоза особое значение имеют гипергомоцистеинемия и повышенная функциональная активность тромбоцитов при наличии полиморфизмов генов рецепторного аппарата. Гипергомоцистеинемия, характеризующаяся повышенными уровнями в сыворотке крови серусодержащей аминокислоты гомоцистеина, может быть обусловлена различными факторами, в том числе генетически детерминированными (мутации в гене ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы или цистатион-β-синтетазы).

Достаточно распространенной причиной тромбофилии является резистентность к активированному протеину С – APC-резистентность, в основе которой в 90% случаев лежит мутация гена фактора V с нарушением сайта связывания APC с фактором Va и повышением активности последнего в кровотоке. Тяжелые последствия возникают при семейном дефиците естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеина C и протеина S. Реже у больных выявляют мутацию G20210A в гене протромбина.

Тромбофилию могут определять и другие генетически детерминированные нарушения гемостаза: высокие уровни ингибитора активатора плазминогена-1, дефицит плазминогена, дефицит антитромбина III, повышенная концентрация липопротеина (a) и другие.

Среди приобретенных факторов, определяющих высокий риск развития тромбоза у детей, одним из весьма существенных является наличие в сыворотке крови антител к мембранным фосфолипидам и связанным с ними гликопротеинам (антифосфолипидных антител - аФЛ). Тромботические осложнения, обусловленные патогенетическим воздействием аФЛ, рассматривают в рамках антифосфолипидного синдрома, который нередко возникает на фоне различных заболеваний, наиболее часто - ревматических. В клинической практике для диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС) наиболее распространены методы выявления антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину I (анти- β_2 ГП I) и гетерогенной группы антител, обозначаемых как волчаночный антикоагулянт (ВА).

Дополнительными факторами риска развития тромбоза у детей, как и у взрослых, являются: ожирение, артериальная гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, гиподинамия и др. В соответствии с нашими наблюдениями детей с системными заболеваниями соединительной ткани частота развития тромбоза у девочек повышается по мере их роста и полового развития.

Оценка значения различных факторов в развитии тромбоза у детей показала, что чаще имеет место их сочетание, т.е. тромбоз является мультифакториальным расстройством.

Несмотря на расширение возможностей по уточнению причин развития тромботических осложнений у детей, все же достаточно часто они остаются нераспознанными.

Диагностика тромбоза у детей представляет собой сложную задачу, ввиду того, что в трети и даже половине случаев при развитии тромботических осложнений явные клинические проявления отсутствуют. Установлено, например, что клинические проявления инсульта неспецифичны и существенно варьируют у детей разного возраста. Чаще клиника инсульта у детей характеризуется головной болью, нарушениями сознания, судорогами, расстройствами зрения, дисfazией, нередко фебрильной лихорадкой. При развитии инсульта у ребенка очаговая симптоматика может отсутствовать; возможно, его бессимптомное течение.

В связи с изложенным выше, следует подчеркнуть, что при наличии тромбоцитоза и предположения о развитии тромботических осложнений диагностический поиск должен предусматривать проведение комплексного инструментального обследования с использованием в первую очередь не инвазивных методов: УЗИ, дуплексной сонографии, ангиографии (венографии), компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

При подтверждении факта тромбоза необходимо провести анализ факторов риска его развития:

- установить триггерные факторы;
- произвести лабораторные исследования (в том числе коагулограмму, выявление аКЛ, ВА, анти- β_2 ГП I, реакцию Вассермана и др. для исключения АФС);

- выявить фоновое заболевание, если оно не очевидно;
- провести анализ наследственности и при необходимости генетические исследования.

При анализе факторов риска развития тромбоза у детей следует учитывать их существенное отличие от таковых у взрослых. Например, этиология ишемического инсульта у детей в отличие от взрослых в первую очередь включает врожденные и приобретенные заболевания сердца, а также неатеросклеротические васкулопатии, инфекции и гематологические нарушения.

Спектр заболеваний, при которых возможно развитие тромботических осложнений у детей, очень широк. Тромботические осложнения у детей нередко возникают после инвазивных процедур, на фоне больших оперативных вмешательств и в послеоперационном периоде. Факторами риска развития тромбоза и эмболии являются искусственная вентиляция легких, продолжительное парентеральное питание, длительная иммобилизация и постельный режим, сопровождающиеся нарушением кровообращения. Потенциально тромбогенными являются такие острые состояния, как гипернатриемическая дегидратация, диабетический кетоацидоз, ожоги.

Как артериальный, так и венозный тромбоз у детей может быть спровоцирован травмой, индуцирован приемом лекарств-прокоагулянтов (эстроген-содержащих, аспарагиназы, глюкокортикоидов в больших дозах, тиазидов, каптоприла, антифибринолитических средств и др.), а также быстрой отменой антикоагулянтов. Большое значение в детской популяции в качестве патологии, предрасполагающей к развитию тромботических и тромбоэмболических осложнений, имеют сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания кишечника, нефротический синдром, злокачественные новообразования, инфекционные заболевания и гематологические расстройства

Среди хронических заболеваний высокая частота развития тромботических осложнений характерна для *системных заболеваний соединительной ткани* - системной красной волчанки, ювенильного дерматомиозита, системной склеродермии и др., характеризующихся генерализованным поражением сосудов микроциркуляторного русла. К настоящему времени изменилась структура причин летальности при этой патологии. Благодаря появлению новых иммуносупрессивных препаратов уменьшилась доля острых, в том числе кризовых ситуаций, обусловленных высокой иммунологической активностью, и возросла частота летальных исходов, обусловленных ХПН, а также тромботическими осложнениями. При менее тяжелом исходе тромбоз сосудов внутренних органов приводит к снижению функциональных возможностей пораженного органа, снижает качество жизни и возможности социальной адаптации пациентов,

Развитие тромботических осложнений при системных заболеваниях соединительной ткани этой патологии, в первую очередь связано с наличием аФЛ, частота выявления которых при СКВ, например, превышает 60%. Частота тромбоза преимущественно мелких сосудов, у детей с СКВ аналогична таковой у взрослых и составляет более 35 %. При этом установлено, что риск возникновения тромбоза выше при сочетании высокого титра аФЛ с другими нарушениями свертывания: дефицитом антикоагулянтных белков (антитромбина III, протеинов C и S),

мутациями генов факторов свертывания крови, ГГЦ и др. Таким образом, тромбоэмболизм у детей следует рассматривать в качестве мультифакториального синдрома. Изложенное выше, определяет необходимость расширения спектра методов обследования больных и выделения по его результатам группы пациентов высокого риска по возможному развитию тромботических осложнений, нуждающихся в активной антитромботической профилактике, интенсивность и продолжительность которой определяются индивидуальными особенностями пациентов и, вероятно, в ряде случаев могут иметь пожизненный характер.

В лечении и профилактике тромбоза у детей в настоящее время используются те же основные группы препаратов, что и взрослых: прямые (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины) и непрямые (варфарин) антикоагулянты, антиагреганты (низкие дозы аспирина, клопидогрел). Однако приходится констатировать, что рекомендации по профилактике и лечению тромбоза у детей основаны на протоколах, составленных для взрослых, и результатах неконтролируемых исследований, не получивших достоверной оценки в рандомизированных исследованиях, поэтому требуют дальнейшего совершенствования.

Цель проекта: разработать персонифицированные программы первичной и вторичной антитромботической профилактики для детей с системными заболеваниями соединительной ткани

Проект предусматривает проведение следующих этапов:

1. Исследование тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и выявление его нарушений у детей с системной красной волчанкой, ювенильным дерматомиозитом и ювенильной склеродермией (проведение скрининговых тестов, определение уровня в плазме антигена и активности фактора фон Виллебранда, Д-димера, уровня и активности тканевого активатора плазминогена и его ингибитора, тромбомодулина, уровня и активности в плазме протеина С);
2. Установление вида тромбофилии при ее выявлении у пациента (определение антифосфолипидных антител, исследование полиморфизма генов свертывания крови, определение гомоцистеина в крови);
3. Анализ значения дополнительных факторов, предрасполагающих к возникновению тромботических осложнений (статистический анализ, определение относительных рисков);
4. Разработка алгоритма выявления пациентов высокого риска по развитию тромботических осложнений, нуждающихся в длительной первичной или вторичной антитромботической профилактике;
5. Фармакогенетическое обследование пациентов, нуждающихся в антитромботической профилактике (изучение генов цитохрома P450 CYP2C9 и VCOR);

6. Разработка и оценка эффективности индивидуализированных схем первичной и вторичной антитромботической профилактики.

Результаты работы предполагают:

- создание алгоритмов диагностики различных форм приобретенной и наследственной тромбофилии у детей;
- разработку методов оценки риска развития тромботических осложнений у детей с системными заболеваниями соединительной ткани;
- разработку индивидуализированных протоколов первичной и вторичной антитромботической профилактики.

Научный коллектив.

Проект реализуется под руководством доктора мед. наук, Подчерняевой Надежды Степановны, профессора Кафедры детских болезней, зав. НИО проблем педиатрии НИЦ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

Состав коллектива:

Шпитонкова Ольга Викторовна, канд.мед.наук, доцент Кафедры детских болезней, зав. детским ревматологическим отделением УДКБ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова;

Костина Юлия Олеговна, канд.мед.наук, ассистент Кафедры детских болезней, врач-ревматолог детского ревматологического отделения УДКБ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова;

Ботнева Анастасия Викторовна, клинический ординатор Кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

Финансовая модель.

Тромбоз у детей с системными заболеваниями соединительной ткани следует отнести к числу не эксклюзивных и тяжелых осложнений. Дети имеют больше шансов выжить после эпизода артериального или венозного тромбоза, чем взрослые, и поскольку ожидаемая продолжительность их жизни составляет еще несколько десятилетий, задача врачей предупредить рецидивы тромбоза, снизить риск инвалидизации, обеспечить достаточно высокое качество жизни пациентов и возможность социальной адаптации.

Наблюдение за пациентами с системными заболеваниями в специализированном отделении УДКБ на протяжении более, чем 50 лет, показало, что при оказании им квалифицированной медицинской помощи и диспансерного наблюдения дети с этой патологией обучаются в школе, не требуют специализированного ухода, что позволяет матерям участвовать в трудовом процессе, получают среднее и высшее профессиональное образование, трудоспособны, создают семьи и имеют здоровых детей, достигают зрелого и даже пожилого возраста.

Совершенствование антитромботической профилактики позволит предупредить развитие тяжелых тромботических осложнений, повысить качество жизни детей с системными заболеваниями и, следовательно, будет иметь социальный и экономический эффекты.

Конкурентные преимущества проекта.

Проект предполагает проведение комплексного динамического исследования большого контингента пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, что позволит получить достоверные результаты. Работа будет выполняться в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М.Сеченова на базе специализированного детского ревматологического отделения, существующего с 1961 г., сотрудники которого располагают уникальным многолетним опытом наблюдения за пациентами с системными заболеваниями соединительной ткани. Исследования будут осуществляться высококвалифицированными медицинскими кадрами на современном медицинском оборудовании, с использованием высокотехнологичных методов.

Результаты исследования будут представлены в виде программы, включающей разработанные авторами алгоритмы диагностики и протоколы лечения и профилактики тромботических осложнений у детей системными заболеваниями соединительной ткани.

Результаты исследования будут представлены в руководствах для врачей, клинических рекомендациях, методических рекомендациях и учебных пособиях, статьях и др., что позволит внедрить их в широкую практику.

Предполагается использование результатов работы в учебном процессе на додипломном и последипломном этапах.

Инновационность.

Проект имеет приоритетный характер и не дублирует отечественные или зарубежные проекты.

Результаты работы будут иметь научную ценность, поскольку аналогичные работы по комплексному исследованию нарушений гемостаза, определению факторов риска развития тромботических осложнений и разработке методов их предупреждения и коррекции у детей с системными заболеваниями соединительной ткани в Российской Федерации нам не встретились.

Результаты исследования будут иметь практическую ценность, поскольку касаются одного из актуальных вопросов современной детской ревматологии, решение которого позволит существенно повысить качество специализированной медицинской помощи. С учетом возрастающей частоты тромботических осложнений у детей, отмеченной специалистами разных стран, и их тяжелых последствий вопросы профилактики и терапии этой патологии имеют большое значение.

Сферы возможного применения – педиатрия, детская ревматология

Информация о профильных публикациях, грантах и соисполнителях.

1. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка / В кн. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание /под ред. Академика РАН и РАМН А.А.Баранова. – М.:ГЭОТАР-Медиа,2013. – с.232-249/
2. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка. Антифосфолипидный синдром / В кн. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии/под ред. М.А.Школьниковой и Е.А.Алексеевой. – М.: 2011. – с. 276-503
3. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка / В кн. Руководство по детской ревматологии /под ред. Н.А.Геппе, Н.С.Подчерняевой, Г.А.Лыскиной. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011. – с. 326-393.
4. Шпитонкова О.В., Подчерняева Н.С. Антифосфолипидный синдром / В кн. Руководство по детской ревматологии /под ред. Н.А.Геппе, Н.С.Подчерняевой, Г.А.Лыскиной. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011. – с. 463-480.
5. Подчерняева Н.С. Системные поражения соединительной ткани (Системная красная волчанка. Антифосфолипидный синдром) (Клинические рекомендации) Детская ревматология /под. Ред. А.А.Баранова, Е.И. Алексеевой. – М.: Союз педиатров России, 2011. – с. 75-113. – (Серия «Клинические рекомендации для педиатров»)
6. Осминина М.К., Геппе Н.А., Лыскина Г.А., Подчерняева Н.С. Ювенильная склеродермия (Учебное пособие) Москва, «Адамант», 2011. – 74с.
7. Podchernyaeva N.S. Systemic lupus erythematosus. Antiphospholipid syndrome / In Paediatric Rheumatology Atlas/ Editors: A.A. Baranov, E.I. Alekseeva, G. Gaedicke. – Moscow: Reed Elsevier, 2010. - 126-145; 146-153.
8. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка. Системная склеродермия / В кн. Практическое руководство по детским болезням / Кардиология и ревматология детского возраста / Под редакцией Г.А.Самсыгиной и М.Ю. Щербаковой, М.: ИД «Медпрактика-М», 2009, с. 751-780, 797-812.
9. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка / В кн. Педиатрия: Национальное руководство: в 2 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.1. - С. 562-587
10. Вашакмадзе Н.Д. Подчерняева Н.С. Роль гипергомоцистеинемии при системных заболеваниях соединительной ткани у детей // Врач- аспирант (Научно-практический журнал), Москва. – 2006. – № 4 (13). - с. 292–300.
11. Подчерняева Н.С. Проблема тромбоза у детей // Врач. – 2006. - № 5. – с. 26-31
12. Подчерняева Н.С., Меграбян М.Ф., Вашакмадзе Н.Д., Нестерова С.Г. Принципы антитромботической терапии у детей // Лечащий врач. – 2006. - № 7. – с. 52-56.
13. Подчерняева Н.С., Вашакмадзе Н.Д., Меграбян М.Ф. // Факторы риска развития тромботических осложнений при системной красной волчанке и дерматомиозите (Статья) Российский педиатрический журнал. – 2006. - №5. – с. 30-34.
14. Солнцева О.А., Подчерняева Н.С., Рабиева Г.М., Серова А.Г. и др. Клиническое значение антифосфолипидных антител и генетических мутаций в системе гемостаза у детей с системной красной волчанкой и ювенильным дерматомиозитом // Российский педиатрический журнал. – 2006. - № 5. – с.26-29.