

УДК 616-018.2-053.2:616.153.478.6

DOI 10.31684/25418475-2022-4-5

## ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА КРОВИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово (КемГМУ)

650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а

<sup>2</sup>Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)

656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40

Ровда Ю.И.<sup>1</sup>, Дорохов Н.А.<sup>2</sup>, Скударнов Е.В.<sup>2</sup>, Строзенко Л.А.<sup>2</sup>, Малюга О.М.<sup>2</sup>,  
Зенченко О.А.<sup>2</sup>, Пономарёв В.С.<sup>2</sup>, Голых Л.С.<sup>2</sup>

### Резюме

**Введение.** Повышение уровня гомоцистеина крови имеет повреждающее влияние на эндотелий. В свою очередь состояние эндотелия, структура сосуда зависит от стромальной составляющей, которая подвержена генетически детерминированным нарушениям в структуре коллагена в составе синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Жалобы на кровоточивость у детей довольно часто сопровождают синдром НДСТ. Нами была поставлена задача проанализировать уровень гомоцистеина и возможное его влияние на гемостаз у детей с НДСТ.

**Цель исследования:** определить изменение уровня гомоцистеина крови у детей с НДСТ.

**Материалы и методы.** Нами обследовано 210 детей, обратившихся к гематологу на приём. Пациенты были разделены на следующие группы: группа (I) – 58 детей с диагностированной при первичном обследовании НДСТ; вторая группа (II) – 152 ребенка без выявленных при обследовании клинических признаков НДСТ (группа контроля). Исследовали уровень гомоцистеина крови.

**Результаты.** Повышение уровня гомоцистеина в крови у детей отмечено в 46% в обеих группах, с сильной прямой зависимостью концентрации гомоцистеина крови с уровнем активности фактора фон Виллебранда (vWF) у детей с НДСТ.

**Заключение.** Была обнаружена гипергомоцистеинемия (ГГЦ) у половины обследованных, при этом у детей с НДСТ гипергомоцистеинемия (ГГЦ) имела сильную, прямую взаимосвязь с уровнем активности vWF. Таким образом, ГГЦ ввиду своего влияния на эндотелий сосудов, должна быть дополнительно исследована и учтена при ведении больного, особенно с синдромом НДСТ.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, дети, гомоцистеин.

## CHANGES IN THE LEVEL OF BLOOD HOMOCYSTEIN ON THE BACKGROUND OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo (KemSMU)

650056, Kemerovo, Voroshilova str. 22a

<sup>2</sup>Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)

656038, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave. 40

Rovda Yu.I.<sup>1</sup>, Dorokhov N.A.<sup>2</sup>, Skudarnov E.V.<sup>2</sup>, Strozenko L.A.<sup>2</sup>, Malyuga O.M.<sup>2</sup>, Zenchenko O.A.<sup>2</sup>,  
Ponomarev V.S.<sup>2</sup>, Golyh L.S.<sup>2</sup>

### Abstract

**Introduction.** An increase in the level of blood homocystein has a damaging effect on the endothelium. In turn, the state of the endothelium, the structure of the vessel depends on the stromal component, which is subject to genetically determined disorders in the structure of collagen as part of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). Complaints of bleeding in children often accompany UCTD syndrome. We set the task of analyzing the level of homocystein and its possible effect on hemostasis in children with UCTD.

**The purpose of the study:** to determine the change in the level of blood homocysteine in children with UCTD.

**Materials and methods.** We examined 210 children who applied to a hematologist for an appointment. Further, we divided the patients into the following groups: group (I) - 58 children diagnosed during the initial examination of UCTD; the second group (II) - 152 children without clinical signs of UCTD identified during the examination (control group). The level of homocysteine in the blood was studied.

**Results.** An increase in the level of homocysteine in the blood in children was noted in 46% in both groups, with a strong direct relationship between the concentration of homocysteine in the blood and the level of von Willebrand factor (vWF) activity in children with UCTD.

**Conclusion.** Hyperhomocysteinemia (HHC) was found in half of the examined, while in children with UCTD,

*hyperhomocysteinemia (HHC) had a strong, direct relationship with the level of vWF activity. Thus, HHC due to its effect on the vascular endothelium, should be further investigated and considered in the management of a patient, particularly with UCTD syndrome.*

**Keywords:** undifferentiated connective tissue dysplasia, children, homocysteine

### Введение

На сегодняшний день учёными принято выделять дифференцированную и недифференцированную формы дисплазии соединительной ткани. Определено, что недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) характеризуется набором фенотипических проявлений, не характерных ни для одной из дифференцированных форм [1–4].

На современном этапе авторами продолжается изучение влияния НДСТ на проявление большого количества заболеваний [5, 6, 7, 9], в том числе на артериальную гипертензию, развитие опухолевого процесса. В то же время работы, характеризующие нарушения в метаболизме гомоцистеина у детей с НДСТ, являются единичными. Многие авторы в научных трудах уделяют большое внимание ДСТ и НДСТ, это связано также с высокой частотой встречаемости отдельных проявлений дисплазии, комбинаций её признаков в популяции [11, 12]. Нами проанализированы исследования, отражающие изменения концентрации гомоцистеина крови у детей с различными типами геморрагического синдрома [13, 14], который также может расцениваться как критерий НДСТ, в том числе при нарушениях агрегационных функций тромбоцитов. Однако уровень гомоцистеина у детей с НДСТ на сегодняшний день изучен, по нашему мнению, не достаточно [15, 16].

Цель исследования: определить уровень гомоцистеина крови у детей на фоне НДСТ.

### Материалы и методы

На базе детского консультативно-диагностического центра (Барнаул) проведено обследование 210 детей в возрасте от 1 до 17 лет.

Критерии включения: отсутствие заболеваний и приёма лекарственных средств, влияющих на концентрацию гомоцистеина крови; возраст от 1 до 17 лет; информированное добровольное согласие официальных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст 18 лет и более; наличие состояний, влияющих на уровень гомоцистеина; отказ официальных представителей ребенка от участия в исследовании.

Детям проводили осмотр, сбор жалоб, анамнеза, оценивали внешние и висцеральные признаки НДСТ [17]. Также в обследование включали клинический анализ крови, проводилось исследование системы коагуляционного и тромбоцитарного (агрегацию тромбоцитов с адреналином, коллагеном, АДФ, ристомидином)

звеньев гемостаза. Измеряли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) [18]; активность фактора Виллебранда (vWF); определяли уровень гомоцистеина крови.

Статистическую обработку данных проводили при помощи прикладных программ Statistica 6.1. Анализ полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с вычислением стандартной ошибки среднего ( $m$ ), средних величин ( $M$ ), межквартильного интервала [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ], медианы ( $Me$ ), показателя статистически значимых различий при сравнении между группами ( $p$ ). Значимость различий показателей, при нормальном распределении, анализировали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Для анализа полуколичественных показателей использовали двусторонний критерий Фишера. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для выявления корреляционных связей рассчитывали коэффициент корреляции ( $r$ ).

### Результаты

Характеристика детей по возрасту и полу представлена на рисунке 1.

Среди обследованных нами детей в возрасте 1-3 лет и в возрастной подгруппе 4-6 лет значимо мальчики преобладали. По данным рисунка 1 возрастная подгруппа пациентов от 7-17 лет по полу статистически значимых различий не имела. Установлено, что возрастная группа детей от 7-17 лет была статистически значимо более многочисленна.

Таким образом, в среднем возраст детей в нашем исследовании составил  $9,12 \pm 4,84$  года, средний возраст мальчиков –  $8,71 \pm 5,04$  лет, средний возраст девочек –  $9,63 \pm 4,54$  года.

Установлено, что на приём к гематологу наиболее часто обращались дети в возрасте 7-17 лет.

При анализе структуры жалоб, обратившихся к гематологу детей, выявлено, что максимальное количество обращений на приём к гематологу чаще связано с геморрагическим синдромом - 90%, гиперпластическим синдромом (лимфаденопатия, спленомегалия) - 7% и другими - 3%.

Таким образом, нами установлено, что в структуре жалоб, обратившихся к гематологу пациентов, чаще других встречался геморрагический синдром, среди которого отмечены носовые кровотечения - 41%, дисменорея - 6%, экхимозы - 30%.

Далее по результатам обследования нами проведен анализ наличия фенотипических проявлений НДСТ у всех обследованных детей. Использовались рекомендации, учитывающие данные внешних, а также висцеральных фенотипических признаков НДСТ, которые регистрировались в баллах. Значимой суммой баллов для диагностики у ребёнка НДСТ по внешним признакам считалось – 12; по висцеральным признакам вовлечение трёх и более разных си-

стем органов регистрировалось в баллах, где сумма более 20 баллов считалась диагностически значимой для НДСТ [18]. По результатам обследования, в зависимости от диагностированного синдрома НДСТ сформировано 2 группы: первая группа (I) составила 58 детей с клинически установленной НДСТ; вторая группа (группа II-контрольная) – 152 ребенка без клинически подтвержденной НДСТ.

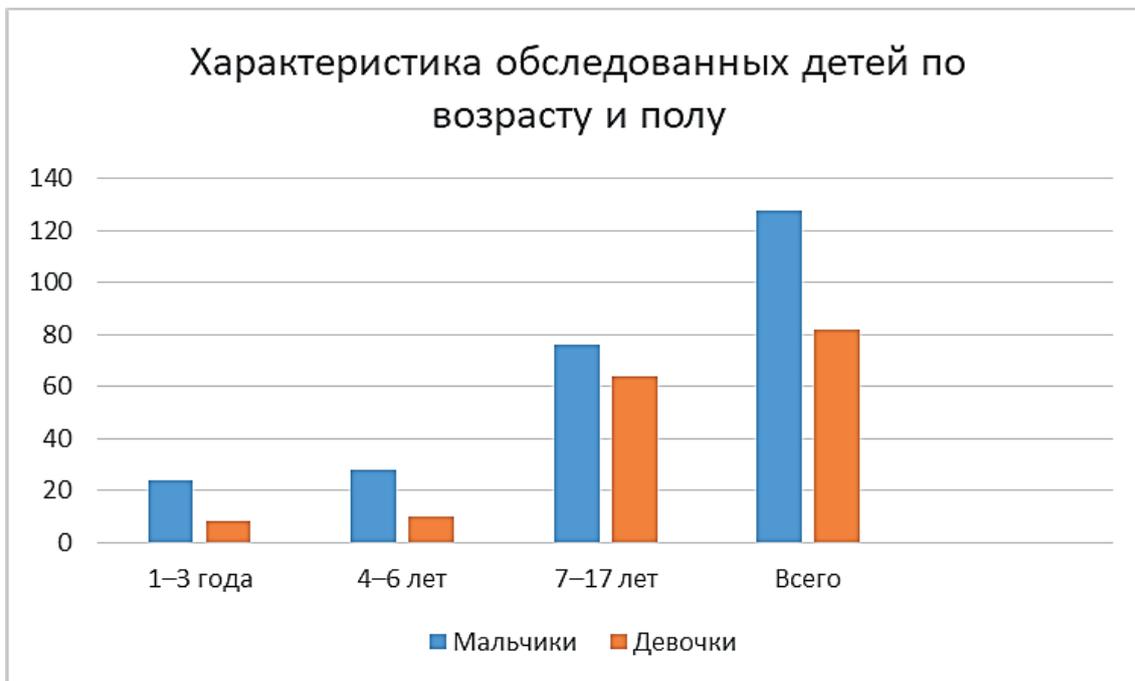


Рисунок 1. Характеристика обследованных детей по возрасту и полу

В структуре признаков НДСТ часто встречались: нестабильность шейного отдела позвоночника, патологическая извитость сосудов, малые

аномалии сердца. Результаты анализа групп по возрастному и половому составу представлены на рисунках 2 и 3.

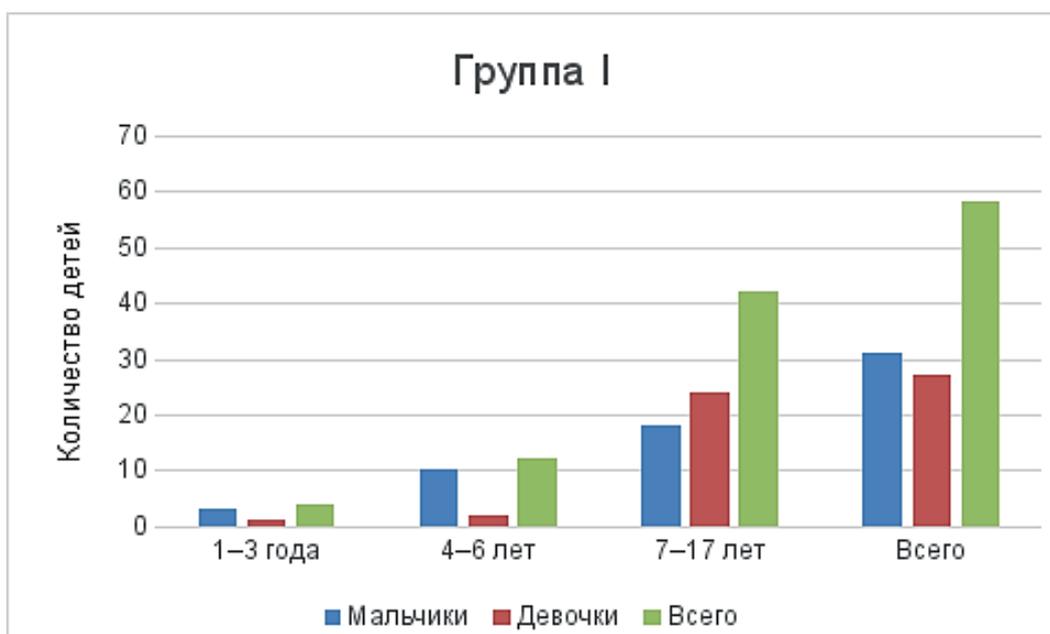


Рисунок 2. Характеристика обследованных I группы по возрасту и полу

Установлено, что наиболее часто в первой группе, в подгруппе в возрасте от 4 до 6 лет преобладали мальчики. Также, отмеченные в группе детей с НДСТ (группа I) жалобы преимущественно на кровоточивость, статистически

достоверных различий по половому признаку не имели, это может указывать на уравнивание проявлений кровоточивости у девочек и у мальчиков с НДСТ.

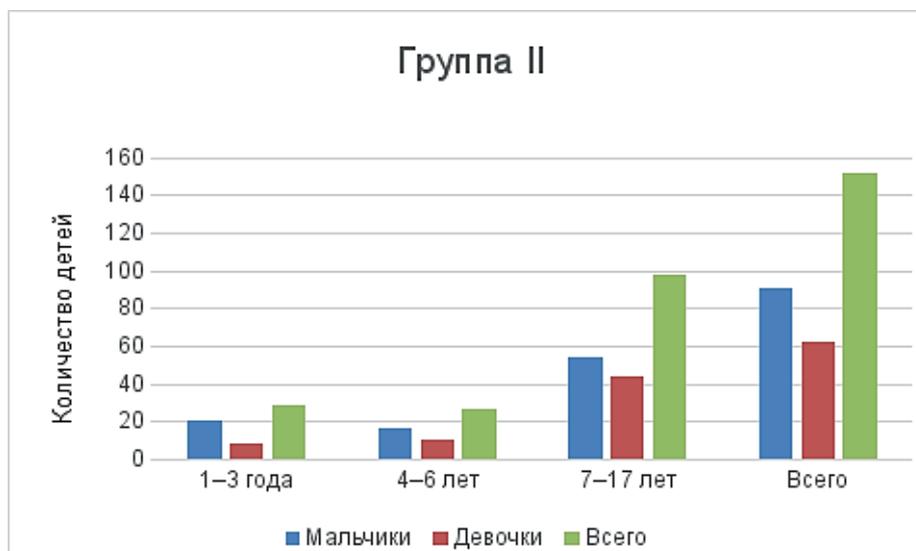


Рисунок 3. Характеристика обследованных II группы по возрасту и полу

Установлено, что среди обследованных детей преобладали пациенты в возрасте 7-17 лет. В контрольной группе статистически значимо преобладали мальчики.

Структура геморрагического синдрома представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура клинических проявлений кровоточивости у обследованных пациентов

Группа	Группа I (n = 52)	Группа II (n = 158)
Экхимозы, петехии n (%)	41 (78,87)	69 (43,66) #
Носовые кровотечения, n (%)	12 (23,06)	27 (17,08) #
Носовые кровотечения с двух сторон, n (%)	36 (69,22)	65 (41,13) #
Дисменорея n (%)*	17 (32,68) #	11 (6,95)

Примечание: #  $p < 0,05$  – различия статистически значимы между I и II группами; \* данный признак проанализирован у девочек в возрасте от 12 лет.

При анализе данных таблицы выявлено, что кровоточивость у детей с НДСТ отмечена в большей степени, чем у контрольной группы детей.

При анализе показателей системы гемостаза у детей обследованных групп были получены следующие данные (табл. 2).

Таблица 2

Показатели гемостаза у обследованных групп

Группа	Группа I (n = 52)	Группа II (n = 158)
Гипокоагуляция по АЧТВ, n (%)	16 (30,71)*	21 (13,40)
Снижение активности vWF, n (%)	32 (61,40)	109 (68,80)
Снижение агрегации тромбоцитов, n (%)	42 (80,66)*	98 (62,01)

Примечание: \* $p < 0,05$  – различия статистически значимы между исследуемыми группами; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; vWF – фактор фон Виллебранда.

При сравнении показателей гемостаза у детей первой группы гипокоагуляция по АЧТВ отмечена в 30,71% случаев, снижение агрегационной функции тромбоцитов – в 80,66%. Изменение активности vWF регистрировалось более, чем в 60% исследуемых всех групп и статистически значимых различий не имело. Таким образом, снижение коагуляционной активности по АЧТВ и снижение агрегационных функций тромбоцитов выявлены в большей степени у де-

тей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Согласно проведенному исследованию агрегационной функции тромбоцитов с различными индукторами (табл. 3) у всех групп пациентов, нарушение тромбоцитарной агрегации выявлены с такими индукторами как адреналин, коллаген, АДФ и, в меньшей степени, ристомидин. Установлено, что достоверно чаще снижение агрегации тромбоцитов регистрировалось у группы пациентов с НДСТ.

Таблица 3

Агрегация тромбоцитов у обследованных групп

Группа	Группа I (n = 52)	Группа II (n = 158)
Снижение агрегации с адреналином, n (%)	45 (86,51)*	103 (65,21)
Снижение агрегации с АДФ, n (%)	44 (84,62)*	103 (65,21)
Снижение агрегации с коллагеном, n (%)	41 (78,83)	123 (77,83)
Снижение агрегации с ристомидином, n (%)	14 (26,91)	40 (25,32)

Примечание: \*p < 0,05 – различия статистически значимы между группами

При исследовании уровня гомоцистеина крови и изменений со стороны показателей гемостаза, нами был проведен анализ корреляционных связей. Показательные данные были

получены между активностью vWF и уровнем гомоцистеина крови. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Изменение уровня гомоцистеина крови и активности vWF у обследованных групп

Группа	Группа I (n = 52) Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	Группа II (n = 158) Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	p
Изменение уровня гомоцистеина, n (%)	24 (46,21) 10 [7,4–12,7]	73 (46,21) 8 [7,8–9,8]	> 0,05
Изменение активности фактора фон Виллебранда, n (%)	32 (61,53) 68 [61–74]	109 (68,92) 66 [60–71]	> 0,05
r*	0,56	0,11	

Примечание: p – значимость различий между группами; \* - коэффициент корреляции - r.

По данным таблицы можно констатировать, что повышение уровня гомоцистеина у детей выявлено в 46,21%, причём как в группе с наличием НДСТ, так и без неё. Таким образом, нами отмечена высокая частота встречаемости повышенной кровоточивости и нарушений в системе гемостаза у детей с ГЦ, что может свидетельствовать о сопряженности клинических проявлений повышенной кровоточивости и уровня гомоцистеина.

При анализе корреляции между изменениями гемостаза и уровнем гомоцистеина крови, установлена прямая сильная связь ГЦ с активностью фактора фон Виллебранда у детей с НДСТ (r = 0,56; p < 0,05). На этом основании можно предположить о влиянии повреждающего дей-

ствия на эндотелий гомоцистеина при наличии у пациента НДСТ. Таким образом, НДСТ часто проявляется повышенной кровоточивостью и высоким риском развития заболеваний, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, в том числе при высокой частоте встречаемости ГЦ и выраженным патологическим воздействием его на эндотелий сосудов.

### Обсуждение

При анализе литературных данных установлено, что уровень гомоцистеина у детей при наличии НДСТ достаточно изучен не был. Есть работы, показывающие риск развития тромботического события у пациентов с НДСТ, однако учитывая, что гомоцистеин способен опосредо-

ванно, через повреждение эндотелия вызывать тромботические проявления, был поставлен первый вопрос - уровень гомоцистеина у пациентов с НДСТ. Однако, по данным нашего исследования, повышенный уровень гомоцистеина часто наблюдается у людей с НДСТ и без неё, но с жалобами на повышенную кровоточивость по микроциркуляторному типу. Встречаются работы отечественных авторов, характеризующие нарушение конечного этапа свёртывания крови у детей с НДСТ [8]. В ряде исследований показано, что тромбоцитопатии являются признаками дисплазии соединительной ткани [1, 8]. Таким образом, нами был поставлен второй вопрос - каковы различия в показателях гемостаза у детей с НДСТ и без неё, особенно в зависимости от уровня гомоцистеина крови? По результатам нашего исследования удалось показать возможное влияние НДСТ на агрегационные функции тромбоцитов и на коагуляционное звено по АЧТВ тесту. Также при исследовании показателей гемостаза, отмечена сильная прямая зависимость между активностью фактора фон Виллебранда и уровнем гомоцистеина у детей с НДСТ, в связи с чем предполагается возможное влияние гомоцистеина на сосудистую стенку у пациентов с НДСТ в большей степени, чем без неё. Дисплазия соединительной ткани является фактором риска развития тромботического события, в том числе и из-за высокой степени влияния гомоцистеина на активность ф. Виллебранда, который также может быть критерием поражения эндотелия.

### Заключение

Уровень гомоцистеина часто повышен у пациентов как с НДСТ, так и без неё. Среди всех обратившихся пациентов на приём к гематологу, большинство предъявляли жалобы на повышенную кровоточивость, что может свидетельствовать о сопряженности геморрагического синдрома с уровнем гомоцистеина. Таким образом, нами показано повышение уровня гомоцистеина в крови у половины пациентов исследуемых групп, также выявлена прямая сильная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина крови и активностью фактора фон Виллебранда, что может свидетельствовать о большем повреждающем влиянии гомоцистеина на эндотелий в группе пациентов с НДСТ, в связи с чем возможно более раннее развитие тромботического события при совпадении факторов ГПЦ и НДСТ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Рос-

сийские рекомендации. Педиатр. 2016; 7(2): 5–39. DOI: 10.17816/PED725-39.

2. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Санкт-Петербург: Издательство Ольга, 2007. 80 с.

3. Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6 S5): 2-24.

4. Тышкевич О.С., Кравченко Е.Н. Дисплазия соединительной ткани - актуальная проблема современного акушерства. Обзор литературы. Мать и дитя в Кузбассе. 2014; 3(58): 4–8.

5. Калмыкова А.С., Федько Н.А., Калмыкова В.С. и др. Клинико-функциональная характеристика бронхообструктивного синдрома у детей с дисплазией соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019; 14(1–1): 88–90. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14057.

6. Миняйлова Н.Н., Шишкова Ю.Н., Ровда Ю.И. Гипергомоцистеинемия у детей с избыточным жиротложением как фактор, сопряженный с инсулинорезистентностью и кардиальным риском. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96(3): 39-47. DOI 10.24110/0031-403X-2017-96-3-39-47. EDN YOSPHV.

7. Елыкомов В.А., Номоконова Е.А., Ефремушкина А.А. Тромботические события и состояние тромботической готовности у пациентов с ишемической болезнью сердца. Бюллетень медицинской науки. 2018; 3(11): 53-57. DOI 10.31684/2541-8475.2018.3(11).53-57. EDN YARADJ.

8. Арсентьев В.Г., Пшеничная К.И., Суворова А.В., Шабалов Н.П. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009; 87(4): 134–9.

9. Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Строзенко Л.А. и др. Патология гемостаза у детей с ювенильным ревматоидным артритом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; (3): 30–3.

10. Кудинова Е.Г., Момот А.П. Наследственные нарушения соединительной ткани и семейный рак: есть ли взаимосвязь? Архив внутренней медицины. 2015; 4(24): 25–30. DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-4-25-30.

11. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. СПб.: СпецЛит, 2014. 188 с.

12. Pepmueller P.H., Lindsley C.B., Cassidy J.T. Mixed connective tissue disease and undifferentiated connective tissue disease. In: Textbook of rheumatology. Eds. J.T. Cassidy,

R.E. Petty, R.M. Laxer, C.B. Lindsley. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. 448–57.

13. Строзенко Л.А., Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф. 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. DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-2-85-94.

14. Свирилин П.В., Вдовин В.В., Суханова Г.А. и др. Факторы патологического тромбообразования у детей и подростков с тромбозами, не связанными с катетеризацией сосудов. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2009; 87(4): 73–8.

15. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби, 2008. 650 с.

16. Hildebrand B., Battafarano D.F. Undifferentiated connective-tissue disease. Medscape. 2021. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/334482-overview>.

17. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. Вестник Ивановской медицинской академии. 2014; 19(3): 5–11.

18. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Издание 3-е. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с.

## References

1. Abbakumova L.N., Arsentiev V.G., Gnusaev S.F. et al. Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. *Pediatr.* 2016; 7(2): 5-39. DOI: 10.17816/PED725-39. (In Russ.)

2. Zemtsovsky E.V. Dysplastic phenotypes. *Dysplastic heart*. St. Petersburg: Olga Publishing House, 2007. 80 p. (In Russ.)

3. Zemtsovsky E.V., Anastasieva V.G., Belan Y.B. et al. Hereditary connective tissue disorders. Russian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009; 8(6 S5): 2-24. (In Russ.)

4. Tyshkevich O.S., Kravchenko E.N. Connective tissue dysplasia - an urgent problem of modern obstetrics. Review of the literature. *Mother and Child in Kuzbass*. 2014; 3(58): 4-8. (In Russ.)

5. Kalmykova A.S., Fedko N.A., Kalmykova V.S. et al. Clinical and functional characteristics of bronchoobstructive syndrome in children with connective tissue dysplasia. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2019; 14(1-1): 88-90. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14057. (In Russ.)

6. Minyailova N.N., Shishkova Y.N., Rovda Y.I. Hyperhomocysteinemia in children with excessive fat deposition as a factor associated with insulin resistance and cardiac risk. *Pediatrics. Journal of the M.D. G.N. Speransky*. 2017; 96(3): 39-47.

DOI 10.24110/0031-403X-2017-96-3-39-47. EDN YOSPHV. (In Russ.)

7. Elykomov V.A., Nomokonova E.A., Efremushkina A.A. Thrombotic events and thrombotic readiness status in patients with coronary heart disease. *Bulletin of medical science*. 2018; 3(11): 53-57. DOI 10.31684/2541-8475.2018.3(11).53-57. EDN YARADJ. (In Russ.)

8. Arsentiev V.G., Pshenichnaya K.I., Suvorova A.V., Shabalov N.P. Clinical and pathogenetic aspects of disorders in the hemostasis system in connective tissue dysplasia in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speran. G.N. Speransky*. 2009; 87(4): 134-9. (In Russ.)

9. Skudarnov E.V., Lobanov Y.F., Strozenko L.A. et al. Haemostasis pathology in children with juvenile rheumatoid arthritis against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Thrombosis, hemostasis, and rheology*. 2016; (3): 30-3. (In Russ.)

10. Kudinova E.G., Momot A.P. Hereditary connective tissue disorders and familial cancer: is there a relationship? *Archives of Internal Medicine*. 2015; 4(24): 25-30. DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-4-25-30. (In Russ.)

11. Arsentiev V.G., Baranov V.S., Shabalov N.P. Hereditary connective tissue diseases as a constitutional cause of multiple organ disorders in children. St. Petersburg: SpetsLit, 2014. 188 p. (In Russ.)

12. Pepmueller P.H., Lindsley C.B., Cassidy J.T. Mixed connective tissue disease and undifferentiated connective tissue disease. In: *Textbook of rheumatology*. Eds. J.T. Cassidy, R.E. Petty, R.M. Laxer, C.B. Lindsley. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. 448–57.

13. Strozenko L.A., Skudarnov E.V., Lobanov Y.F. et al. Distribution of prothrombotic polymorphisms in children with microcirculatory bleeding type against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. *The Russian Journal of Pediatrics*. 2020; 23(2): 85-94. DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-2-85-94. (In Russ.)

14. Svirin P.V., Vdovin V.V., Sukhanova G.A. et al. Factors of pathological thrombosis in children and adolescents with thrombosis unrelated to vascular catheterization. *Pediatrics. G.N. Speransky Journal*. 2009; 87(4): 73-8. (In Russ.)

15. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Guidelines for physicians. Saint-Petersburg: Elbi, 2008. 650 c. (In Russ.)

16. Hildebrand B., Battafarano D.F. Undifferentiated connective-tissue disease. Medscape. 2021. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/334482-overview>.

17. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Connective tissue dysplasia: the path to diagnosis. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2014; 19(3): 5-11. (In Russ.)

18. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders. Vol. 3. Moscow: Newdiamed, 2008. 292 с. (In Russ.)

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Дорохов Николай Алексеевич, к.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40  
E-mail: [nik-dorokhov@mail.ru](mailto:nik-dorokhov@mail.ru). Тел.: 89835495887  
<https://orcid.org/0000-0002-3823-6276>.

#### Информация об авторах

Ровда Юрий Иванович, д.м.н, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово  
<https://orcid.org/0000-0001-8310-5868>

Скударнов Евгений Васильевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.  
<https://orcid.org/0000-0003-3727-5481>  
Scopus: 57215586130  
Researcher ID ABU-6616-2022

Строзенко Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней, директор Института педиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.  
<https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>

Малюга Ольга Михайловна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.  
<https://orcid.org/0000-0002-6919-7687>  
Scopus: 57210749029  
Researcher ID ACM-9079-2022

Зенченко Олеся Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.  
<https://orcid.org/0000-0003-3624-1669>  
Scopus: 57210743809  
Researcher ID ABY-9412-2022

Пономарёв Виктор Сергеевич, ассистент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.  
<https://orcid.org/0000-0002-7794-8129>

Голых Лидия Сергеевна, врач-ординатор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.  
<https://orcid.org/0000-0001-5356-4553>

#### Contact information

Corresponding author: Dorokhov Nikolay Alekseevich, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Pediatrics, ASMU, Barnaul.

656038, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave 40.  
E-mail: [nik-dorokhov@mail.ru](mailto:nik-dorokhov@mail.ru) Tel.: 89835495887  
<https://orcid.org/0000-0002-3823-6276>.

#### Author information

Rovda Yuri Ivanovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, KemSMU, Russia  
<https://orcid.org/0000-0001-8310-5868>

Skudarnov Evgeny Vasilievich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics, ASMU, Barnaul.  
<https://orcid.org/0000-0003-3727-5481>  
Scopus: 57215586130  
Researcher ID ABU-6616-2022

Strozenko Lyudmila Anatolievna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Director of Institute of Pediatrics, ASMU, Barnaul.  
<https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>

Malyuga Olga Mikhailovna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics, ASMU, Barnaul.  
<https://orcid.org/0000-0002-6919-7687>  
Scopus: 57210749029  
Researcher ID ACM-9079-2022

Zenchenko Olesya Alekseevna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics, ASMU, Barnaul.  
<https://orcid.org/0000-0003-3624-1669>  
Scopus: 57210743809  
Researcher ID ABY-9412-2022

Ponomarev Victor Sergeevich, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, ASMU, Barnaul.  
<https://orcid.org/0000-0002-7794-8129>

Golyh Lydia Sergeevna, Resident Physician, Department of Faculty Pediatrics, ASMU, Barnaul.  
<https://orcid.org/0000-0001-5356-4553>

*Поступила в редакцию 16.09.2022*

*Принята к публикации 27.10.2022*

**Для цитирования:** Ровда Ю.И., Дорохов Н.А., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А., Малюга О.М., Зенченко О.А., Пономарёв В.С., Голых Л.С. Изменение уровня гомоцистеина крови на фоне дисплазии соединительной ткани у детей. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 5-12.

**Citation:** Rovda Yu.I., Dorokhov N.A., Skudarnov E.V., Strozenko L.A., Malyuga O.M., Zenchenko O.A., Ponomarev V.S., Golyh L.S. Changes in the level of blood homocystein on the background of connective tissue dysplasia in children. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 5-12. (In Russ.)