ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет
Минздрава России

На правах рукописи

Строзенко Людмила Анатольевна

Первичная тромбопрофилактика у подростков на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска

14.01.08 - педиатрия
14.01.21 - гематология и переливание крови

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

Научные консультанты:
Доктор медицинских наук, профессор
А.П. МОМОТ
Доктор медицинских наук, профессор
Ю.Ф. ЛОБАНОВ

Барнаул
2014

Оглавление

Актуальность темы……..5

Глава 1 Обзор литературы…….....13

1.1. Тромбозы в педиатрической практике……13

1.2. Факторы тромбогенного риска, состояние тромботической готовности, тромбофилия…….....15

1.3. Генетический паспорт……..36

1.4. Центры здоровья для детей - основа первичной тромбопрофилактики……37

1.5. Показатель качества жизни как критерий комплексной оценки состояния здоровья детей с факторами риска тромбоз-ассоциированных заболеваний……39

Глава 2 Материалы и методы исследования……...47

Глава 3 Распределение полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови и генов фолатного цикла у подростков г. Барнаула ……57

3.1. Характеристика исследованных генов факторов свертывания крови у подростков г. Барнаула……..57

3.2. Характеристика исследованных генов фолатного цикла у подростков г. Барнаула…….65

3.3. Распределение ген-генных ассоциаций полиморфных вариантов протромботических генов в популяции подростков г. Барнаула……75

Глава 4 Гендерные особенности распределения генотипов генов системы гемостаза и фолатного цикла у подростков……..80

4.1. Временные факторы тромбогенного риска (по данным анкетирования подростков).....80

4.2. Распределение полиморфных вариантов генов системы свертывания крови у подростков с учетом групп здоровья…….....83

4.3. Распределение полиморфных вариантов генов системы фолатного метаболизма у подростков с учетом групп здоровья…….....87

4.4. Распределение генотипов генов системы гемостаза при соматических болезнях и синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков……..89
4.5. Распределение генотипов генов системы фолатного цикла при соматических болезнях и синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков…….....93
4.6. Гендерные особенности распределения генотипов генов системы гемостаза и фолатного цикла при соматических болезнях у подростков……..95
4.7 Гендерные особенности распределения генотипов генов системы гемостаза и фолатного цикла при синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков…….....98
Глава 5 Качество жизни и состояние здоровья подростков……101
5.1 Качество жизни и состояние здоровья мальчиков-подростков…….....101
5.2. Качество жизни и состояние здоровья девочек-подростков……...109
5.3. Гендерные особенности качества жизни и состояние здоровья подростков…….118
5.4. Гендерные особенности качества жизни подростков – носителей полиморфизма генов фолатного цикла ……..131
5.5. Качество жизни подростков - носителей полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови ……146
Глава 6 Методология формирования группы высокого тромбогенного риска у подростков ……...152
6.1. Оценка значимости постоянных и временных факторов тромбогенного риска.. 152
6.2. Клинические примеры……..162
6.3. Характеристика группы высокого тромбогенного риска и группы сравнения…..169
6.4. Гендерные особенности распределения частот генотипов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у подростков ВТР и ГС ……...182
Глава 7 Распределение полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла в семьях подростков группы ВТР ……..189

7.1. Результаты исследования полиморфных вариантов генов-участников системы гемостаза и обмена метионина у родственников I-ой и II-ой степени родства, (в семьях детей группы высокого тромбогенного риска) для уточнения их генетического профиля и своевременного применения мер профилактики в отношении риска возникновения тромбоза……189

7.2. Методология первичной тромбопрофилактики в группе детей высокого тромбогенного риска на базе Центров здоровья……194

7.3. Диспансерное наблюдение и методы первичной тромбопрофилактики у детей группы высокого тромбогенного риска……197

Заключение……199

Выводы ……...219

Практические рекомендации ……220

Список литературы……...221

Приложения ……...257

Приложение 1……257

Приложение 2……..262

Приложение 3……..265

Список сокращений ……269

Актуальность темы: По данным ВОЗ, тромбозы различной локализации, лежащие в основе сердечно-сосудистых заболеваний, являются основной причиной гибели человека. Тромбоз представляет собой важную клиническую проблему и в педиатрической практике. У детей в возрасте до 15 лет частота развития тромбозов насчитывает 0,07 – 0,14 случаев на 10000 детей в год или 5,3 на 10000 обращений к врачу. Венозные тромбозы у детей возникают в среднем с частотой от 0,7 до 1,9 случаев на 100000, у новорожденных – 5,1 на 100000 населения детского возраста [120].

Носительство врожденных или сопровождающих человека пожизненно факторов тромбогенного риска, обусловливающее склонность к возникновению артериальных и венозных тромбозов – чрезвычайно важная, но мало изученная в педиатрии проблема. Развитие у ребенка (а в последующем у взрослого человека) тромбозов любой локализации способно приводить к тяжелым осложнениям, инвалидизации, нередко к летальному исходу, поэтому необходима своевременная диагностика данного состояния и поиск мер первичной тромбопрофилактики. Наблюдение таких детей соответствующими специалистами, своевременная модификация этих факторов риска и коррекция состояния тромботической готовности способны снизить вероятность развития и тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний и в более старшем возрасте.

В настоящее время в России не проведено ни одного крупного популяционного исследования распространенности тромбогенных полиморфизмов ни у взрослых, ни у детей. К настоящему времени отсутствует и национальный Регистр пациентов перенесших тромбоз, имеющих врожденные факторы тромбогенного риска.

Исследования встречаемости тромбогенных полиморфизмов, а также анализ риска развития тромботических эпизодов позволит более эффективно работать в сфере предупреждения тромбоз-ассоциированных заболеваний.

Изложенное выше подчеркивает высокую актуальность исследований в данном направлении.

Цель работы: разработать и апробировать методологию первичной тромбопрофилактики сердечно-сосудистых заболеваний в онтогенезе.

Задачи исследования:

В соответствии с поставленной целью определены следующие задачи:

1. Выявить распространенность носительства тромбогенных мутаций и полиморфизмов у подростков, проживающих на территории Алтайского края.
2. По данным анкетирования определить дополнительные факторы тромбогенного риска, включающих в себя наличие личного и семейного тромботического анамнеза, ряда форм соматической патологии, вредных привычек, гендерных различий и особенностей образа жизни.
3. Изучить гендерные особенности показателей качества жизни подростков - носителей полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты фолатного цикла.
4. Определить критерии отбора и сформировать группу высокого тромбогенного риска из числа обследованных подростков.
5. Установить распространенность факторов тромбогенного риска в трех поколениях родственников из семей подростков высокого тромбогенного риска.
6. Разработать протокол индивидуальной (персонифицированной) первичной тромбопрофилактики у подростков, отнесенных в группу высокого тромбогенного риска и апробировать его на базе Центров здоровья города Барнаула Алтайского края.

Научная новизна исследования

Впервые у подростков Алтайского края изучена распространенность полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма. Выявлена высокая гетерозиготность по трем генам фолатного метаболизма (*C*677*T, A1298C* гена *MTHFR, A*2756*G* гена *MTR* и *A*66*G* гена *MTRR)* и трем генам

факторов свертывания крови (*G(-*455*)A* гена *FGB, G*226*A* гена *FXIII* и *4G(-*675*)5G* гена *PAI-1*). Установлено, что высоко информативными маркерами генного разнообразия являются гены фолатного цикла и ген ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*).

Определены гендерные особенности в распределении частоты полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма. Выявлено, что мутация генотипа *20210 GG* гена *FII* с большей частотой встречалась у мальчиков-подростков, гетерозиготная форма этого полиморфизма имела место, преимущественно у девочек. Генотип *10976 GG* фактора *VII* чаще встречался у девочек, напротив, у мальчиков отмечена большая частота гетерозиготного генотипа *10976 GA* гена фактора *VII*.

Впервые выявлено, что 40,5% подростков г. Барнаула Алтайского края являются гетерозиготными носителями полиморфизма *C677T* гена *MTHFR*. Наблюдается высокий процент гомозиготного генотипа *66GG* гена *MTRR* и частоты минорного аллеля *66G* гена *MTRR*, что позволяет предположить адаптивное преимущество полиморфного варианта *A66G* в процессе эволюции или возможный «эффект основателя».

Установлено, что полиморфные варианты генов повышенного риска к развитию тромбоза имеют - 94,3% подростков. Сочетание компаундов *C677T* гена *MTHFR* и Hmzg (*4G/4G)* вариант гена *PAI-1* чаще выявляются у мальчиков, чем у девочек. Определена значительная частота встречаемости аллеля *4G* гена *PAI-1* у мальчиков-подростков, что дает основание предположить высокую вероятность развития сосудистых событий у мальчиков. Отсутствие искомых мутаций и полиморфных вариантов генов зафиксировано лишь у 5,7% подростков.

Впервые показано, что носительство генотипа 677 *TT* гена *MTHFR*, генотипа 66 *AG* гена *MTRR*, минорного аллеля 1298*C* гена *MTHFR*, а также сочетание компаунда полиморфизмов *C*677*T* и *A*1298*C* гена *MTHFR*, компаунд-гетерозигот 677*CT MTHFR*/66*AG MTRR* сопровождается нивелированием гендерных особенностей и снижением качества жизни у подростков.

Впервые сформированы критерии отбора и с учетом наиболее информативных постоянных и временных факторов риска отобрана группа подростков высокого тромбогенного риска, в которую вошли 6,4% подростков от общего числа обследованных. Наиболее информативными оказались постоянные факторы риска (варианты генов *MTHFR, FII, FGB, MTR, GpIIIa, PAI-1*), в число временных факторов риска вошли – ожирение, ювенильный остеохондроз, вегето-сосудистая дистония.

Установлено, что у младшего поколения, в отличие от родственников I-ой и II-ой степени родства (в семьях детей из группы высокого тромбогенного риска) отмечается повышение тромботической готовности по частотам носительства гетерозиготного генотипа *FV* Лейден, гомозиготного генотипа *TT* 677 *MTHFR,* а также высокий уровень гомоцистеина в сыворотке крови и снижение активности системы протеина С.

Впервые разработана и внедрена новая методология формирования группы детей высокого тромбогенного риска. Предложен дифференцированный подход к модификации управляемых факторов риска и к управлению состоянием тромботической готовности. Создан и внедрен в клиническую практику на базе Центров здоровья Алтайского края персонифицированный протокол первичной тромбопрофилактики сердечно-сосудистых заболеваний в онтогенезе. Сформирован региональный Регистр подростков с высоким тромбогенным риском в онтогенезе.

Практическая значимость работы

На базе детских Центров здоровья города Барнаула Алтайского края создан региональный регистр подростков с высоким тромбогенным риском в онтогенезе, который позволит организовать эффективное медицинское сопровождение данного контингента подростков.

Полученная новая информация о состоянии здоровья подростков с носительством постоянных и временных факторов тромбогенного риска позволит разработать адекватные практические меры и комплексные подходы,

направленные на первичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений, разработать и внедрить программу первичной тромбопрофилактики в работу детских Центров здоровья города Барнаула Алтайского края.

С учетом полученных данных о состоянии здоровья подростков с носительством постоянных и временных факторов тромбогенного риска, разработана и создана программа персонифицированной первичной тромбопрофилактики подростков группы высокого тромбогенного риска.

Исследование параметров качества жизни позволило выявить среди здоровых подростков с низким уровнем показателей (общий балл менее 70), которые с целью профилактики отдаленных негативных последствий подлежат взятию на диспансерный учет подростковым врачом детской поликлиники и в Центрах здоровья для детей.

Результаты исследования могут использоваться как информационная база для врачей-педиатров и врачей-кардиологов, для органов здравоохранения, Центров здоровья для детей, детских поликлиник, а также образовательной программы для студентов медицинских вузов.

Методология и методы исследования

Формирование методологической основы исследования проводилось с использованием научных трудов российских, зарубежных специалистов в области педиатрии, гематологии, генетики, изучения качества жизни, законодательных и нормативных актов Российской Федерации, а также материалов собственных исследований.

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлена высокая частота встречаемости полиморфных вариантов генов повышенного риска развития тромбозов у подростков (94,3%). В популяции мальчиков подросткового возраста мажорный аллель 20210 *G* гена *FII* и гетерозиготный вариант 10976 *GA* гена фактора *VII* встречается с большей частотой. В популяции девочек-подростков с большей частотой определяется

гетерозиготный вариант 20210 *GA* гена *FII*, полиморфный вариант *A*2756*G* гена *MTR* в гомозиготном состоянии и полиморфный вариант *A*66*G* гена *MTRR* в гетерозиготном состоянии.

2. У здоровых подростков снижение качества жизни и нивелирование гендерных особенностей ассоциировано с носительством генотипа 677 *TT* гена *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктазы), минорного аллеля *C*1298 гена *MTHFR* и сочетанием компаунда полиморфизмов *C*677*T* и *A*1298*C* гена *MTHFR*, компаунд-гетерозигот 677 *CT MTHFR* / 66 *AG MTRR* (ген - метионин синтаза редуктаза).
3. У младшего поколения установлено повышение тромботической готовности по отношению к двум предыдущим поколениям, выявлена более высокая частота гетерозиготного носительства 1691 *GA* гена *FV* Лейден, гомозиготного полиморфизма 677 *TT* гена *MTHFR*, высокий уровень гомоцистеина в сыворотке крови и снижение активности системы протеина С.
4. Разработана методология первичной тромбопрофилактики сердечно-сосудистых заболеваний в онтогенезе на базе Центров здоровья Алтайского края.

Внедрение результатов исследования

На основании проведенного исследования разработаны методические рекомендации «Первичная тромбопрофилактика у детей Алтайского края на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска», рекомендованы и утверждены экспертной группой по педиатрии Главного Управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности (Протокол №1 от 14.02.2013 г.); методические рекомендации «Центры здоровья для детей – основа первичной профилактики», рекомендованы и утверждены Центральным координационно-методическим Советом Алтайского государственного медицинского университета (Протокол №25 от 04.02.2013).

С учетом результатов проведенного исследования разработан совместный приказ Главного Управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности и Алтайского государственного медицинского

университета от 21.11.2013 г. № 781 «О создании регионального Регистра детей с выявленными генетическими факторами риска тромбоза и осуществлении в Центрах здоровья комплекса мер по первичной тромбопрофилактике».

Результаты исследования используются в образовательном процессе при чтении лекций, практических занятий слушателям кафедры педиатрии № 2 АГМУ, кафедры педиатрии № 1 с курсом детских инфекций и в учебном процессе кафедры гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС АГМУ.

Апробация работы: Материалы диссертации доложены на Международной научно-практической конференции «Компетентно-деятельный подход в системе современного образования» (г. Горно-Алтайск, Республика Алтай, 2010); V Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» с международным участием в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (Москва, 2011 г); межрегиональной научно-практической конференции «Дисплазия соединительной ткани» (Барнаул, 2011); научно-практическая конференция «День Российской науки АГМУ» (Барнаул, 2012); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (Москва, 2012); I международной научно-практической конференции: «Дети, молодежь, окружающая среда: здоровье, образование, экология» (Барнаул, 2012); межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы детской и подростковой психиатрии» (Барнаул, 2012); VI Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» с международным участием в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (Москва, 2013 г); научно-практическая конференция «День Российской науки АГМУ» (Барнаул, 2013); международном Конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2013); межрегиональной научно-практической конференции «Новые технологии в диагностике и лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательного

аппарата» (Барнаул, 2013); II международной научно-практической конференции: «Дети, молодежь, окружающая среда: здоровье, образование, экология» (Барнаул, 2013); XII Российском Конгрессе педиатров «Современные технологии диагностики и лечения заболеваний у детей» (Москва, 2013).

Публикации: По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, в том числе 13 полнотекстовых статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, опубликована одна коллективная монография.

Личный вклад автора: Автором определены цель и задачи исследования, разработаны методологические подходы для их решения, проведен поиск и анализ информации по рассматриваемой проблеме. Автором лично выполнено клиническое обследование пациентов, включающее анкетирование и медико-генетическое исследование. Автором составлена база данных, самостоятельно проведена многомерная статистическая обработка результатов генетического исследования, показателей качества жизни, их научный анализ и обсуждение, сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту, написание и оформление рукописи.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на страницах 269 машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения выводов, практических рекомендаций. Литературный указатель содержит 334 источников, среди них 122 отечественных и 212 зарубежных. Работа иллюстрирована 107 таблицами и 12 рисунками.

Глава 1
Обзор литературы

1.1. Тромбозы в педиатрической практике

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), тромбозы различной локализации, лежащие в основе сердечно-сосудистых заболеваний, являются основной причиной гибели человека. Тромбоз представляет собой важную клиническую проблему и в педиатрической практике. У детей в возрасте до 15 лет частота развития тромбозов насчитывает 0,07 – 0,14 случаев на 10000 детей в год или 5,3 на 10000 обращений к врачу. Венозные тромбозы у детей возникают в среднем с частотой от 0,7 до 1,9 случаев на 100000, у новорожденных – 5,1 на 100000 населения детского возраста [63, 76, 98, 113, 120, 237, 238].

В то же время у взрослых в России число регистрируемых венозных тромбозов составляет 145-200 случаев ежегодно (на 100 тыс. населения). И это только видимая часть событий, поскольку более 70% эпизодов таких тромбозов протекает субклинически, не настораживая ни больных, ни врачей, но представляет опасность развитием фатальной тромбоэмболии. Артериальные же тромбозы (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт) регистрируются уже в 775-850 случаях соответственно и имеют тенденцию к ежегодному росту на 9-12%. Этим событиям предшествует склонность к тромбозам, понятие о которой в настоящее время не только не сформировано, но и в ряде случаев противоречиво, что дезориентирует врачей и способствует необоснованной и во многих случаях опасной полипрагмазии [20, 22, 33, 120, 132].

В настоящее время считается, что тромбозы у детей, как и у взрослых, всегда многофакторны и обусловлены комбинацией постоянных и временных факторов тромбогенного риска [3, 30, 39, 164, 185]. К постоянным, как правило, генетически обусловленным факторам риска тромбозов у детей относятся носительство мутации гена фактора V Лейден (*G1691 A*), гена протромбина (*G20210A*), полиморфных вариантов генов фибриногена (*FGB -455 G>A*),

тромбоцитарного рецептора фибриногена – *ITGB3-b* интегрин (*GpIIIa, T1565C*), тромбоцитарного рецептора к коллагену – *ITGA2-a2* интегрин (*GpIa, C807T*), метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR, C677T*), ингибитора активаторов плазминогена-1(*PAI-1, 675-5G/4G*), врожденный дефицит естественных антикоагулянтов (протеины С и S, АТ III) и ряд других. К числу значимых, но временных факторов риска развития тромбозов относят большое число болезней, патологических состояний и индивидуальных особенностей организма - полиглобулинемию, приводящую к повышению вязкости крови, катетеризацию вен, онкологические заболевания, инфекцию и сепсис, асфиксию в родах, болезни обмена, прием некоторых лекарственных препаратов, ограничение подвижности и т.д. [39, 53, 57, 64, 93].

В периоде новорожденности венозные тромбозы встречаются чаще, чем артериальные, и это также связывается с кумулятивным воздействием нескольких факторов риска. Девушкам в подростковом возрасте довольно часто рекомендуется прием комбинированных оральных контрацептивов. Мальчики в этом возрасте активно занимаются силовыми видами спорта, что нередко сочетается с приемом анаболических стероидов. Обе эти ситуации также приравниваются к факторам тромбогенного риска. Кроме того, поведенческие установки подростков характеризуются увеличением у них дезадаптивных форм поведения (алкоголизация, табакокурение), что также повышает риск тромботических заболеваний, особенно при наличии известных протромботических мутаций и полиморфизмов [76, 89, 90, 123, 134, 170, 184].

Носительство врожденных или сопровождающих человека пожизненно факторов тромбогенного риска, именовавшееся до последнего времени «наследственной тромбофилией», обусловливающее склонность к возникновению артериальных и венозных тромбозов - распространенная, но мало изученная в педиатрии проблема [31, 35, 41, 44, 123, 167]. Это состояние не является болезнью в общепринятом понимании и не имеет ярких клинических проявлений, что затрудняет его диагностику до развития первого эпизода сосудистой катастрофы (инсульта, инфаркта и др.).

Развитие у ребенка (а в последующем у взрослого человека) тромбоза любой локализации способно приводить к тяжелым осложнениям, инвалидизации, нередко к летальному исходу, поэтому необходима своевременная диагностика данного состояния и поиск мер первичной тромбопрофилактики. Наблюдение таких детей соответствующими специалистами, своевременная модификация этих факторов риска и коррекция состояния тромботической готовности способны снизить вероятность развития и тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний и в более старшем возрасте.

Таким образом, высокая социальная значимость тромбообразования и трудности ранней диагностики предтромботических состояний делают проблему выделения и ведения группы высокого тромбогенного риска у детей весьма актуальной.

1.2 Факторы тромбогенного риска, состояние тромботической готовности, тромбофилия.

Система гемостаза неотложно реагирует на различные внешние и внутренние агрессивные факторы, участвуя в сохранении постоянства внутренней среды. Выраженный и устойчивый дисбаланс при взаимодействии клеточных и ферментативных участников, обеспечивающих гемостаз, у больных с различными заболеваниями способен явиться причиной развития как геморрагических, так и тромботических осложнений, нередко опасных для жизни [21, 28, 24, 36, 42, 43, 56, 62, 63, 166, 168, 170].

Поскольку тромбофилия ассоциируется с тромбозами различной локализации, необходимо остановиться на таких понятиях, как **«факторы риска тромбоза», «состояние тромботической готовности», «тромбофилия»,** находящихся в логической связи и описывающих клиническую последовательность событий, опережающих внутрисосудистое тромбообразование [68, 75, 82, 88, 99, 240].

К ***факторам тромбогенного риска*** относятся постоянные, в том числе врожденные, генетически обусловленные и временные (вторичные, действующие в определенный промежуток времени) отклонения и индивидуальные особенности, способные в различных сочетаниях привести к развитию тромботической готовности и в последующем - появлению тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов [27, 34, 50, 55, 60, 67, 273, 320]. Факторы тромбогенного риска могут быть унаследованы (мутация FV Лейден, протромбина и др.) или связаны с болезнью (с онкологическим заболеванием, рядом форм соматической патологии), приемом лекарственных препаратов (эстрогенов, антикоагулянтов, препаратов противоопухолевого действия и др.) или обусловлены состоянием здоровья (беременностью, ограничением подвижности) [28,30,41,57, 64, 71 ,72, 84, 126, 128, 170, 174, 181, 280, 288].

После открытия связи эпизодов тромбоза с носительством серьезных факторов тромбогенного риска создалось впечатление, что у всех лиц с таким риском развивается тромбоз. Однако многие специалисты отрицают значимость генетических отклонений для возникновения тромбоза, что аргументируется не всегда видимой связью между этими явлениями. Кумулятивная пожизненная вероятность возникновения тромбоза (пенетрантность) среди носителей семейной тромбофилии (фактор V Лейден) составляет лишь около 10%. Таким образом, у 90% носителей этой аномалии имеется лишь постоянный фактор риска, который в исследуемый промежуток жизни не проявил себя эпизодом тромбоза [87, 90, 99, 113, 117, 124, 173, 178, 301, 306].

Пациенты с наследственным дефицитом протеина С, протеина S или антитромбина так же имеют высокий абсолютный риск возникновения и рецидивирования тромботических событий. Встречаемость приведенных факторов риска составляет 24-37% у лиц с тромбозом в сравнении с 10% у лиц без них [Bovill E. et al., 1999; Makris M., 2009].

Очень важно учитывать все факторы, предрасполагающие к тромбозу, сопровождающие человека на протяжении всей его жизни, что позволит определить индивидуума в группу высокого тромбогенного риска.

К числу постоянно действующих факторов тромбогенного риска относятся:

- глубокий дефицит физиологических антикоагулянтов (антитромбина, витамин К-зависимых протеинов С, S или Z, а также ингибитора пути тканевого фактора свертывания – TFPI);

- мутации и полиморфизмы генов – участников гемостатических реакций (мутация фактор V Лейден, протромбина и др.);

- стойкое увеличение концентрации или активности факторов свертывания крови: фибриногена, II, VIII, IX, или XI;

- врожденная депрессия фибринолиза в связи со снижением уровня плазминогена, дисплазминогенемией, дефицитом тканевого активатора плазминогена (TPA), избыточным уровнем ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I) или избытком активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI);

- гипергомоцистеинемия в связи с дефектом ферментов, участвующих в метаболизме метионина;

- ряд гематологических заболеваний, сопровождающихся патологией эритроцитов и тромбоцитов (врожденные полиглобулии, серповидно-клеточная анемия, талассемия, синдром «липких» тромбоцитов); не 0 группа крови.

- сосудистые аномалии (мальформации, артерио-венозные шунты, врожденные пороки сердца, повышенная извитость артерий и др.).

В соответствии с имеющимися в литературе данными, риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) среди носителей мутации фактор V Лейден увеличивается с возрастом; большинство случаев происходит в возрасте старше 50-55 лет [Heit J. et al., 2005]. Пенетрантность фенотипа тромбоза увеличивается среди пациентов с многочисленными генетическими дефектами (например, сопутствующий дефицит антитромбина, протеина С или S). Этот же показатель зависит от клинического воздействия приобретенных факторов риска, таких как: применение оральных контрацептивов, беременность или оперативное вмешательство. В частности, относительный риск ВТЭО среди гетерозиготных

носителей мутации фактор V Лейдена, принимающих эстроген-содержащие оральные контрацептивы, увеличивается в 30 раз [28, 60, 82, 99].

Учитывая изложенное, можно сделать вывод, что связь генетических факторов риска с тромбозом объективна и обоснована, но ее необходимо оценивать в контексте присутствия у пациента не какого-либо одного фактора риска, а их комбинаций, в том числе сочетания постоянных и приобретенных, управляемых и неуправляемых факторов риска [22, 99].

Повышенная свертываемость крови, или гиперкоагуляционный синдром/ состояние **-** это лабораторный феномен, посредством которого «in vitro» специальными методами анализа гемостаза выявляется гиперкоагуляция в ряде коагуляционных тестов. Но он может проявляться и гипокоагуляцией при наличии волчаночного антикоагулянта или дисфибриногенемии, варфариновых некрозов кожи или ГИТ-2, что противоречит смыслу этих терминов и делает их устаревшими [20,75, 82, 99].

В виде меры оценки реализации факторов тромбогенного риска у тех или иных пациентов предлагается к широкому использованию понятие ***«состояние тромботической готовности»***, способное объединить лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию по рутинным показателям коагулограммы, увеличение содержания в крови маркеров активации гемостаза, подавление антикоагулянтной и фибринолитической активности и ряд клинических признаков предтромботического состояния – повышение вязкости крови, замедление венозного кровотока (по данным ультразвукового дуплексного исследования сосудов), преходящие и начальные признаки органной дисфункции. Реализация тромботической готовности при сохраняющихся факторах риска и их умножении (операцией, травмой, воспалительной реакцией, неотложным состоянием, приемом эстрогенов и др.) проявляется ***тромбозом,*** под которым понимается ***патологическое внутрисосудистое образование масс фибрина с клиническими симптомами одной или более артериальных и/или венозных окклюзий и выявляемое визуальными методами исследования*** (ультразвуковыми, при контрастировании сосудов и др.). Практически важно то, что верифицированное,

установленное по ряду маркеров, состояние тромботической готовности может являться основанием к принятию мер профилактической, в том числе фармакологической направленности, в целях первичной или вторичной тромбопрофилактики.

Частое заблуждение среди клиницистов сегодня – замена понятия «фактор (или факторы) тромбогенного риска» на понятие «тромбофилия». Таким образом, носительство той или иной известной протромбогенной мутации или полиморфизма генов (участников гемостатических реакций и обмена метионина) нередко рассматривается и диагностируется как тромбофилия. ***Тромбофилия*** не является какой либо болезнью, но представляет собой патологическое состояние, вызванное комбинацией постоянных и/или временных факторов риска, реализованных развитием тромбоза (тромбозов), объективные сведения о котором (которых) могут быть получены в настоящий момент или по данным индивидуального анамнеза [20, 22, 99, 262].

По существу нет оснований для разделения на моногенные и комбинированные/мультигенные тромбофилии. Тромбоз – всегда многовекторное событие, возникающее в силу комбинации ряда предрасполагающих к нему причин в данный момент времени, и возражением к этому не могут служить результаты недостаточного обследования больных на наличие факторов тромбогенного риска. Ниже приводятся данные о некоторых «классических» факторах тромбогенного риска, передающихся по наследству:

- *коагуляционный фактор* (*FII),* протромбин - является одним из ключевых факторов свертывания крови. Представляет собой гликопротеид, синтезируется в печени в присутствии витамина К. В результате частичного протеолиза протромбина под действием фактора Ха свертывания крови, образуется тромбин. Полиморфный вариант гена протромбина *G*20210*A* характеризуется заменой нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 20210. Полиморфный вариант гена протромбина *G*20210*A* является фактором риска формирования тромбов. Данная мутация была открыта в 1996 году Лейденской группой исследователей, наследование данной мутации происходит по аутосомно-

доминантному типу [30, 38, 68, 120, 153, 157, 174, 272]. Особенностью полиморфизма, является то, что замена нуклеотида локализована в 3′- концевой нетранслируемой области гена протромбина (участок, который располагается в конце ДНК-последовательности гена, который не транслируется). Поэтому измененный нуклеотидный участок не участвует в кодировании аминокислотной последовательности гена *G*20210*A FII*. Следовательно, при возникновении полиморфной замены в данном гене, химических изменений самого гена не будет происходить. Поэтому нуклеотидная замена приводит к увеличению количества химически нормального протромбина, уровень которого в плазме может быть повышен в 1,3-1,4 раза по сравнению с нормой. При увеличении концентрации протромбина усиливается образование тромбина, который стимулирует образование активных факторов Va, Villa и XIa. Вместе с тем тромбин выполняет и антикоагулянтные функции, взаимодействует с тромбомодулином и активирует антикоагулянтную систему протеина С. Известно, что при наличии одновременно с полиморфизмом протромбина резистентности к активированному протеину С не происходит инактивации факторов Va и Villa, которые продолжают стимулировать образование все новых количеств тромбина [120, 157, 272]. Ген протромбина располагается в одиннадцатой хромосоме. Частота встречаемости гетерозиготной мутации 20210 *GA* гена *FII* в общей популяции населения Европы не превышает 1-4%, однако, среди населения южных областей Европы она встречается значительно чаще, чем среди населения северных областей. В то же время, генотип 20210 *AA* гена *FII* встречается с частотой 1 на 4000 человек [38, 141 ,194, 276, 292]. Наличие данного полиморфизма повышает риск венозных тромбозов в 3 раза, а в случае сочетания с лейденской мутацией - риск многократно увеличивается. При наличии компаундов гена *FII* и гена *F V* - тромбозы развиваются в более молодом возрасте и имеют атипичную локализацию [75, 76, 157, 220, 254, 276]. Гетерозиготное носительство мутантного гена повышает риск развития рекуррентных тромботических эпизодов не менее, чем в 1,4, а по некоторым данным в 12 раз. В целом, носительство мутантного аллеля является значимым фактором риска тромбозов и инсультов у детей и лиц

молодого возраста, повышает риск развития инфаркта миокарда до 6 раз и является независимым статистически значимым фактором риска развития инфаркта миокарда в молодом возрасте. Доказано, что генотип 20210 *GA* гена *FII* встречается у 6-9% новорожденных с ишемическими инсультами, а риск развития инсультов у детей с полиморфизмом *G*20210*A* гена *FII* в 5 раз выше, чем без нее. Данная мутация повышает риск развития венозных тромбозов до 4,0, а по некоторым сведениям – до 30,0 раз по сравнению с носителями дикого аллеля (нормальной гомозиготы) [30, 130, 140].

- *коагуляционный фактор V*, проакцелерин, синтезируется в печени, активизируется тромбином. Фактор *V Лейден* создает условия для взаимодействия фактора Ха и *FII.* В настоящее время наиболее частой генетически обусловленной причиной тромбофилии является резистентность *V* фактора к активированному протеину С. Данная мутация, названа Лейденовской мутацией фактора *V* потому, что Лейденовская группа исследования тромбофилии впервые расшифровала генную природу нарушений свертывания крови, возникающих при данной полиморфной замене, расшифровка произошла в 1993 г. [38, 120]. Ген *V* фактора свертывания находится на первой хромосоме (Iq23). Полиморфизм наследуется по аутосомно-доминантному принципу и характеризуется заменой в полипептидной цепи аргинина глутамином в положении 506 (рис. 1). Это один из трех участков *FV,* в которых он расщепляется естественным антикоагулянтом – протеином С (АПС). Данная полиморфная замена приводит к тому, что фактор *Va* становится более устойчивым к расщепляющему действию активированного протеина С. В результате возникает усиление прокоагулянтной активности крови и запускается механизм: 1. снижение скорости деградации фактора *Va;* 2. повышение образования тромбина; 3. снижение инактивации активированного фактора *VIII,* что и приводит к повышенному тромбообразованию. Полиморфизм *G*1691*A* гена *FV* в гетерозиготном состоянии встречается у 3-5% европейцев. Генотип 1691 *AA* гена *FV* встречается в популяции с частотой 1 на 500-1600 человек. При

гетерозиготном носительстве полиморфизма фактора *V* Лейден, риск развития тромбоза возрастает в 3-8 раз, а при носительстве генотипа 1691 *AA* увеличивается в 50-80 раз [39, 43, 66, 68, 90, 194, 253, 276, 292, 301].

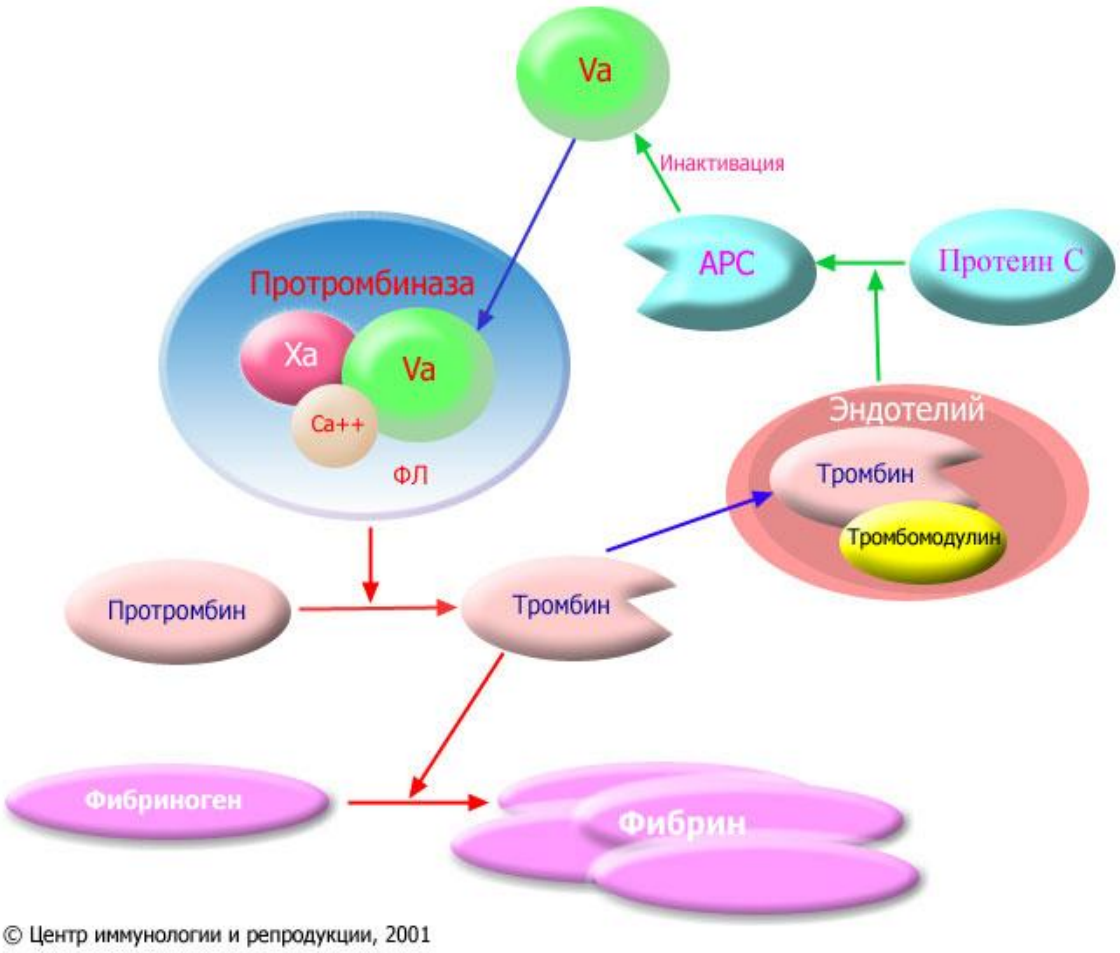


Рисунок 1. Образование фибрина и инактивация протромбиназного комплекса активированным протеином С.

Гетерозиготное носительство мутации G1691A фактор V- Лейден повышает риск рекуррентного венозного тромбоза в 1,56 раза, причем в семьях-носителях это значение возрастает до 3,5 и более раз. Редкая гомозигота по этому гену является ведущим и наиболее изученным фактором тромбогенного риска и повышает риск рекуррентного венозного тромбоза по сравнению с носителями дикого аллеля в 2,65 раза (в семьях-носителях – в 18 раз). Носительство мутантного аллеля, в целом, является фактором риска в развитии тромботических

эпизодов, в т.ч. инсультов (криптогенных) у детей и лиц молодого возраста, увеличивает риск развития инсульта у детей до 3-5 раз.

По данным О.А. Львовой и соавторов показано, что среди европейских детей, перенесших ишемический инсульт, Лейденская мутация обнаруживалась в 18% случаях, в популяции американских больных – 20,2%. По данным российских исследований она составляет лишь 6,5% среди новорожденных.

По результатам Physicians Healh Study, распространенность мутации фактора *V* среди здоровых мужчин составила 3%. Наличие этой мутации не сопровождалось увеличением риска инфаркта миокарда или инсульта, однако выявление ее в группе больных тромбозом глубоких вен оказалось в три раза чаще, чем у здоровых (Hajjar K.A., 1994). Кроме того, в дальнейшем в этом исследовании было установлено, что мутация фактора *V* Leiden повышает риск рецидива тромбоза глубоких вен или ТЭЛА после отмены антикоагулянтной терапии, проводимой в связи с тромбоэмболическим эпизодом (Ridker P.M., Lindpainter К., Hennekens C.H. et al, 1995).

Роль мутации фактора *V* Leiden в развитии тромбоэмболических осложнений была не менее убедительно продемонстрирована и у женщин: оказалось, что при ее наличии вероятность тромбоза глубоких вен увеличивается в 8 раз, в то время как при использовании оральных контрацептивов - только в 4 раза. Применение оральных контрацептивов женщинами, у которых была выявлена эта мутация, повышало риск тромбоза глубоких вен в 30 раз (Ridker P.M., Miletich J.P., Stampfer M.J. et al., 1997), [128, 140, 154, 157, 279].

- *фактор VII свертывания крови* (проконвертин гликопротеид), принимает участие в активации протромбиназы по внешнему пути. Фактор *VII*, проконвертин гликопротеид, синтезируется в печени под влиянием витамина К, принимает участие в активации протромбиназы по внешнему пути [30, 51, 120, 138, 256, 305].

Активация фактора *VII* зависит от содержания тканевого фактора. Тканевой находится под мембраной клетки и не экспрессируется на поверхности выстилки

сосудов. При повреждении стенки сосуда тканевой фактор попадает в кровь и начинает взаимодействовать с небольшими количествами активного (*VIIa*) и неактивного (*VII*) фактора *VII*. Это соединение резко ускоряет превращение фактора *VII* в фактор *VIIa*. Фактор *VIIa* в соединении с тканевым фактором в присутствии кальция и фосфолипидов облегчает превращение фактора IX в фактор IXa и фактора X в фактор Xa. Такая активация свертывания крови традиционно называется внешним путем активации гемостаза. Таким образом, комплекс фактора VIIa с тканевым фактором является мощным активаторов факторов IX и X, (рис.2).

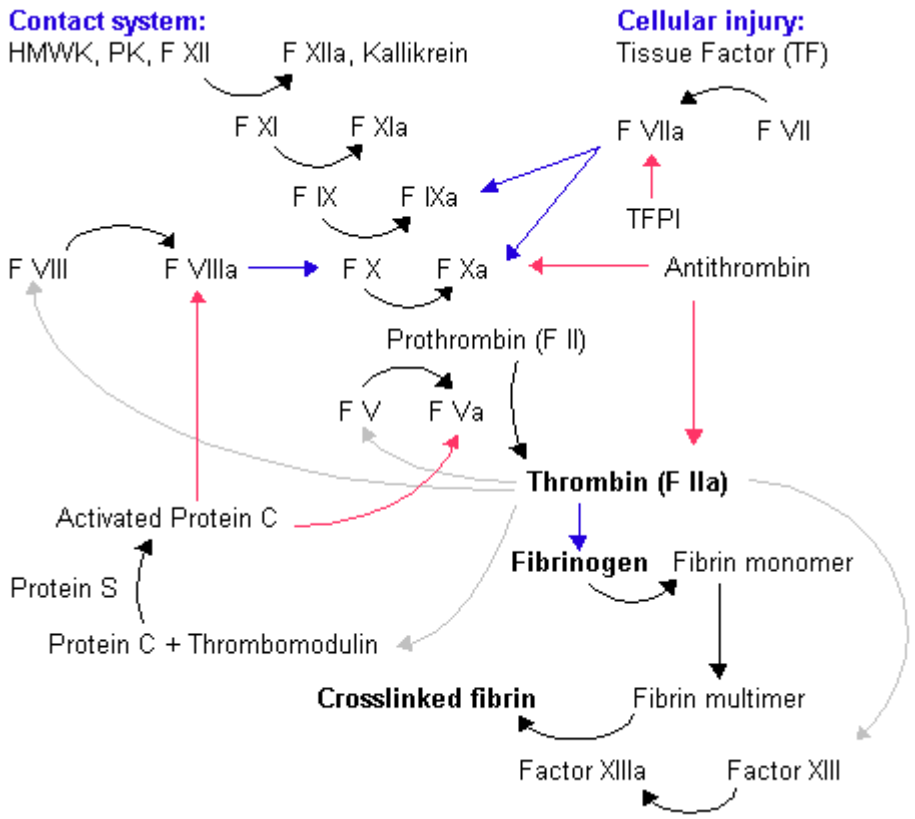


Рисунок 2. Активация фактора VII

Активация фактора *VII* зависит от содержания тканевого фактора. Для фактора *VII* обнаружен выраженный полиморфизм генов. Встречаемость полиморфной замены Arg353Gln 10976 *G/A* в популяциях, варьирует от 10 до 20 %. Полиморфизм фактора *VII* может как повышать риск образования тромбозов, так и, наоборот, снижать этот риск. Предполагают, что полиморфизм гена фактора *VII* Arg353Gln 10976 *G/A* может ассоциироваться с повышением

артериального давления, понижением уровня фактора *VII G*10976*A* в крови на 30%, 2-х кратным снижением риска инфаркта миокарда. У новорожденных возможны проявления геморрагического диатеза, кровотечение из пупочной ранки, слизистой оболочки носа, желудочно-кишечного тракта [93,144, 181].

Полиморфизм в гене фактора *VII* R353Q может быть связан с риском развития инфаркта миокарда. Напротив, наличие вариантов Q/Q и R/Q снижает риск возникновения инфаркта миокарда и гипертонической болезни. Гомозиготный генотип, частый вариант *R/R*, наоборот, является дополнительным фактором риска сосудистых осложнений.

При беременности физиологические факторы свертывания крови повышаются, отмечается повышение фактора *I* и фактора *VII*. Большой интерес у акушеров-гинекологов вызывает определение полиморфного варианта гена *G*10976*A FVII* при обследовании беременных женщин с осложненным течением беременности и после неудачных попыток ЭКО. Л. А. Никитина и сотр. (2007) показали, что наличие варианта Gln снижает риск неблагоприятного исхода беременности. Было также установлено, что наличие генотипа R/R у внутриутробного плода является фактором риска атрезии тонкой кишки. Это связано с повышением риска тромбирования сосудов брыжейки у плода, что является одной из важных причин атрезии тонкой кишки (Johnson и Meyers, 2001). Сочетание варианта *R/R* с лейденской мутацией еще больше повышают риск атрезии тонкого кишки. Для выяснения риска повторения подобных осложнений беременности может потребоваться обследование мужа на полиморфизм генов гемостаза с целью прогнозирования вариантов генотипа плода [123, 125, 138,175, 200, 235].

- *фактор XIII свертывания крови (226 G>A)*. Выявлен общий полиморфизм фактора *XIII* с заменой *Val*134*Leu*, частота генотипов *G/A*, *A/A* – 12-20% в популяции. Носительство полиморфной замены ассоциируется с антитромботическим эффектом как в венах, так и в артериях, т.е. с уменьшением риска венозного и артериального тромбоза. При снижении уровня фактора *XIII* в крови - геморрагический синдром, гемартрозы, повышен риск на фоне

антикоагулянтной терапии. Особое внимание при оценке риска тромбоэмболии и инфаркта миокарда уделяется генам коагуляционных (свертывающих) факторов крови 7 и 13 (*F7, F13*), изменения в которых в большинстве случаев направлены на обеспечение защитного эффекта. Снижение активности данных факторов способствует уменьшению тромбообразования [38, 194, 200, 239,256, 287].

- *FGB – фибриноген* (фактор *I* свертывания крови), является белком острой фазы воспаления. Вариант G-455A в гене фибриногена (*FGB* (-455) G>A) обуславливает повышенную транскрипцию гена и соответственно приводит к повышенному уровню фибриногена в крови, что влечет за собой увеличение вероятности возниконовения тромбов, повышение в 2,6 раза риска развития инсульта с многоочаговостью поражений [38, 56, 120, 284, 314]. При повышении уровня фибриногена в крови на 10-30%, возрастает риск тромбозов, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плодаи вероятность развития данных состояний увеличивается в 2,5 раза. Частота генотипов G/A, A/A встречается в популяции от 5-10% до 20% [68, 75, 79, 93, 120, 164, 200, 307]. Продукт деградации нерастворимого фибрина представлен D-димером, который свидетельствует об активации фибринолиза, т.е. заключительного этапа гемокоагуляции, и может служить маркером данной патологии. В процессе тромбообразования фибриноген играет основную роль, поэтому необходимо обнаружение полиморфных вариантов генов, которые являются маркерами тромбоза, кодирующие субъединицы данной макромолекулы. Фибриноген сначала превращается в фибрин-мономер, затем происходит процесс полимеризации его сначала в олигомеры и затем в полимеры. Молекула фибриногена имеет димерную структуру и состоит из трех пар полипептидных цепей, ковалентно связанных между собой дисульфидными связями. Эти три полипептида кодируются тремя генами. Полиморфный вариант G(-455)A гена *FGB*, имеет 3 субъединицы фибриногена. Дисфибриногенемии могут быть причиной, как тромбозов, так и геморрагиий. Частой причиной этих

нарушений является полиморфизм G(- 455)A гена *FGB* в 5' промоторной области гена, кодирующего (3-субединицу) фибриногена. Возможно, что протромботический эффект данного полиморфного варианта обусловлен разным уровнем синтеза фибриногена у носителей аллелей *G*(-455) и A (-455) гена PAI-1. Установлено, что полиморфный аллель A (-455) является независимым предиктором уровня фибриногена, что связано с повышенной экспрессией данного аллеля. Вместе с тем, данный аллель, в большей степени, чем аллель *G*(-455) гена *FGB*, активируется интерлейкином-6, медиатором иммунного ответа. Носительство генотипа *AA* (-455) гена фибриногена выявляется у 5-10% лиц европеоидной расы и связано с наиболее высокими показателями уровнями фибриногена. При генотипе *AG* (-455) гена *FGB* концентрация фибриногена в плазме имеет промежуточные значения [284, 320, 240, 307]. Многими авторами показано, что носительство минорного аллеля *A* (-455) *FGB* сопровождается возникновением риска риска коронарного и периферического атеротромбоза и имеет неблагоприятное прогностическое значение при ТЭЛА (Nachman R.L., Silverstein R, 1993).

Большой интерес представляет исследование молекулярных маркеров, способных влиять на функциональную активность тромбоцитов. Это полиморфные варианты генов, кодирующих различные субъединицы тромбоцитарных рецепторов.

- *ген тромбоцитарного рецептора фибриногена – ITGB3-b интегрин* (*GPIIIa*, T1565C). Частота встречаемости генотипов T/C, C/C – 20-30%.

Адгезия и агрегация тромбоцитов происходят при активном участии специфических тромбоцитарных мембранных гликопротеинов GpIIb/IIIa и эти процессы являются первой ступенью в формировании тромба и развитии острых коронарных синдромов [30, 38, 123, 138, 170, 209, 256, 305].

Поверхностным рецептором для фибриногена является гетеродимер *GPIIb/IIIa*. Субъединица *GPIIIa* является гликозилированным одноцепочечным протеином с м.м. 90 кД, который состоит из трех доменов - большого внеклеточного региона на N-конце, трансмембранного домена и

короткого цитоплазматического сегмента на С-конце. Гены, кодирующие *GPIIb/IIIa,* локализованы на длинном плече хромосомы 17 внутри сегмента размером 260 т.п.н. На одном тромбоците обнаруживается от 50 до 80 тысяч молекул этого комплекса. В процессе активации пластинок комплекс претерпевает ряд конформационных изменений, которые обеспечивают возможность связывания тромбоцита с фибриногеном. К настоящему времени описан ряд мутаций, приводящих к широкому полиморфизму гетеродимера. Точковая мутация, приводящая к замене лейцина на пролин в положении 33 *GPIIIa,* приводит к конформационному изменению N-терминальной дисульфидной петли *GPIIIa*, относящейся к сайту связывания фибриногена. Замена тимина на цитозин в экзоне 2-го гена *GPIIIa* в позиции *T*1565*C* гена приводит к замене лейцина на пролин в аминокислотной последовательности гликопротеина в позиции 33, сопровождается повышением склонности тромбоцитов к адгезии и агрегации, увеличением риска тромбообразования, а также сопровождается снижением эффективности от применения дезагрегантов. При носительстве генотипа 1565 *CC* гена *GpIIIa* возможен высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, так как тромбоциты приобретают повышенную склонность к агрегации, возможно развитие инфаркта миокарда, тромбоэмболии, риск потери плода на ранних сроках, возможна посттрансфузионная тромбоцитопения [224, 241, 267, 285].

- *ген тромбоцитарного рецептора к коллагену – ITGA2-α2 интегрин* (GpIa,C807T), гликопротеин, входит в состав гликопротеинового рецептора, находящегося на поверхности тромбоцитов. При участии этого рецептора происходят адгезия тромбоцитов к коллагену, размещение их в субэндотелиальных структурах и последующая активация, вследствие чего в 2,8 раза повышение риска инфаркта миокарда, ишемического инсульта, развитие тромбоэмболических заболеваний, возможны постангиопластические тромбозы, послеоперационные тромбозы. Частота встречаемости генотипов С/Т, Т/Т – 8-15% [67, 113, 123, 239, 279, 302, 319, 329].

- *антагонист тканевого активатора плазминогена* – ингибитор активатора плазминогена 1 *(PAI-1 (– 675) 4G/5G).* К повышенному тромбообразованию могут приводить мутации генов факторов фибринолитической системы. Одной из причин снижения фибринолитической активности крови у пациентов с тромбозами является полиморфизм *4G*(-675)*5G* PAI-1. Ингибитор активатора плазминогена тип 1, является основным антагонистом тканевого активатора плазминогена (t-PA) и урокиназы (uPA), кторые являются активаторами плазминогена, способствующими растворению тромба (фибринолизу). Он относится к группе ингибиторов сериновых протеаз (серпинам) и также назыается «Серпин-1» [20, 34, 38, 44, 51, 75, 120, 133, 171,285,287]. Ген PAI-1 находится на длинном плече седьмой хромосомы (7q21.3-q22). Главный полиморфный вариант – *4G*(-675)*5G*, был выявлен в регуляторной (промоторной) области. Известно, что аллель *5G (-675)* сопровождается меньшей активностью, чем аллель *4G*. Распространенность в популяции носительства генотипа *4G*(-675)*4G* составляет 5-8%, иногда до 30%, следовательно, риск тромбозов у таких пациентов возрастает в 1,7 раз. Показано, что концентрация в плазме у носителей аллеля *4G*(-675) на 25% выше, чем у носителей аллеля 5*G*. Ген PAI-1 имеет размер около 12 т.п.н., имеет в своей структуре 9 экзонов и кодирует белок массой 50 кД. Авторы Dawson и сотр. (1993) и Eriksson и сотр. (1995) показали, что в промоторной области гена *4G*(-675)*4G* гена PAI-1 имеется участок, который может содержать последовательность либо из 4 –х оснований гуанина (*4G*), либо из 5 оснований гуанина (*5G).* Данный полиморфный вариант замещается по типу инсерция/делеция (INS/DEL). В популяции возможны 3 варианта генотипа: *5G/5G*, *4G/5G* и *4G/4G*. Многими исследователями было высказано предположение о возможной связи между особенностями полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена *4G*(-675)*5G* гена PAI-1 и проявлениями тромбофилии. Было выявлено, что среди пациентов, перенесших инфаркт в молодом возрасте, частота встречаемости редкой гомозиготы (-675) *4G/4G* гена PAI-1 достоверно выше. Крупные популяционные исследования подтвердили, что носительство аллеля *4G* (-675) с риском возникновения инфарта миокарда.

(ОР-1.23-1.62). У носителей данного генотипа имеется предрасположенность к гиперкоагуляции и отмечено повышение уровня *PAI-1* на 25-30%. Механизм повышени повышения уровня *PAI-1* неизвестен, однако в исследованиях было показано, что с промотором гена *5G* может связываться как активатор, так и репрессор, а с промотором гена *4G* – только активатор. Следовательно, ген *5G,* легко включается и легко выключается, вместе с тем, ген *4G* легко включается, но плохо выключается. Показано, что полиморфный вариант аллеля *5G* сопровождается повышенной активностью активаторов плазминогена, и значит, имеет высокую скорость превращения плазминогена в плазмин, что способствует более высокой активации тканевых металллопротеиназ, растворяющих соединительную ткань. Следовательно, носители полиморфного варианта *5G,* имеют повышенный риск развития аневризмы аорты, в отличие от носителей аллеля *4G.* Показана ассоциация данного полиморфизма с развитием тромбозов, инфаркта миокарда, повышение риска коронарных нарушений в 1,3 раза, риска тяжелого гестоза в 2-4 раза, невынашивания беременности, бесплодия, задержки развития и внутриутробной смерти плода, ранних преэмбриональных и эмбриональных потерь, неудач ЭКО [123, 125, 151, 185, 288, 296, 307, 332].

В последние годы, в качестве одной из причин развития тромбофилии рассматривают генетические полиморфизмы, ассоциированные с нарушениями фолатного цикла. Фолиевая кислота – водорастворимый витамин B_9, производными которого являются фолаты. Данная группа соединений играет ведущую роль в широком спектре жизненно важных процессов: стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот (в т.ч. метионина, серина, глицина), нуклеиновых кислот, является важным сопутствующим фактором в метилировании ДНК и РНК, выполняет защитную функцию при беременности по отношению к действию тератогенных и повреждающих факторов на плод, способствует нормальному созреванию и функционированию плаценты и др. [24, 31, 36, 46, 50, 72, 76, 78, 107, 115, 129].

Фолатный цикл - каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. Ключевым этапом в данном процессе является синтез метионина из гомоцистеина. Это достигается в процессе превращения фолатов: восстановления 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, несущего метильную группу, которая необходима для превращения гомоцистеина в метионин. Восстановление фолатов происходит при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы *(MTHFR*). Метильная группа переносится на витамин B_{12}, который затем отдает ее гомоцистеину, образуя метионин с помощью фермента метионин-синтазы *(MTR*). Показано, что в некоторых случаях витамин B_{12} может окисляться, что сопровождается подавлением метионин-синтазы. Для восстановления активности фермента необходимо метилирование с помощью фермента метионин-синтаза-редуктазы (MTRR), (рис. 3) [58, 80, 101, 111, 115, 120, 144, 153, 181, 197, 290, 300].

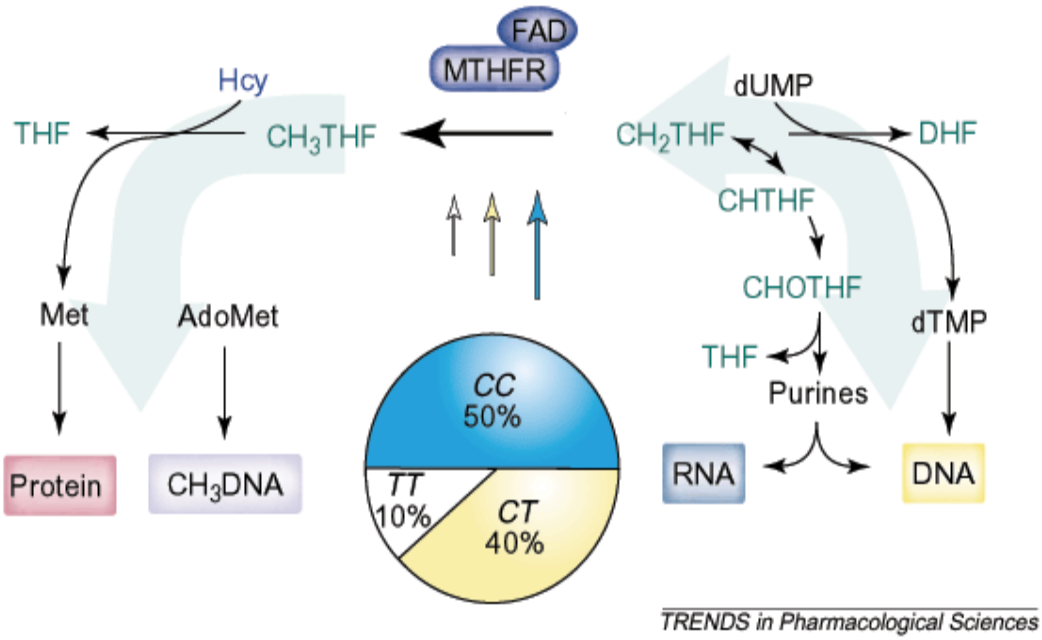


Рисунок 3. Фолатный метаболизм

Нарушение фолатного цикла приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, что обусловливает повышенный риск развития ряда патологических

процессов [115, 124, 171, 222, 243, 247, 310, 313]. В последние годы особый интерес представляют исследования уровня гомоцистеина в популяциях, как одного из основных причин способствующих развитию тромбофилии (Brattsrom L., Wilcken D.E.L., 1998).

Считают, что ГГЦ является независимым предиктором риска развития артериальных и венозных тромбозов, а также атеросклеротического поражения коронарных, мозговых и периферических сосудов (Brattsrom L., Wilcken D.E.L., 1998, Boushey C.J., Beresford S.A.A., 1995, Boushey C.J., Beresford S.A.A., 1999). Основой для подобного заключения стали результаты более 80 клинических и эпидемиологических исследований, охвативших более 10000 пациентов [47, 56, 63, 80, 100, 112, 187, 283, 334].

Полиморфный вариант гена C677T MTHFR наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поэтому проявления наиболее выражены в полном объеме у носителей генотипа *TT* гена MTHFR. В следствие, уменьшения активности фермента MTHFR возникает легкая или умеренная ГГЦ, которая приводит к значительным нарушениям в свертывающей системе крови. При токсическом воздействии гомоцистеина на эндотелий сосудов, повышается прокоагулянтный потенциал эндотелиальных клеток, следствием которого является, усиление действия протеаз, активирующих FV. Происходит ингибиция активации протеина С, индукция активности тканевого фактора, блокирование мест связывания на эндотелиальных клетках тканевого активатора плазминогена. Вместе с тем, ГГЦ приводит к повышению адгезии и агрегации тромбоцитов за счет нарушения обмена арахидоновой кислоты, следствием чего является увеличение концентрации тромбоксана А2. Установлено, что генотип 677 *CT* гена *MTHFR* с достаточно большей частотой встречается в популяциях. Однако, генотип 677 *TT* обнаруживается у 5-15% европейцев. По данным ряда авторов, у пациентов с венозными и артериальными тромбозами его встречаемость, возрастает до 20%. Однако, многие исследователи не выявляют существенной разницы в частоте встречаемости генотипа 677 *TT* между здоровыми пациентами и больными с проявлением тромбофилии. Так в Северо-Западном регионе

России, частота встречаемости генотипа 677 *TT* в контрольной группе регистрировалась у 11,8%, а среди больных с венозными и артериальными тромбозами она была незначительно выше - 15,2% и 16,7%, соответственно. Относительный риск тромбофилических проявлений у лиц с генотипом 677 *TT* имел статистически незначимую тенденцию к повышению (OR был равен 1,33 для больных с венозными тромбозами и 1,49 - для больных с артериальными тромбозами) [24, 34, 56, 63, 115 120, 189, 192, 198, 234, 29, 318]. Многие авторы считают, что гомоцистеин прямо индуцирует эндотелиальную дисфункцию, усиливает образование комплексов липопротеин (а) - фибрин, а также потенцирует мутации фактора V (Баркаган З.С., Костюченко Г.И., 2002, Ridker P.M., Hennekens C.H., Sellbub J. etal., 1997).

ГГЦ может быть следствием не только повреждения гена *MTHFR*, но и возникнуть в результате дефицита в организме ряда витаминов (В 12, В6, фолиевая кислота) и их производных, которые являются кофакторами *MTHFR*. Снижение вследствие ряда причин уровня этих витаминов может само по себе привести к ГГЦ, и, напротив, витаминотерапия способна в значительной мере нормализовать уровень ГЦ даже при наличии генетического дефекта [243, 245, 283]. Показано, что для верификации ГГЦ как причины тромбофилии, наряду с генетическим тестированием полиморфизма *MTHFR* С677Т необходимо проводить исследование уровня ГЦ в плазме, в том числе в некоторых случаях и после нагрузки метионином (Heijer M., Blom H.J., et al. 1995; DeAngelo A., Mazzola G, Crippa L., 1997; Ray J.G. 1998).

По данным многих ученых [46, 58, 251, 318, 326], повышенный уровень гомоцистеина приводит к повышению риска возникновения артериальных и венозных тромбозов, однако некоторыми исследователями это утверждение ставится под сомнение [111, 141, 265]. Ген *MTHFR* расположен на коротком плече первой хромосомы (1р3б.3). Его клонирование в 1994 г. стало основой для определения мутаций, связанных с различными степенями дефицита данного фермента [128]. Наиболее изученной мутацией гена *MTHFR* является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677, относящейся к 4-му экзону, заменен

на тимидин (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм *MTHR* обозначается как полиморфизм *C677T* и наследуется аутосомно-рецессивно. У лиц, гомозиготных по данной мутации, отмечается термолабильность *MTHFR* и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения. Наличие этой мутации сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови. Частота гомозиготности составляет около 10-12%, а гетерозиготности - до 20% у европейской расы. Сочетание аллеля *T*677 с другими факторами риска приводит к повышению риска тромбоза, а также патологии беременности. [18, 250]. Снижение функциональной активности фермента, способствует 3-х кратному повышению риска кардиоваскулярных заболеваний в молодом возрасте, тромбоэмболии. Возможно невынашивание беременности, поздний гестоз, преэклампсия, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, задержка и дефекты внутриутробного развития плода. При генотипе *TT* риск развития колоректальной аденомы повышается в 3 раза, увеличивается риск развития рака молочной железы, усиливаются побочные эффекты химиотерапии [36, 50, 60, 65, 68, 77, 84, 102, 111, 126, 192, 197, 209, 265, 266, 268].

Другим вариантом полиморфизма гена *MTHFR* является замена нуклеотида аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1298. Это приводит к замене остатка глутамина на остаток аланина в регуляторном домене фермента, что сопровождается небольшим снижением активности. У лиц, гомозиготных по мутации А1298С, отмечается снижение активности *MTHFR* примерно до 60% от нормы, однако повышения гомоцистеина в крови не отмечается [46, 47, 78, 80, 115, 189].

Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*A*1298*C*) менее изучен, частота встречаемости генотипов *A/C*, *C/C* – 20-30%. Снижение функциональной активности фермента повышает риск развития тромбозов, невынашивания беременности, позднего гестоза. При генотипе *C/C* - повышается риск эмбриональных опухолей.

B_{12} –зависимая метионин-синтаза (*MTR*:2756 *A*>*G*), частота встречаемости в популяции генотипов *A/G*, *G/G* – 20-30%. Снижение функциональной активности фермента способствует повышению уровня гомоцистеина в крови, повышается риск развития синдрома Дауна, нарушение развития плода - незаращение нервной трубки [46, 58, 80, 112, 115, 192, 251, 266] .

Полиморфизм гена метионин синтазы редуктазы (*MTRR*) (*A*66*G*) влечет за собой нарушение метаболизма гомоцистеина и повышение его концентрации в крови. Связан с дефектами развития нервной трубки. Усиливает патологический эффект, ассоциированный с полиморфизмами генов *MTHFR* и *MTR*. Частота встречаемости генотипов *A/A*, *G/G* – 40-50% [46, 47, 326, 333].

Все вышеперечисленные мутации и полиморфные варианты, способны играть важную роль в развитии тромбоз-ассоциированных заболеваний как у детей, так и у взрослых [22, 99].

Тем не менее, до настоящего времени нет единого взгляда на значимость тех или иных факторов риска для формирования состояния тромботической готовности, поскольку невозможно предопределить в каждом клиническом случае ихкритичность.

1.3 Генетический паспорт

Выяснение составляющих генной сети каждого мультифакториального заболевания, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для конкретного пациента составляют концептуальную и методическую основу научно-практического направления **предиктивной** (предсказательной) медицины.

Генетический паспорт (ГП) – индивидуальная база ДНК-данных, отражающая уникальные генетические особенности каждого человека, его предрасположенность к тем или иным наследственным, мультифакторным и другим заболеваниям [26, 35, 89].

Информация, содержащаяся в ГП, должна помочь избежать тяжелых заболеваний, связанных с индивидуальными особенностями генома. Широкое внедрение в современную медицину методов молекулярной диагностики сделало генетический паспорт реальным.

С помощью исследования генетических маркеров можно выявить наличие определенных наследственных особенностей, ведущих к повышенному риску развития мультифакториальных заболеваний, таких как тромбозы сосудов, инфаркт, гипертоническая болезнь, инсульт, некоторые формы хронического невынашивания беременности, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, диабет, алкоголизм, остеопороз, болезнь Альцгеймера и многих других.

Генетическое тестирование можно проводить в любом возрасте, не поздно и в глубокой старости. Но лучше - в молодые или даже детские годы, чтобы легче было выработать полезные в каждом конкретном случае поведенческие, пищевые привычки, меры профилактической фармакологической направленности в целях первичной профилактики.

Генетические маркеры человека остаются неизменными в течение всей его жизни, поэтому исследование повторять не нужно. По мере продвижения науки

вперед, может появиться возможность исследовать вновь открытые маркеры и, при желании, можно дополнить генетический паспорт [26, 89].

Определенную часть задач по созданию ГП могла бы взять на себя сравнительно новая, но успешно функционирующая структура в системе здравоохранения – Центры здоровья для детей.

1.4. Центры здоровья для детей - основа первичной тромбопрофилактики

Центры здоровья – это та структура, которая на деле занимается формированием здорового образа жизни населения. Она не может решить все задачи, но часть задач и очень важных, она взяла на себя, стала звеном, которое совместно с другими ведомствами помогает людям быть здоровыми.

Важным значением Центров здоровья является тот факт, что они усиливают первичную индивидуальную профилактику среди населения. В Центрах здоровья есть кабинет медпрофилактики. Специалисты, которые в нем работают, занимаются популяризацией профилактики. Они также выезжают в школы, детские сады, на предприятия, помогают разрабатывать программы укрепления здоровья работников. Они плотно сотрудничают с министерствами и ведомствами, участвуют в коррекции действующих городских и областных программ по оздоровлению, взаимодействуют со СМИ [8, 15, 94, 110, 122].

Основными целями деятельности центра здоровья являются:

А. Реализация мероприятий по формированию здорового образа жизни у граждан, обратившихся в центр здоровья, включая сокращение потребления алкоголя и табака.

Б. Мотивиция граждан к личной ответственности за свое здоровье и здоровье своих близких и окружающих.

В. Выявление факторов риска неинфекционных заболеваний.

Г. Просвещение и информирование населения о вреде употребления алкоголя и табака.

Таким образом основными функциями центров здоровья являются: оценка функциональных и адаптивных резервов организма с учетом возрастных особенностей, прогноз состояния здоровья; динамическое наблюдение за пациентами группы риска развития неинфекционных заболеваний; осуществление мониторинга реализации мероприятий по формированию здорового образа жизни, факторов риска развития заболеваний; разработка индивидуальной программы по ведению здорового образа жизни, в том числе с учетом физиологических особенностей детского возраста; информирование населения о вредных и опасных для здоровья человека факторах; групповая и индивидуальная пропаганда здорового образа жизни, профилактика возникновения и развития факторов риска различных заболеваний (курение, алкоголь, гиподинамия и др.) и формирование у граждан ответственного отношения к своему здоровью и здоровью своих детей и близких; Формирование у населения принципов «ответственного родительства»; обучение граждан гигиеническим навыкам и мотивирование их к отказу от вредных привычек, включающих помощь в отказе от потребления алкоголя и табака; обучение граждан эффективным методам профилактики заболеваний с учетом возрастных особенностей; консультирование по сохранению и укреплению здоровья, включая рекомендации по коррекции питания, двигательной активности, занятиям физкультурой и спортом, режиму сна, условиям быта, труда (учебы) и отдыха.

Распространенность основных факторов риска в России достаточно высока: курят 59,8 % взрослых мужчин и 9,1 % женщин, имеют АГ 39,9 % и 41,1 %, гиперхолестеринемию 56,9 % и 55,0 %, ожирение 11,8 % и 26,5 %, соответственно [12, 15, 17]. Увеличилась распространенность курения среди молодежи, особенно молодых женщин. С 1990 по 2006 год потребление алкоголя на душу населения возросло не менее чем в 2,5 раза. Избыточно потребляют алкоголь 12,0 % мужчин и 3,0 % женщин, разовое потребление алкоголя в 5 и 2 раза, соответственно, превышает безопасные дозы [29, 49, 103, 122]. Согласно опросам, более трети россиян не заботятся о своем здоровье. Здоровье не рассматривается

большинством населения как общественная и персональная ценность. В последние десятилетия значительное влияние на здоровье населения страны оказывают психосоциальные факторы: психосоциальный стресс и тесно связанные с ним тревожные и депрессивные состояния [1, 10, 81, 145].

Проведенные длительные проспективные исследования показывают, что основные факторы риска нередко возникают в детстве и носят относительно стабильный характер, поскольку их наличие подтверждается при повторных исследованиях, проведенных уже во взрослом состоянии. Это создает предпосылки для проведения ранней профилактики ССЗ, когда патологические проявления носят нестойкий характер, когда еще не сложился далекий от здорового образа жизни стереотип поведения [2, 6, 7, 8, 16, 17, 49, 57, 70].

Таким образом, учитывая наличие взаимосвязи между факторами риска у детей и у взрослых, нужно уделять большее внимание процессу исследования факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии в детской популяции с целью формирования программ профилактической направленности для предотвращения далеко от здорового образа жизни стереотипа поведения у будущего взрослого поколения. Большинство факторов риска формируются в детском и подростковом возрасте и сохраняются до зрелого возраста [71, 110, 145].

1.5 Показатель качества жизни как критерий комплексной оценки состояния здоровья детей с факторами риска тромбоз-ассоциированных заболеваний

Исследование качества жизни в медицине – уникальный подход, позволяющий принципиально изменить традиционный взгляд на проблему состояния здоровья и комплексно изучить показатели качества жизни человека, оценивая все составляющие здоровья – физическое, психологическое и социальное функционирование [1, 2, 6, 11, 12]. Качество жизни это интегральная характеристика, основанная на субъективном восприятии человека и в современной медицине широкое распространение получил термин «качество

жизни, связанное со здоровьем». Определение понятия «качество жизни» логично и структурно связано с дефиницией здоровья, данной Всемирной организацией здравоохранения:

«Здоровье – полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания».

Согласно данным зарубежных ученых, количество исследований качества жизни в педиатрии значительно меньше, чем у взрослого населения, хотя отмечается тенденция к постоянному росту числа публикаций, что свидетельствует о несомненной актуальности данной проблемы, поэтому в настоящее время исследование качества жизни является одним из актуальных научных направлений и определено как приоритетное в отечественной медицине, в том числе в педиатрии [13, 14, 49, 321, 324, 325].

Изучение региональных особенностей состояния здоровья и качества жизни здоровых и больных детей – одна из актуальнейших задач современной педиатрии [1, 11, 12, 40, 81]. Качество жизни охватывает физическое, психологическое и социальное благополучие так, как его воспринимает сам пациент, и позволяет количественно оценить влияние на перечисленные составляющие болезней, травм и методик лечения [6, 7, 13]. Исследование качества жизни в педиатрии - это восприятие и оценка ребёнком различных сфер жизни, имеющих для него значение, и те ощущения, которые связаны для него с проблемами в функционировании.

По мнению Новик А.А. и Т. И. Ионовой (2008), качество жизни ребёнка – это интегральная характеристика здоровья ребёнка, основанная на его субъективном восприятии. Показатели качества жизни отражают состояние здоровья детей и могут помочь в интегральной оценке эффективности профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий. Методология исследования качества жизни – это новое актуальное направление междисциплинарных исследований, позволяющая провести комплексный анализ физического, психологического и социального функционирования детей. В настоящее время мало известно об отношении детей к своему здоровью, но не менее важно

изучение качества жизни здорового ребёнка. Поэтому одним из главных направлений в исследовании качества жизни у детей является определение состояния оптимального здоровья с позиций самого ребёнка, его родителей. В детском и подростковом возрасте изучение качества жизни строится на тех же принципах, что и у взрослых [81, 85, 86].

Исследование качества жизни в педиатрии это простой, надежный и эффективный способ оценки состояния ребенка, который дополняет данные традиционного клинического, лабораторного и инструментального обследования и позволяет получить комплексную информацию о его физическом, психологическом и социальном функционировании. Метод исследования качества жизни можно применять для решения разных задач в педиатрии: от популяционных исследований качества жизни до оценки качества жизни как элемента индивидуального мониторинга состояния ребенка [323, 324, 325].

Здоровье детей во многом определяет состояние общества, в котором они растут, его потенциал и перспективы. Человек всю последующую жизнь реализует тот потенциал здоровья, который заложен в детском возрасте. В настоящее время ситуацию с состоянием здоровья детей в России можно рассматривать как кризисную, сохраняются и нарастают негативные тенденции показателей здоровья детского населения. Согласно данным, полученным в Научном Центре Здоровья Детей РАМН, не более 3-10% детей могут считаться здоровыми, отмечается преимущественный рост хронической неинфекционной патологии, частота которой за последние 10 лет увеличилась на 22%. Наряду с соматическим, ухудшается нервно-психическое и репродуктивное здоровье детей, их физическое развитие, нарастает уровень инвалидности [2, 7, 8, 14, 17, 324].

Но традиционные методы обследования дают одностороннее представление о болезни и эффективности лечения, но не позволяют оценить психологическую, социальную дезадаптацию ребенка, его отношение к своему состоянию. Включение оценки качества жизни в программу обследования может решить эту проблему, что позволит повысить качество медицинской помощи. По мнению М.

Bullinger (2006), качество жизни детей может явиться конечной точкой в оценке эффективности медицинских вмешательств в области профилактики [145, 146].

Ряд исследований посвящен влиянию различных факторов риска на качество жизни детей. Установлено, что плохое физическое здоровье детей снижает их общую удовлетворенность жизнью. Результаты мультицентрового проекта KIDSCREEN, проведенного в Европе, показали, что наиболее значимыми социально-экономическим факторами, влияющими на качество жизни, связанное со здоровьем детей, являются образование родителей и доход семьи. У детей родителей с высшим образованием качество жизни выше, также оно увеличивается с ростом благосостояния семьи, особенно это заметно у подростков. Экологические факторы тоже могут воздействовать на качество жизни детей. Длительное наблюдение за детьми показало неблагоприятное воздействие загрязнения окружающей среды на качество жизни [49, 57].

Показатель качества жизни (КЖ) является одним из ключевых критериев при оценке эффективности медицинских мероприятий в зарубежной педиатрии.

В настоящее время наиболее информативным и доступным инструментом оценки состояния здоровья детей на индивидуальном, групповом и популяционном уровне являются профилактические медицинские осмотры, по результатам которых дается комплексная оценка состояния здоровья. С.М. Громбах в 1984 году указывал, что биологической оценки недостаточно для комплексного подхода к проблеме, так как многие дети, которые с чисто врачебных позиций не могут считаться здоровыми, на деле вполне справляются со своими социальными функциями и, стало быть, представляют вполне полноценных членов общества [16, 70, 322, 330]. В связи с этим, возникает необходимость более детальной характеристики здоровья, оценки его уровня или степени, основанной на степени реализуемых возможностей, то есть степени социальной дееспособности, или социальной адаптации. Ученым впервые было предложено разделение детей на социальные группы здоровья, которые могут не совпадать с традиционными группами медицинского здоровья.

Много предложений по совершенствованию методики было высказано другими ведущими учеными. Так, по мнению В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова, традиционный подход к оценке состояния здоровья детей не учитывает факторов риска социально-гигиенического порядка, в результате чего два здоровых ребенка, но один с высокой, а другой с низкой степенью социальной активности относятся к I группе здоровья, хотя вероятность заболеть у них разная [1, 2, 3, 12]. Авторами было предложено дополнить комплексную оценку еще одним критерием - степенью наличия факторов риска. По мнению А.А. Баранова, для качественно нового этапа развития гигиены детства и профилактической педиатрии необходимо расширение арсенала единых и адекватных критериев здоровья на основе отождествления понятия здоровья с функциональными возможностями и дееспособностью организма ребенка [10, 14, 15, 18].

Необходимость расширения числа критериев оценки состояния здоровья детей обусловлена тем, что дети, относимые к одной и топ же группе, неоднородны по уровню биологической и психосоциальной адаптации, имеют различную динамику роста и развития, протекания патологических процессов, поэтому новым критерием оценки состояния здоровья детей может стать показатель качества жизни [1, 2, 147].

Существует несколько причин, по которым качество жизни может использоваться как критерий комплексной оценки состояния здоровья детей:

1. Качество жизни является субъективным показателем, который в сочетании с объективными медицинскими данными может обеспечить комплексный подход к оценке здоровья. В данном случае будет учтено мнение самого ребенка о своем благополучии, которое может отличаться от мнения врача.

2. Качество жизни само по себе - комплексный показатель, который не только дает представление о физической, эмоциональной и социальной адаптации ребенка, но и избавляет от необходимости проведения дополнительных трудоемких тестов, в частности психологических, что затруднительно в практической педиатрии.

3. Качество жизни является количественной методикой, что значительно упрощает оценку результатов и делает их сравнимыми.

4. Качество жизни может быть эффективен для разработки критериев оценки адаптационных возможностей детей к воздействию факторов риска окружающей среды.

5. Метод изучения качества жизни является недорогим, простым в использовании и высокоинформативным, что отвечает требованиям, предъявляемым к методикам профилактических осмотров.

Качество жизни ребенка с хроническим неинфекционным заболеванием зависит от степени социальной комфортности, общения, получения информации, возможности питания, лечения, самостоятельного перемещения, получения необходимой медицинской помощи и профилактики, поддержания здоровья, реабилитационных мероприятий, получения образования и возможности дальнейшего трудоустройства. Традиционные методы обследования дают одностороннее представление о состоянии детей и не позволяют оценить психологическую, социальную дезадаптацию ребенка, его отношение к своему состоянию. Включение оценки качества жизни в программу обследования может решить эту проблему [70, 71, 86, 91, 92].

Таким образом, исследование только соматического статуса детей с факторами риска тромбоз-ассоциированных заболеваний в современных условиях становится явно недостаточным: для оптимальной оценки клинической картины необходима оценка КЖ ребенка – «восприятие и оценка различных сфер жизни, имеющих для него значение, и те ощущения, которые связаны для него с проблемами в функционировании». Внедрение показателя качества жизни как дополнительного критерия позволит модифицировать существующую методику комплексной оценки состояния здоровья детей, причем сделать это на новом, современном уровне, с использованием международных подходов, а использование стандартного инструмента сделает результаты сравнимыми на любой территории [6, 7, 8, 13, 14, 18, 321, 322].

Повышенный интерес к исследованию качества жизни обусловлен тем, что его показатели отражают полную картину состояния здоровья ребенка, измеряют более широкий спектр повседневной активности ребенка и дают уникальную информацию, выходящую за рамки клинических симптомов [6]. Параметры качества жизни достаточно хорошо изучены при многих соматических заболеваниях и проблемах умственного состояния, которые часто наблюдаются у детей [5, 40].

В настоящее время опубликовано много работ, посвященных анализу нарушений обмена метионина и полиморфным генам фолатного цикла. Полиморфные варианты гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – фермента, играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, необходимы для синтеза метионина из гомоцистеина [45, 46, 58, 59]. Снижение активности фермента способствует избыточному накоплению гомоцистеина в крови и нарушению процессов метилирования в клетках, что становится основой развития таких патологических состояний, как: атеросклерозы, атеротромбозы, дефект (не заращение) невральной трубки, инфаркты, нарушение расхождения хромосом в оогенезе (повышает риск рождения детей с синдромом Дауна) [46, 58]. У гетерозиготных носителей рецессивных патологических генов отмечаются небольшие отклонения в тестах IQ, связанных с выполнением действий, и в тестах на пространственное восприятие, увеличены показатели по личностным опросникам, тестирующим психосоматические расстройства, депрессию и эмоциональную лабильность [111, 112, 115, 156, 158, 176, 184].

Вместе с тем, по данным ряда исследований, полиморфизм C677T гена MTHFR повышает риск рождения ребенка с психическими расстройствами, умственной отсталостью, аутизмом, шизофренией, эпилепсией [192, 208]. Установлено, что дефицит фолиевой кислоты и снижение её транспорта в центральную нервную систему приводит к нарушению когнитивных реакций, возникновению напряженных ситуаций в поведении ребенка, психо-эмоциональной лабильности, депрессии [5, 115, 126, 189, 190, 193, 247, 334]. Поэтому исследование влияния полиморфизма генов фолатного метаболизма на

качество жизни подростков является важным дополнением к показателям клинического статуса, даёт более полную картину здоровья подростков и, в определенных ситуациях, необходимо для разработки индивидуальных профилактических и реабилитационных программ.

Глава 2
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование выполнено в рамках Протокола ведения Всероссийского регистра: «Генетические факторы риска тромбозов у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» и проведено в соответствии со стандартами этического комитета ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, разработанными в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 г.) и «Правилам клинической практики в РФ» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Научно-исследовательский проект был утвержден 29.10.10 г. (протокол № 12). Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для достижения поставленной цели и обоснования положений, выносимых на защиту, первоначально было обследовано 1420 подростков. Путем последовательного исключения детей, не соответствующих критериям включения, число подростков составило 1306.

В исследование включали подростков 15-16 лет с I и II группой здоровья, а так же подростков с III группой здоровья, у которых хронические заболевания находились в стадии клинической ремиссии. Критерием также было наличие добровольного информированного согласия родителей и подростков на участие в исследовании.

Из исследования были исключены 114 подростков, у которых результаты генетического исследования были рассмотрены как сомнительные и генотипирование не проведено из-за недостаточного количества биологического материала.

Генотипирование. Биологический материал получен методом буккального соскоба, взятием буккального эпителия с помощью одноразовой системы забора. Молекулярно-генетический анализ образцов проводили в группе фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск). В основе анализа лежит метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TagMan зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК (рис.4).

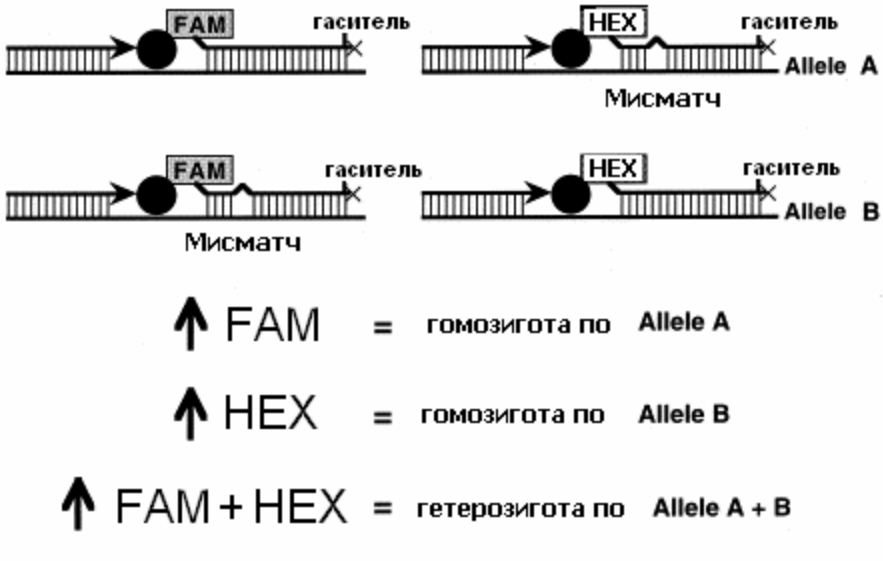


Рис. 4. Генотипирование образцов методом Real-Time PCR с использованием конкурирующих TaqMan зондов.

Два олигонуклеотидных зонда, отличающихся по структуре на один полиморфный нуклеотид, имеют на 5′-конце разные флуоресцентные красители, а на 3′-конце гаситель флуоресценции. На стадии отжига праймеров зонды количественно связываются с матрицей, на стадии элонгации происходит гидролиз зонда за счет 5′-экзонуклеарной активности полимеразы и пространственное разобщение гасителя и флуорофора, в результате чего увеличивается его флуоресценция. Увеличение флуоресценции пропорционально количеству синтезированного ПЦР-продукта. Гибридизация зонда с матрицей более эффективна в случае полной комплементарности, следовательно,

преобладает накопление флуоресцентного сигнала, соответствующего полностью комплиментарному зонду. Генотип образца определяется по соотношению интенсивности флюоресценции двух красителей, соответствующих двум разным аллелям.

Амплификацию проводили с помощью амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США). Масс-спектрометрия методом MALDI-ToF на анализаторе Autoflex III smartbeam (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany).

Исследованные полиморфизмы:

1. Полиморфизм фактор *V* Лейден (*R*506*Q G>A*, *rs*6025)
2. Полиморфизм фактора *II* протромбина (*G*20210*A G>A*, *rs*1799963)
3. Полиморфизм фактора *VII* свертывания крови (*G*10976*A G>A*, *rs*6046)
4. Полиморфизм фактора *XIII* свертывания крови (*G*9*T G>T*, *rs*5985)
5. Полиморфизм FGB-фибриногена (фактор *I* свертывания крови) (*G*(-455)*A*, *rs*1800790)
6. Полиморфизм ингибитора активатора плазминогена *PAI-I* типа (*5G*(-675)*4G*, *rs*1799889)
7. Полиморфизм *ITGB3-b* интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена, *GPIIIa*) (*T*1565*C*, *rs*5918)
8. Полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (*A*223*V C*677*T*, *rs*1801133)
9. Полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (*E*429*A A*1298*C*, *rs*1801131)
10. Полиморфизм *MTR* (B12-зависимая метионин-синтаза) (*A*2756*G*, *rs*1805087)
11. Полиморфизм *MTRR* (метионин-синтаза редуктаза) (*A*66*G*, *rs*1801394)

Оценка состояния системы гемостаза

Для оценки состояния системы гемостаза выполнялись скрининговые коагуляционные тесты: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ) и показатель международного нормализованного отношения в протромбиновом тесте (МНО), тромбиновое время (ТВ), определение содержания фибриногена в плазме хронометрическим

методом, определение растворимых фибрин – мономерных комплексов в о – фенантролиновом тесте. Данные тесты проводились с использованием реагентов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия). Коагуляционная активность фактора VIII (Ф. VIII) в модифицированном на основе АПТВ тесте проводилась с использованием реагентов этой же фирмы. Для оценки антикоагулянтного потенциала крови использовались хромогенные методы определения активности антитромбина – III (АТ – III) и протеина С с применением тест – систем фирм «Технология – Стандарт» (Россия) и Siemens(Германия) соответственно. Фибринолитическая активность плазмы крови оценивалась в коагуляционном тесте XIIa – зависимого фибринолиза с применением реагентов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия), активность плазминогена определялась хромогенным методом с применением тест – системы той же фирмы. Выполнялось определение антигенов тканевого активатора плазминогена (|PA) и его ингибитора PAI-1 иммунологическим методом с применением наборов реагентов фирмы Technoclone (Австрия). Для диагностики антифосфолипидного синдрома применялись функциональные методы, основанные на способности многих видов антифосфолипидных антител оказывать in vitro антикоагулянтное действие, что выявлялось в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах – модифицированном АПТВ, ПВ с разведенным тромбопластином, побетоксовом времени с разведенным ядом гюрзы. С этой целью применялись реагенты фирмы «Технология – Стандарт» (Россия). Коагуляционные тесты выполнялись на автоматическом коагулометре Siemens CA (Япония).

Для определения тромбогенного риска определялись также показатели: D-димеры, тромбинантитромбиновый комплекс (ТАТ), гомоцистеин, а также маркеры дисфункции эндотелия эндотелин – 1 (ЭТ-1), антиген фактора Виллебранда (VWF:ag) и ристоцетин – кофакторная активность фактора Виллебранда (VWF:RCo). Определение D-димеров проводилось иммунотурбодиметрическим методом с использованием реагентов фирмы Helena Biosciences (Великобритания), реагенты этой компании использовались также для определения фактора Виллебранда. Тромбин – антитромбиновый комплекс

определялся методом иммуноферментного анализа с применением набора реагентов фирмы Assaypro (США). Изменение уровня ЭТ -1 в сыворотке крови выполнялось иммуноферментным методом с исползованием набора реагентов фирмы Biomedica(Автрия).

Содержание в перифирической крови гомоцистеина оценивалось методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов фирмы Axis- Shild PoC AS(Норвегия).

Более полный анализ сосудисто- тромбоцитарного гемостаза был получен при дополнительном исследовании агрегационной функции тромбоцитов с автоматическим определением количества тромбоцитов периферической крови. Применялись индукторы агрегации тромбоцитов ристомицин, адреналин,АДФ, арахидоновая кислота (реагенты фирмы «Технология – Стандарт» Россия). Исследования проводились на оптическом агрегометре Chronolog 490 D (компания Chronolog Corporation, США).

Клинические методы включали стандартное общее обследование, в том числе осмотры специалистами (неврологом, ортопедом, оториноларингологом, окулистом, гинекологом и т.д.), по показаниям – другими специалистами.

Основная клиническая патология, выявленная у подростков, распределялась по классам заболеваний в соответствии с десятым пересмотром Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. Дополнительные сведения о состоянии здоровья подростков получены из «Истории развития ребенка» (форма № 112/у) и «Медицинской карты ребенка для образовательных учреждений» (форма № 26/у - 2000).

Анкетирование. По установленной в проекте Регистра форме проводилось анкетирование подростков [83]. В анкете уточнялась информация о возможном наличии личного и семейного тромботического анамнеза, ряда форм соматической патологии и других факторов риска – курения, занятия игровыми видами спорта, страдания хронической инфекцией, полиглобулинемией, приема комбинированных оральных контрацептивов, анаболических стероидов и др.

Параметры качества жизни. Инструментом изучения качества жизни служил общий опросник – Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0), вариант для детей в возрасте от 13 до 18 лет [321, 322].

Перед началом обработки данных анализировалась тщательность заполнения ответов. Из анализа исключались ответы с исправлениями, формальные или заведомо фиктивные. В исследовании принимали участие респонденты, у которых не было острых заболеваний и обострения хронических процессов.

Преимуществами данного инструмента являются следующие:

• наличие психометрических свойств;

• простота и удобство в заполнении, статистической обработке и интерпретации результатов;

• широкий возрастной диапазон (от 2 до 18 лет);

• наличие параллельных форм для родителей;

• наличие возможности добавления специальных модулей для исследования качества жизни детей при различных заболеваний.

Опросник состоит из 23 вопросов, которые объединены в следующие шкалы:

- физическое функционирование (ФФ) - 8 вопросов;
- эмоциональное функционирование (ЭФ) - 5 вопросов;
- социальное функционирование (СФ) - 5 вопросов;
- школьное (ролевое) функционирование (ШФ) - 5 вопросов.

Ответы на вопросы представлены в виде шкал Ликерта. Шкала Ликерта представляет собой горизонтально или вертикально расположенные варианты ответов на вопрос, каждому из которых соответствует цифра.

Респондент (ребенок или родитель) отвечает на вопрос, выбирая один из предложенных вариантов ответов. Каждому вопросу соответствует 5 вариантов ответов: «никогда», «почти никогда», «иногда», «часто», «почти всегда». После проведения шкалирования результаты оценки выражают в баллах от 0 до 100 по

каждой из четырех шкал опросника. Чем выше балл по шкале опросника PedsQL™ 4.0, тем лучше показатель качества жизни.

Кроме того, в процессе шкалирования данных могут быть получены суммарные баллы по различным шкалам опросника:

- суммарный балл психосоциального компонента качества жизни (ПСФ) - характеристика шкал эмоционального, социального и школьного функционирования;
- суммарный (общий) балл по всем шкалам опросника - характеристика шкал физического, эмоционального, социального и школьного функционирования.

Общее количество баллов после процедуры перекодирования рассчитывается по 100-балльной шкале: чем выше итоговая величина, тем лучше показатель качества жизни ребенка.

При разработке опросника PedsQL™ 4.0 заложен модульный принцип, к базовому опроснику, так называемым основным шкалам Детского опросника качества жизни (PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales), возможно добавление специальных модулей для исследования качества жизни детей при различных заболеваниях (PedsQL™ 4.0 Disease Specific Modules).

Для нашего исследования был выбран вариант опросника PedsQL™ 4.0 для детей в возрасте от 13 до 18 лет, который мальчики и девочки подросткового возраста заполняли независимо друг от друга и от родителей. Опросник имеет общие шкалы, представляющие собой отдельную версию - PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales, описывающую физическое, эмоциональное, социальное и школьное (ролевое) функционирование.

Результаты опроса были внесены в электронную базу данных, перекодирование данных в баллы качества жизни было выполнено в отделе социальной педиатрии Научного центра здоровья для детей РАМН г. Москва (руководитель лаборатории, д.м.н. И.В. Винярская).

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ (ППП) StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение

BXXR006D092218FAN11). Для оценки нормальности эмпирических распределений использовался критерий Колмогорова-Смирнова, критическая величина уровня значимости принята равной 0,05. Анализ полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с вычислением средних величин (m), показателя достоверности различий при сравнении между группами (*p*).

Распределение значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для каждого показателя вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ), величина которого характеризует степень доказательности данных, в то время как значение *p* указывает на вероятность отклонения нулевой гипотезы. Достоверность различия количественных показателей между 2 группами документировали посредством U-критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера. В расчетах использовали φ – угловое преобразование Фишера и χ^2. Различие сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Попарное сравнение частот аллелей и генотипических групп в разных популяциях проводили посредством точного критерия Фишера (ТКФ). Кроме того, в нашем исследовании были использованы следующие параметры доказательной медицины [95]:

- относительный риск (ОР) – отношение частоты изучаемого исхода во второй подгруппе к его частоте в первой подгруппе ОР = A/(A+B)/C/(C+ D). Значение ОР от 0 до 1 соответствует снижению риска, более 1 – его увеличению. ОР равный 1 означает отсутствие эффекта. ОР рассчитывается также на основе таблицы сопряженности, где приведены все возможные исходы исследования;

- отношение шансов (ОШ) — отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска, более 1 — его увеличению. ОШ равное 1 означает отсутствие эффекта. ОШ = A/B : C/D.

Соответствие распределения генотипических частот равновесию Харди-Вайнберга проверяли посредством критерия χ^2, используя при этом онлайн калькулятор (http://www.oege.org/software/hardy-weiberg.shtml).

Состояние генного разнообразия оценивали вычислением: индекса относительного отклонения (D) наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой и показателя информационного содержания полиморфизма (PIC).

Для оценки значимости постоянных и временных факторов тромбогенного риска в прогнозировании развития тромботических осложнений использован метод, основанный на формуле Байеса, которая входит в математический аппарат теории вероятности и метод последовательного статистического анализа А. Вальда [37]. Для оптимизации альтернативной диагностики применена методика неоднородной последовательной процедуры (НПП), разработанная А.А. Генкиным и Е.В. Гублером [48], которая позволяет определять диагностическую ценность признаков путем вычисления диагностических (или прогностических) коэффициентов и информативности.

В соответствии с методом А. Вальда вычисление прогностических коэффициентов (ПК) каждого из признаков проводилось по формуле:

ПК = 10 x lgP1/P2, где ПК – прогностический коэффициент; Р1 – относительная частота признака в первом верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы; Р2 – относительная частота признака во втором верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы.

Информативность каждого из прогностических коэффициентов рассчитывали по формуле Кульбака [74]:

I = 0,5 x ПК x (P1 - P2), где I – информативность прогностического коэффициента; ПК – прогностический коэффициент; Р1 - относительная частота признака в первом верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы; Р2 – относительная частота признака во втором верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы [25]. В отличие от критериев статистической значимости различий, мера Кульбака позволяет оценить не достоверность различий между распределениями, а степень этих различий.

Расчет и оценку величин чувствительности, специфичности и прогностической значимости выявления каждого признака проводили с учетом рекомендаций [116]. Под чувствительностью понимали вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни или доля истинноположительных результатов теста среди больных (показатель истинной положительности). Под специфичностью понимали вероятность отрицательного результата диагностического теста в отсутствие болезни или доля истинноотрицательных результатов теста среди здоровых (показатель истинной отрицательности) (Geerling J., 1998).

Глава 3

Распределение полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови и генов фолатного цикла у подростков г. Барнаула

3.1. Характеристика исследованных генов факторов свертывания крови у подростков г. Барнаула

Проведено генетическое исследование семи протромботических полиморфных маркеров генов-кандидатов: фактора *II* протромбина (*G*20210*A*); фактора *V* Лейден (*Arg506Gln*); фактора *VII* свертывания крови (*Arg353Gln*); фактора *XIII* свертывания крови (*Val134Leu*); фибриногена *G*(-455)*A*; тромбоцитарного рецептора фибриногена – *ITGB3-b интегрин* (*T*1565*C*) *GPIIIa*; ингибитора активатора плазминогена *PAI-1 4G*(-675)*5G*.

Исследованные гены-кандидаты предрасположенности к повышенному тромбообразованию и количество обследованных подростков с учетом половых различий представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика исследованных генов факторов свертывания крови и число обследованных подростков с учетом половых различий

Ген	Белковый продукт	Полиморфизм/ мутация	Мальчики	Девочки	Всего
FII	Коагуляционный фактор 2/ протромбин	*G*20210*A*	580	726	1306
FV	Коагуляционный фактор 5	*A*506*G*	580	726	1306
F VII	Коагуляционный фактор 7	*G*10976*A*	103	177	280
F XIII	Фибриназа	*G9T*	149	281	430
FGB	β-фибриноген	*G*(-455)*A*	89	150	239
PAI-1	Ингибитор активатора плазминогена 1 типа	*4G* (- 675) *5G*	580	726	1306
ITGB3-b	Гликопротеин 3а (*GPIIIa*)	*T*1565*C*	121	326	447

В ходе исследования в популяции подростков были рассчитаны частоты аллелей изученных полиморфных вариантов генов системы свертывания крови. Результаты генотипирования выявили, что частота аллеля *A* 20210 гена *FII* (*p*=0,025) и аллеля *C*1565 гена *GPIIIA* (*p*=0,010) в популяции девочек статистически значимо выше по сравнению с мальчиками. Вместе с тем, доля аллеля *4G* (-675) гена *PAI-1* (*p*=0,027) достоверно чаще определялась у мальчиков, а доля аллеля *5G* (-675) гена *PAI-1* (*p*=0,044) с большей частотой выявлена у девочек. По остальным частотам аллелей в исследованных полиморфных вариантах генов статистически значимых различий не наблюдалось (табл. 2).

Таблица 2

Распределение частот аллелей генов факторов свертывания крови в популяции подростков г. Барнаула

Локус	Аллели	Мальчики (%)	Девочки (%)	Всего (%)	*p*
FII	*G*	1151 (99,2)	1426 (98,2)	2577 (98,7)	0,890
*G*20210*A*	*A*	9 (0,79)	26 (1,8)	35 (1,3)	**0,025**
FV	*G*	1141 (98,4)	1429 (98,4)	2570 (98,4)	1,000
*G*1691*A*	*A*	19 (1,64)	23 (1,6)	42 (1,6)	1,000
FVII	*G*	178 (86,4)	323 (91,2)	501 (89,5)	0,735
*G*10976*A*	*A*	28 (13,6)	31 (8,8)	59 (10,5)	0,068
FXIII	*G*	229 (76,8)	427 (76,0)	656 (76,3)	0,936
*G*226*A*	*A*	69 (23,2)	135 (24,0)	204 (23,7)	0,761
FGB	*G*	140 (78,6)	233 (77,7)	373 (78,0)	0,316
G(-455)*A*	*A*	38 (21,4)	67 (22,3)	105 (22,0)	0,360
GPIIIa	*T*	225 (93,0)	569 (87,3)	794 (88,8)	0,619
*T*1565*C*	*C*	17 (7,0)	83 (12,7)	100 (11,2)	**0,010**
PAI-1 4G	*5G*	489 (42,2)	651 (44,8)	1140 (43,6)	**0,044**
(-675)*5G*	*4G*	671 (57,8)	801 (55,2)	1472 (56,4)	**0,027**

Статистика: *p* – точный критерий Фишера (ТКФ); в скобках - %.

При анализе частоты встречаемости мутаций и полиморфных вариантов с учетом половых различий определено (табл. 3), что мутация генотипа 20210 *GG* гена *FII* с большей частотой определялась у мальчиков-подростков (*p*=0,025), гетерозиготная форма полиморфизма с достоверно чаще регистрировалась у девочек (*p*=0,025). Полиморфизм *G*1691*A* гена *FV* Leiden, мутация *G*(-455)*A* гена *FGB*, полиморфизм *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1* выявлялись с одинаковой частотой у мальчиков и девочек подросткового возраста (*p*>0,05). Генотип 10976 *GG* фактора *VII* чаще встречался у девочек (*p*=0,037), а у мальчиков отмечена большая частота

распределения гетерозиготного генотипа 10976 *GA* гена фактора *VII* (*p*=0,036). По остальным полиморфным вариантам генов факторов свертывания крови различий не выявлено.

Таблица 3

Распределение частот генотипов генов факторов свертывания крови у подростков г. Барнаула Алтайского края

Ген	Генотип	Мальчики (%)	Девочки (%)	Всего (%)	*p*
FII	20210 *GG* 20210 *GA* 20210 *AA*	571 (98,4) 9 (1,6) 0 n=580	700 (96,4) 26 (3,6) 0 n=726	1271 (97,3) 35 (2,7) 0 n=1306	0,025 0,025 -
FV	1691 *GG* 1691 *GA* 1691 *AA*	561 (96,7) 19 (3,3) 0 n=580	703 (96,8) 23 (3,2) 0 n=726	1264 (96,8) 42 (3,2) 0 n=1306	1,00 1,00 -
FVII	10976 *GG* 10976 *GA* 10976 *AA*	78 (75,7) 22 (21,4) 3 (2,9) n=103	151 (85,3) 21 (11,4) 5 (2,8) n=177	229 (81,8) 43 (15,3) 8 (2,9) n=280	0,037 0,036 1,00
FXIII	226 *GG* 226 *GA* 226 *AA*	90 (60,4) 49 (32,9) 10 (6,7) n=149	164 (58,4) 99 (35,2) 18 (6,4) n=281	254 (59,1) 148 (34,4) 28 (6,5) n=430	0,681 0,597 1,00
FGB	(-455) *GG* (-455) *GA* (-455) *AA*	55 (61,8) 30 (37,7) 4 (4,5) n=89	94 (62,7) 45 (30,0) 11 (7,3) n=150	149 (62,3) 75 (31,4) 15 (6,3) n=239	1,00 0,567 0,422
PAI-1	(-675) *5G/5G* (-675) *4G/5G* (-675) *4G/4G*	115 (19,8) 259 (44,7) 206 (35,5) n=580	154 (21,2) 343 (47,3) 229 (31,5) n=726	269 (20,6) 602 (46,1) 435 (33,3) n=1306	0,582 0,372 0,140
GPIIIA	1565 *TT* 1565 *TC* 1565 *CC*	104 (86,0) 17 (14,0) 0 n=121	248 (76,1) 73 (22,4) 5 (1,5) n=326	352 (78,7) 90 (20,2) 5 (1,1) n=447	0,027 0,063 0,330

Статистика: *p* – точный критерий Фишера (ТКФ); в скобках - %.

В исследованной выборке подростков не было обнаружено минорных аллелей полиморфного варианта *G*20210*A* гена *FII* и полиморфизма *G*1691*A* гена пятого фактора свертывающей системы крови (*FV*). Структуру полиморфных

вариантов генов факторов свертывания крови с учетом гендерных особенностей демонстрирует табл. 4.

Таблица 4

Гендерные особенности структуры полиморфизмов генов факторов свертывания крови у подростков г. Барнаула Алтайского края

Мутация (полиморфизм)	Мальчики n (%)	Девочки n (%)	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	z/*p*
*G*20210*A FII:* Htzg (*GA*)	9 (1,6)	26 (3,6)*	0,43 (0,21-0,92)	0,42 (0,20-0,91)	2,193/ 0,028
*G*20210*A FII:* Hmzg (*AA*)	0	0	-	-	-
*G*1691*A FV*: Htzg (*GA*)	19 (3,3)	23 (3,2)	1,03 (0,57-1,88)	1,03 (0,56-1,92)	0,110/ 0,913
*G*1691*A FV*: Hmzg (*AA*)	0	0	-	-	-
*G*10976*A FVII*: Htzg (*GA*)	22 (21,4)	21 (11,9)*	1,80 (1,04-3,11)	2,02 (1,05-3,89)	2,099/ 0,036
*G*10976*A FVII:* Hmzg (*AA*)	3 (2,9)	5 (2,8)	1,05 (0,49-2,21)	1,05 (0,47-2,34)	0,122/ 0,903
*G*226*A FXIII:* Htzg (*GA*)	49 (32,9)	99 (35,2)	0,93 (0,71-1,23)	0,91 (0,59-1,37)	0,487/ 0,626
*G*226*A FXIII:* Hmzg *(AA*)	10 (6,7)	18 (6,4)	1,05 (0,49-2,21)	1,05 (0,47-2,34)	0,122/ 0,903
G(-455)*A FGB:* Htzg (*GA*)	30 (37,7)	45 (30,0)	1,12 (0,77-1,64)	1,19 (0,68-2,08)	0,597/ 0,551
G(-455)*A FGB*: Hmzg (*AA*)	4 (4,5)	11 (7,3)	0,61 (0,20-1,87)	0,59 (0,18-1,93)	0,866/ 0,386
*T*1565*C GPIIIa:* Htzg (*TC*)	17 (14,0)	73 (22,4)	0,63 (0,39-1,02)	0,57 (0,32-1,00)	1,937/ 0,053
*T*1565*C GPIIIa:* Hmzg (*CC*)	0	5 (1,5)	0,24 (0,01-4,37)	0,24 (0,01-4,38)	0,962/ 0,336
4G(-675)*5G PAI-1:* Htzg (*4G/5G*)	259 (44,7)	343 (47,3)	0,94 (0,84-1,06)	0,90 (0,72-1,12)	0,933/ 0,351
4G(-675)*5G PAI-1:* Hmzg (*4G/4G)*	206 (35,5)	229 (31,5)	1,13 (0,96-1,31)	1,19 (0,95-1,51)	1,514/ 0,130

Статистика: точный критерий Фишера; z – z-статистика; * - статистически значимые различия показателей у мальчиков и девочек; ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов.

При анализе распределения частот Htzg и Hmzg генотипов генов свертывающей системы крови с учетом гендерных особенностей (табл. 4) выявлено, что у девочек-подростков частота встречаемости полиморфизма *A*20210*G* гена *FII* в гетерозиготном состоянии (3,6% против 1,6% у мальчиков, p=0,028) была выше, а гетерозиготный полиморфизм *G*10976*A* гена *FVII*

(ОШ=2,02; 95% ДИ: от 1,05 до 3,89; *p*=0,036) определялся статистически значимо чаще у мальчиков. По остальным полиморфизмам различий не выявлено.

Таблица 5

Распределение генотипов и аллелей генов факторов свертывания крови в популяции подростков г. Барнаула Алтайского края

Локус	Генотип	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	Ho±s.e. He±s.e.	D
FII G20210A (n=1306)	*GG*	97,3	97,3	0,241 *p*=0,624	*G*=0,987 *A*=0,013	Ho=0,027±0,004 He=0,027±0,004	0
	GA	2,7	2,7				
	AA	0	0				
FV G1691A (n=1306)	*GG*	96,8	96,8	0,349 *p*=0,555	*G*=0,984 *A*=0,016	Ho=0,032±0,005 He=0,032±0,005	0
	GA	3,2	3,2				
	AA	0	0				
FVII G10976A (n=280)	*GG*	81,8	80,1	9,620 *p*=0,002	*G*=0,895 *A*=0,105	Ho=0,154±0,021 He=0,188±0,023	-0,181
	GA	15,4	18,8				
	AA	2,8	1,1				
FXIII G226A (n=430)	*GG*	59,1	58,2	1,028 *p*=0,311	*G*=0,762 *A*=0,237	Ho=0,344±0,021 He=0,362±0,021	-0,050
	GA	34,4	36,2				
	AA	6,5	5,6				
FGB G(-455)*A* (n=239)	*GG*	62,2	60,9	1,712 *p*=0,191	*G*=0,780 *A*=0,220	Ho=0,314±0,030 He=0,343±0,031	-0,085
	GA	31,4	34,3				
	AA	6,3	4,8				
*GPIIIa T*1565*C* (n=447)	*TT*	78,7	78,9	0,079 *p*=0,777	*T*=0,888 *C*=0,112	Ho=0,201±0,019 He=0,199±0,019	+0,010
	TC	20,1	19,9				
	CC	1,1	1,2				
PAI-1 4G (-675)*5G* (n=1306)	*5G/5G*	20,6	19,0	5,177 *p*=0,023	*5G*=0,436 *4G*=0,564	Ho=0,461±0,014 He=0,492±0,014	-0,063
	4G/5G	46,1	42,2				
	4G/4G	33,3	31,8				

Примечание. N.O. - наблюдаемые частоты генотипов; N.E. - ожидаемые частоты генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; Ho±s.e. и He±s.e. - соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Распределение частот аллелей и генотипов в изученных генах факторов свертывания крови проверено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Обнаружено, что распределение частот пяти генотипов генов факторов свертывания крови соответствует соотношению Харди-Вайнберга, однако,

зафиксировано отклонение для частот генотипов *A*10976*G* гена *FVII* (χ^2=9,620; *p*=0,002) и *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1* (χ^2=5,173; *p*=0,023), (табл. 5).

Как видно из табл. 5, наблюдаемое распределение генотипов *G*20210*A FII***,** генотипа *G*1691*A FV* и других протромботических генов согласуется с ожидаемыми частотами распределения. Фактическое распределение генотипа 10976 *GA* гена *FVII* достоверно снижено по сравнению с теоретическим, тогда как, наблюдаемое распределение генотипа 10976 *AA* гена *FVII* повышено (χ^2=9,620; *p*=0,002). Напротив, фактическое распределение Htzg (*4G/5G*) и Hmzg (*4G/4G*) генотипа *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1* статистически значимо выше по сравнению с теоретическим (χ^2=5,177; *p*=0,023) за счет избытка гетерозигот.

Таблица 6

Распределение генотипов и аллелей генов факторов свертывания крови в популяции мальчиков-подростков г. Барнаула Алтайского края

Локус	Генотип	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	Ho±s.e. He±s.e.	D
FII *G*20210*A* (n=580)	*GG*	98,4	98,4	0,035 *p*=0,851	*G*=0,922 *A*=0,008	Ho=0,016±0,005 He=0,016±0,005	0
	GA	1,6	1,6				
	AA	0	0				
FV *G*1691*A* (n=580)	*GG*	96,7	96,7	0,161 *p*=0,688	*G*=0,984 *A*=0,016	Ho=0,032±0,007 He=0,032±0,007	0
	GA	3,3	3,3				
	AA	0	0				
FVII *G*10976*A* (n=103)	*GG*	75,7	74,7	0,847 *p*=0,357	*G*=0,864 *A*=0,088	Ho=0,214±0,040 He=0,233±0,042	-0,081
	GA	21,4	23,3				
	AA	2,9	2,0				
FXIII *G*226*A* (n=149)	*GG*	60,4	59,1	0,354 *p*=0,858	*G*=0,768 *A*=0,232	Ho=0,329±0,038 He=0,356±0,039	-0,076
	GA	32,9	35,6				
	AA	6,7	5,3				
FGB *G*(-455)*A* (n=89)	*GG*	61,8	86,0	0,001 *p*=0,972	*G*=0,786 *A*=0,214	Ho=0,337±0,050 He=0,337±0,050	0
	GA	33,7	13,2				
	AA	4,5	0,8				
GPIIIa *T*1565*C* (n=121)	*TT*	86,0	86,0	0,020 *p*=0,888	*T*=0,873 *C*=0,127	Ho=0,224±0,023 He=0,222±0,023	+0,009
	TC	14,0	13,2				
	CC	0	0,8				
PAI-1 4G (-675)*5G* (n=580)	*5G/5G*	19,8	17,8	4,127 *p*=0,042	*5G*=0,422 *4G*=0,578	Ho=0,447±0,021 He=0,488±0,021	-0,084
	4G/5G	44,7	48,8				
	4G/4G	35,5	33,5				

Примечание. N.O. - наблюдаемые частоты генотипов; N.E. - ожидаемые частоты генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; Ho±s.e. и He±s.e. соответственно, наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Распределение полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови в популяции мальчиков-подростков соответствует по 5-ти из 7-ми исследованных генов равновесию Харди-Вайнберга (табл. 6). Как и в общей популяции, исключение составляет генотип *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1* (χ^2=4,127; *p*=0,042). Фактическое распределение Htzg (*4G/5G*) генотипа гена *PAI-1* статистически значимо ниже по сравнению с теоретическим, напротив, наблюдаемая частота Hmzg (*4G/4G*) генотипа гена *PAI-1* достоверно выше, чем теоретическая (*p*=0,023).

Таблица 7

Распределение генотипов и аллелей генов факторов свертывания крови в популяции девочек-подростков г. Барнаула Алтайского края

Локус	Генотип	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	Ho±s.e. He±s.e.	D
FII *G*20210*A* (n=726)	*GG*	96,4	96,4	0,241 *p*=0,624	*G*=0,982 *A*=0,018	Ho=0,036±0,007 He=0,036±0,007	0
	GA	3,6	3,6				
	AA	0	0				
FV *G*1691*A* (n=726)	*GG*	96,8	96,8	0,188 *p*=0,664	*G*=0,984 *A*=0,016	Ho=0,032±0,005 He=0,031±0,006	+0,032
	GA	3,2	3,2				
	AA	0	0				
FVII *G*10976*A* (n=177)	*GG*	85,8	83,2	11,742 *p*=0,0003	*G*=0,915 *A*=0,088	Ho=0,114±0,024 He=0,156±0,027	-0,269
	GA	11,4	16,0				
	AA	2,8	0,8				
FXIII *G*226*A* (n=281)	*GG*	58,1	57,7	0,272 *p*=0,602	*G*=0,760 *A*=0,240	Ho=0,355±0,028 He=0,366±0,029	-0,030
	GA	35,5	36,5				
	AA	6,4	5,8				
FGB *G*(-455)*A* (n=150)	*GG*	62,7	60,3	2,743 *p*=0,098	*G*=0,777 *A*=0,223	Ho=0,300±0,037 He=0,347±0,039	-0,135
	GA	30,0	34,7				
	AA	7,3	5,0				
GPIIIa *T*1565*C* (n=326)	*TT*	76,1	76,1	0,020 *p*=0,888	*T*=0,873 *C*=0,127	Ho=0,224±0,023 He=0,222±0,023	+0,009
	TC	22,4	22,4				
	CC	1,5	1,5				
PAI-1 4G (-675)*5G* (n=726)	*5G/5G*	21,2	20,1	1,464 *p*=0,226	*5G*=0,448 *4G*=0,552	Ho=0,473±0,018 He=0,495±0,018	-0,044
	4G/5G	47,3	49,5				
	4G/4G	31,5	30,4				

Примечание. N.O. - наблюдаемые частоты генотипов; N.E. - ожидаемые частоты генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; Ho±s.e. и He±s.e. соответственно, наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Как следует из табл. 7, в популяции девочек-подростков отклонение от распределения Харди-Вайнберга, зафиксировано для генотипа *G*10976*A* гена *FVII* (χ^2=11,742; *p*=0,0003). Наблюдаемое распределение Htzg (*G/A*) и Hmzg (*A/A*) генотипа гена *FVII* статистически значимо выше по сравнению с теоретическим (*p*<0,001) за счет избытка гетерозигот.

Выявленные отклонения по распределению генов факторов свертывания крови в популяции подростков можно рассматривать как возникшие в силу стохастических (случайных) причин. Однако, достоверное отклонение распределения от ожидаемого может быть обусловлено смещением выборки по каким-либо показателям важным для реализации функциональной значимости данных полиморфных вариантов.

Исследование генного разнообразия в популяции подростков выявило, что высокий уровень ожидаемой гетерозиготности по полиморфным вариантам генов факторов свертывания крови зафиксирован лишь для трех генов: *G*(-455)*A* гена *FGB* (0,343); *G*226*A* гена *FXIII* (0,362); *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1* (0,492). Высокий уровень генного разнообразия при диаллельном полиморфизме, является показателем значительного разнообразия популяции, близкого к максимальному (0,5). Гетерозиготность, обуславливает высокую жизнеспособность организмов, хорошую приспособляемость к изменяющимся условиям среды и имеет большое значение для экологической пластичности популяции.

Другой показатель генного разнообразия – PIC (информационное содержание полиморфизма), дает представление, насколько информативен выбранный маркер. Генетические маркеры генов факторов свертывающей системы крови оказались умеренно информативными: *G*(-455)*A* *FGB* (0,375); *G*226*A* *FXIII* (0,380). Высокую информативность показал генетический маркер *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1* (0,488), что согласуется с очень высокой степенью теоретической гетерозиготности по этому гену (0,492). Остальные генетические маркеры факторов свертывания крови оказались мало информативными, что согласовалось с низкой степенью ожидаемой гетерозиготности (от 0,027 до 0,199).

Таким образом, установлено, что частоты минорных аллелей *A*20210 гена *FII* и *C*1565 гена *GPIIIa* статистически значимо выше определялись в популяции девочек, напротив, доля аллеля *4G* гена *PAI-1* фиксировалась достоверно чаще у мальчиков. Показано отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в популяции подростков по частотам генотипов *A*10976*G* гена *FVII* и *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1*. В популяции девочек отклонение от канонического распределения установлено по частоте генотипов *A*10976*G* гена *FVII*, в популяции мальчиков отклонение выявлено по частоте генотипов *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1*.

Популяция подростков характеризуется высокой гетерозиготностью по полиморфным вариантам трех генов факторов свертывания крови: *G*(-455)*A* гена *FGB*, *G*226*A* гена *FXIII* и *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1*. Высоко информативным маркером генного разнообразия полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови, является ген ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*).

3.2. Характеристика исследованных генов фолатного цикла у подростков г. Барнаула

Проведено генетическое исследование четырех полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы - (*MTHFR Ala*223*Val*, *C*677*T*, *rs*1801133 и *MTHFR E*429*A*, *A*1298*C*, *rs*1801131), B_{12}-зависимой метионин-синтазы – (*MTR Asp*919*Gly*, *A*2756*G*, *rs*1805087) и метионин-синтазы редуктазы – (*MTRR Ile*22*Met*, *A*66*G*, *rs*1801394).

Исследованные гены фолатного метаболизма и число обследованных подростков с учетом половых различий представлены в таблице 8.

Таблица 8

Характеристика исследованных генов фолатного метаболизма и число обследованных подростков с учетом половых различий

Ген	Белковый продукт	Полиморфизм/ мутация	Мальчики	Девочки	Всего
MTHFR 677	Метилентетрагидро фолатредуктаза	*C*677*T*	580	726	1306

MTHFR 1298	Метилентетрагидро фолатредуктаза	*A*1298*C*	169	272	441
MTR	Метионин синтаза	*A*2756*G*	146	259	405
MTRR	Метионин синтаза редуктаза	*A*66*G*	154	279	433

В ходе исследования популяции подростков, рассчитаны частоты аллей, изученных полиморфных вариантов генов системы фолатного метаболизма (табл. 9). Результаты генотипирования выявили, что в популяции подростков частоты аллелей исследованных полиморфных вариантов генов фолатного цикла статистических различий не имеют (p>0,05).

Таблица 9

Распределение частот аллелей генов фолатного метаболизма в популяции подростков г. Барнаула

Локус	Аллели	Мальчики (%)	Девочки (%)	Всего (%)	*p*
MTHFR	*C*	820 (70,7)	1027 (70,7)	1847 (70,7)	1,000
*C*677*T*	*T*	340 (29,3)	425 (29,3)	765 (29,3)	1,000
MTHFR	*A*	231 (68,3)	391 (71,9)	622 (70,5)	0,485
*A*1298*C*	*C*	107 (31,7)	153 (28,1)	260 (29,5)	0,163
MTR	*A*	235 (80,5)	405 (78,2)	640 (79,0)	0,813
*A*2756*G*	*G*	57 (19,5)	113 (21,8)	170 (21,0)	0,402
MTRR	*A*	139 (45,1)	234 (41,9)	373 (43,1)	0,081
*A*66*G*	*G*	169 (54,9)	324 (58,1)	493 (56,9)	0,191

В результате исследования установлено, что 40,5% подростков г. Барнаула Алтайского края являются гетерозиготными носителями полиморфизма *C*677*T* гена *MTHFR*, что практически равнозначно показателю в украинской популяции (40,7%) и несколько ниже соответствующих частот в испанской (43,8%) и европейских (42,8%) популяциях [47], (табл. 10). Однако, существенно отличается от афро-американской популяции, где частота гетерозиготного генотипа 677 *CT* статистически значимо ниже (21,6%, p=0,0002). По данным Н.Г. Горовенко, в Украине частота этого генотипа среди детей от 2 до 12 лет достигает 38,0%. Аналогичные исследования в Ростове-на-Дону позволили установить, что 47,9% подростков являются гетерозиготными носителями полиморфизма *C*677*T* гена *MTHFR* и только у 7,1% обследованных был зафиксирован гомозиготный вариант 677 *TT* [80].

Таблица 10

Распределение частот генотипов генов фолатного обмена MTHFR, MTR и MTRR у подростков г. Барнаула Алтайского края

Ген	Генотип	Мальчики (%)	Девочки (%)	Всего (%)
MTHFR	677*CC* 677 *CT* 677 *TT*	295 (50,9) 230 (39,6) 55 (9,5) n=580	364 (50,1) 299 (41,2) 63 (8,7) n=726	659 (50,5) 529 (40,5) 118 (9,0) n=1306
MTHFR	1298 *AA* 1298 *AC* 1298 *CC*	84 (49,7) 63 (37,3) 22 (13,0) n=169	140 (51,5) 111 (40,8) 21 (7,7) n=272	224 (50,8) 174 (39,5) 43 (9,7) n=491
MTR	2756 *AA* 2756 *AG* 2756 *GG*	100 (68,5) 35 (24,0) 11 (7,5) n=146	74 (67,2) 57 (22,0) 28 (10,8) n=159	274 (67,7) 92 (22,7) 39 (9,6) n=405
MTRR	66 *AA* 66 *AG* 66 *GG*	51 (33,1) 37 (24,0) 66 (42,9) n=154	70 (25,1) 94 (33,7)* 115 (41,2) n=279	121 (27,9) 131 (30,3) 181 (41,8) n=433

Статистика: точный критерий Фишера; * - статистически значимые различия показателей у мальчиков и девочек.

Частота гомозиготного аллеля *T* 677 гена *MTHFR* у подростков Барнаула составила 9,0%. Данный показатель выше по сравнению с популяцией украинцев (у взрослых - 7,04%, у детей – 4,0%), статистически значимо преобладает над популяцией афро-американцев (1,0%, $p<0,001$), ниже, чем в европейской (11,3%), испанской (26,0%, $p<0,001$) и еврейской (26,5%, $p<0,001$) популяциях. Есть данные о том, что в русской популяции (Россия) частота аллеля *T 677*составляет 31,8% [101].

В ходе анализа распространенности полиморфизма *A*1298*C* гена *MTHFR* установлено, что частота гетерозиготного генотипа 1298*AC* у обследованных подростков составила 39,5%, что соответствует показателям в украинской (39,5%) и еврейской (38,3%) популяциях, несколько ниже европейской (47,2%), достоверно выше, чем в испанской (27,1%, $p=0,027$) и афро-американской (26,8%, $p=0,020$) популяциях.

Генотип 1298*CC* у подростков выявлен с частотой 9,7%, что практически совпадает с украинской (8,5%), еврейской (8,1%), европейскими (8,8%), а также

испанской (4,2%, p=0,108) популяциями. Следует отметить, что достоверные различия в частоте встречаемости гомозиготного генотипа 1298*CC*, по сравнению с популяциями мира, выявлены лишь у афро-американцев (2,1%, p=0,013).

Полиморфизм *A*66*G* гена *MTRR* является распространенным для большинства популяций. В проведенном нами исследовании была обнаружена высокая частота генотипа 66*GG* в популяции подростков (41,8%), по сравнению с частотами других популяций, за исключением украинской (35,5%).

По данным литературы, в популяции жителей Африки распространенность аллеля *G* 66 составляет 10,3%, в европейских популяциях – 29,6%, у испанцев – 7,3%, у евреев Ашкенази – 19,5% [47], что статистически значимо отличается от распределения в популяции подростков г. Барнаула Алтайского края (56,9%, p<0,001).

Попарное сравнение выборок частот аллелей между двумя исследуемыми популяциями подростков (барнаульской и ростовской) статистически значимых различий не выявило. У ростовских подростков установлено значимое преобладание частоты генотипа 66 *AG* гена *MTRR* (42,9% против 30,3% у подростков Барнаула; p=0,007) и генотипа 2756*AG* гена *MTR* (34,3% против 22,7%; p=0,007). В тоже время, у барнаульской популяции подростков была выше частота генотипа 2756*GG* гена *MTR* (9,7% против 2,1% - у подростков Ростова; p=0,005).

Полученные данные по распространенности полиморфизмов в популяции подростков, предоставили возможность проведения анализа распределения частот Htzg и Hmzg генотипов системы фолатного цикла у подростков с учетом гендерных особенностей (таблица 11). Из представленной таблицы следует, что у девочек-подростков частота встречаемости полиморфизма *A*2756*G* гена *MTR* в гомозиготном состоянии (10,8% против 7,5% у мальчиков, p=0,012) и полиморфизма *A*66*G* гена *MTRR* в гетерозиготном состоянии (ОШ=0,62; 95% ДИ: от 0,40 до 0,97; p=0,037) статистически значимо выше, чем у мальчиков-подростков. По остальным полиморфизмам различий не выявлено.

Таблица 11

Гендерные особенности структуры полиморфизмов генов фолатного цикла у подростков г. Барнаула

Генотипы полиморфизмов	Мальчики n (%)	Девочки n (%)	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	z/*p*
*C*677*T MTHFR*: Htzg (*CT*)	230 (39,6)	299 (41,2)	0,96 (0,84-1,10)	0,94 (0,75-1,17)	0,559/ 0,576
*C*677*T MTHFR*: Hmzg (*TT*)	55 (9,5)	63 (8,7)	1,09 (0,77-1,54)	1,10 (0,75-1,61)	0,504/ 0,614
*A*1298*C MTHFR:* Htzg (*AC*)	63 (37,3)	111 (40,8)	0,91 (0,72-1,16)	0,86 (0,58-1,28)	0,737/ 0,461
*A*1298*C MTHFR:* Hmzg (*CC*)	22 (13,0)	21 (7,7)	1,69 (0,96-2,97)	1,79 (0,95-3,36)	1,804/ 0,071
*A*2756*G MTR:* Htzg (*AG*)	35 (24,0)	57 (22,0)	1,09 (0,75-1,57)	1,12 (0,69-1,81)	0,453/ 0,651
*A*2756*G MTR:* Hmzg (*GG*)	11 (7,5)	28 (10,8)*	0,42 (0,21-0,83)	0,40 (0,19-0,82)	2,513/ 0,012
*A*66*G MTRR:* Htzg (*AG*)	37 (24,0)	94 (33,7)*	0,71 (0,51-0,99)	0,62 (0,40-0,97)	2,087/ 0,037
*A*66*G MTRR:* Hmzg (*GG*)	66 (42,9)	115 (41,2)	1,04 (0,83-1,31)	1,07 (0,72-1,59)	0,331/ 0,741

Статистика: точный критерий Фишера; z – z-статистика; * - статистически значимые различия показателей у мальчиков и девочек; ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов.

При исследовании частоты встречаемости генотипов и аллелей в популяции подростков установлено, что распределение частот двух генотипов *C*677*T* и *A*1298*C* гена *MTHFR* соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Отклонение было зафиксировано для частот генотипов *A*2756*G* гена *MTR* (χ^2=40,205; p=0) и *A*66*G* гена *MTRR* (χ^2 =63,541; p=0) (табл. 12).

Таблица 12

Распространенность генотипов и аллелей *C*677*T* и *A*1298*C* гена *MTHFR*, *A*2756*G* гена *MTR* и *A*66*G* гена *MTRR* в популяции подростков г. Барнаула

Локус	Генотип	N.O. (%)	N.E. (%)	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	Ho±SE He±SE	D
*C*677*T* (n=1306)	*CC*	50,5	50,0	0,637 p=0,425	*C*=0,707 *T*=0,293	Ho=0,405±0,014 He=0,414±0,014	-0,022
	CT	40,5	41,4				
	TT	9,0	8,6				
*A*1298*C* *(n=441)*	*AA*	50,8	49,7	1,148 p=0,284	*A*=0,705 *C*=0,295	Ho=0,395±0,023	-0,050
	AC	39,5	41,6				

	CC	9,7	8,7			He=0,416±0,023	
*A*2756*G* *(n=405)*	*AA*	67,6	62,4	40,205 *p*=0	*A*=0,790 *G*=0,210	Ho=0,227±0,021 He=0,332±0,023	-0,316
	AG	22,7	33,2				
	GG	9,7	4,4				
*A*66*G* *(n=433)*	*AA*	27,9	19,2	63,541 *p*=0	*A*=0,431 *G*=0,569	Ho=0,303±0,022 He=0,492±0,024	-0,384
	AG	30,3	46,3				
	GG	41,8	31,5				

+**Примечание.** N.O. – наблюдаемая частота генотипов; N.E. - ожидаемая частота генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; Ho±SE и He±SE – соответственно, наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Как видно из таблицы 12, наблюдаемое распределение генотипов *C*677*T* и *A*1298*C* гена *MTHFR* согласуется с ожидаемыми частотами распределения. Для генотипа *A*2756*G* гена *MTR* выявлено, что фактическое количество Htzg (*AG*) статистически значимо снижено по сравнению с теоретическим (22,7% и 33,1%, соответственно, *p*=0,001), а наблюдаемая частота Hmzg (*GG*) гена MTR достоверно выше, чем ожидаемая (9,6% и 4,4% соответственно, *p*=0,005) за счет избытка гетерозигот. Наблюдаемое распределение Htzg (*AG*) *A*66*G* гена *MTRR* статистически значимо снижено по сравнению с ожидаемым, и наоборот, фактическая частота генотипа Hmzg (*GG*) гена *MTRR*, достоверно выше теоретической (χ^2=63,541; *p*=0) за счет эксцесса гетерозиготных генотипов.

Таблица 13

Распространенность генотипов и аллелей генов фолатного цикла в популяции мальчиков-подростков г. Барнаула Алтайского края

Локус	Генотип	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	Ho±s.e. He±s.e.	D
*C*677*T* (n=580)	*CC*	52,2	50,0	1,074 *p*=0,229	*C*=0,707 *T*=0,293	Ho=0,396±0,020 He=0,414±0,020	-0,043
	CT	39,6	41,4				
	TT	9,5	8,6				
*A*1298*C* (n=169)	*AA*	49,7	46,7	3,241 *p*=0,072	*A*=0,683 *C*=0,317	Ho=0,373±0,037 He=0,432±0,038	-0,137
	AC	37,3	43,2				
	CC	13,0	10,1				

*A*2756*G* (n=146)	*AA*	68,5	64,4	8,203 ***p*=0,042**	*A*=0,805 *G*=0,195	Ho=0,240±0,035 He=0,315±0,038	-0,238
	AG	24,0	31,5				
	GG	7,5	4,1				
*A*66*G* (n=154)	*AA*	33,1	20,4	26,496 ***p*=0**	*A*=0,451 *G*=0,549	Ho=0,240±0,034 He=0,495±0,040	-0,515
	AG	24,0	49,5				
	GG	42,9	30,1				

Примечание. N.O. - наблюдаемые частоты генотипов; N.E. - ожидаемые частоты генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; Ho±s.e. и He±s.e.- соответственно, наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Распределение полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма в популяции мальчиков-подростков, имеет отклонение от равновесия Харди-Вайнберга по частотам генотипов *A*2756*G* гена *MTR* (χ^2=8,203; *p*=0,042) и *A*66*G* гена *MTRR* (χ^2 =26,496; *p*=0), как и в общей популяции (табл.13). Фактическое распределение гетерозиготных генотипов гена *A*2756*G MTR* и *A*66*G MTRR* в популяции мальчиков статистически значимо ниже по сравнению с теоретическим, напротив, наблюдаемая частота Hmzg (*GG*) генотипа *A*2756*G* гена MTR и Hmzg (*GG*) генотипа *A*66*G* гена *MTRR* достоверно выше, чем теоретическая (*p*=0)

Таблица 14

Распространенность генотипов и аллелей генов фолатного цикла в популяции девочек-подростков г. Барнаула Алтайского края

Локус	Генотип	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	Ho±s.e. He±s.e.	D
*C*677*T* (n=726)	*CC*	50,1	50,0	0,021 *p*=0,886	*C*=0,707 *T*=0,293	Ho=0,412±0,018 He=0,414±0,018	-0,005
	CT	41,2	41,4				
	TT	8,7	8,6				
*A*1298*C* (n=272)	*AA*	51,5	51,5	0,024 *p*=0,887	*A*=0,719 *C*=0,281	Ho=0,077±0,016 He=0,077±0,016	0
	AC	40,8	40,8				
	CC	7,72	7,72				
*A*2756*G* (n=259)	*AA*	67,2	61,0	32,610 ***p*=0**	*A*=0,805 *G*=0,195	Ho=0,220±0,026 He=0,340±0,029	-0,353
	AG	22,0	34,0				
	GG	10,8	5,0				

*A*66*G* (n=279)	*AA*	25,1	17,6	26,496 ***p*=0**	*A*=0,419 *G*=0,581	Ho=0,337±0,028 He=0,487±0,030	-0,308
	AG	33,7	48,7				
	GG	41,2	33,7				

Примечание. N.O. - наблюдаемая численность генотипов; N.E.- ожидаемая численность генотипов; критерий χ_2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; Ho□ s.e. и He□ s.e- соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

В популяции девочек-подростков отклонение от распределения Харди-Вайнберга выявлено также по частотам генотипов *A*2756*G* гена *MTR* (χ^2=32,610; *p*=0) и *A*66*G* гена *MTRR* (χ^2 =26,496; *p*=0), (табл. 14). Наблюдаемое распределение Hmzg (*GG*) генотипов генов *A*2756*G MTR* и *A*66*G MTRR* в популяции девочек достоверно выше, ожидаемого (*p*=0), и наоборот, фактическое распределение Htzg (*AG)* генотипов генов *A*2756*G MTR* и *A*66*G MTRR*, статистически ниже теоретического (*p*=0).

Выявленные отклонения по распределению генов фолатного метаболизма в популяции подростков, можно рассматривать как возникшие в силу стохастических (случайных) причин. Однако, достоверное отклонение распределения от ожидаемого может быть обусловлено смещением выборки по каким-либо показателям важным для реализации функциональной значимости данных полиморфных вариантов [73].

Исследование генного разнообразия в популяции подростков, выявило высокий уровень теоретической гетерозиготности по полиморфизмам генов фолатного метаболизма (от 0,332 до 0,492), что при диаллельном полиморфизме, является показателем значительного разнообразия популяции, близкого к максимальному (0,5). Гетерозиготность, обуславливает высокую жизнеспособность организмов, хорошую приспособляемость к изменяющимся условиям среды. Другой показатель генного разнообразия – PIC (информационное содержание полиморфизма), дает представление, насколько информативен выбранный маркер, так генетические маркеры генов фолатного цикла оказались высоко информативными: маркер *C*677*T* и *A*1298*C* гена *MTHFR* (0,421) и (0,429); маркер *A*2756*G* гена *MTR* (0,428); маркер *A*66*G* гена *MTRR*

(0,457), что согласуется с достаточно высокой степенью средней ожидаемой гетерозиготности по этим локусам.

Учитывая полученные данные по частотам полиморфизмов *MTHFR C*677*T* и *A*1298*C*, а также полиморфизмам *MTR A*2756*G* и *MTRR A*66*G,* проведено исследование частоты их компаундов (табл. 15). По нашим данным, частоты компаундов *C*677*T* Htzg /*A*1298*C* Htzg встречались у 16,3% подростков, что практически довольно близко к частотам данных компаундов в украинской (12,6%), испанской (14,6%), европейских (22,6%) и еврейской (22,3%) популяциях, но, тем не менее, статистически значимо выше частоты распределения в афро-американской популяции (4,1%, p=0,002). Есть данные, что компаунд-гетерозиготность по двум аллелям *T* 677 и *C* 1298 сопровождается снижением активности фермента на 40-50%, повышением концентрации гомоцистеина в плазме и снижением уровня фолата, как при гомозиготном носительстве аллеля *T* 677 [115].

Следует иметь в виду, что дефицит ферментов фолатного цикла приводит к снижению метилирования ДНК и, как следствие, к нарушению клеточного цикла, что способствует запусканию патологических механизмов и появлению клинических симптомов [143], т.к. детерминируется более низкая ферментативная активность при носительстве двух полиморфизмов [78].

Таблица 15

Частоты распределения компаундов полиморфизмов генов фолатного цикла у подростков г. Барнаула

Компаунды	*C*677*T MTHFR*/ *A*1298*C MTHFR* (n=441),%	*C*677*T MTHFR*/ *A*2756*G MTR* (n=405),%	*C*677*T MTHFR*/ *A*66*G MTRR* (n=433),%	*A*1298*C MTHFR*/ *A*2756*G MTR* (n=405),%	*A*1298*C MTHFR*/ *A*66*G MTRR* (n=433),%	*A*2756*G MTR*/ *A*66*G MTRR* (n=405),%
Htzg/Htzg	16,3 (72)	7,2 (29)	13,6 (59)	7,6 (31)	9,9 (43)	7,9 (32)
Htzg/Hmzg	1,6 (7)	4,9 (20)	20,5 (83)	2,7 (11)	14,1 (61)	6,2 (25)
Hmzg/Htzg	0,2 (1)	1,2 (5)	2,8 (12)	2,0 (8)	2,8 (12)	2,0 (8)
Hmzg/Hmzg	0,2 (1)	0	3,2 (14)	1,2 (5)	2,3 (10)	3,2 (13)
Norm/Norm	17,4 (77)	33,8 (137)	14,8 (64)	26,7 (108)	10,4 (45)	13,8 (56)
Norm/Htzg	22,9 (101)	12,8 (52)	13,8 (60)	9,9 (40)	12,2 (53)	16,5 (67)
Norm/Hmzg	7,9 (35)	4,7 (19)	19,4 (84)	3,4 (14)	17,3 (75)	20,0 (81)

Htzg/Norm	24,9 (110)	28,4 (115)	10,8 (47)	21,0 (85)	7,8 (34)	6,2 (25)
Hmzg/Norm	8,4 (37)	5,4 (22)	2,3 (10)	5,9 (24)	2,8 (12)	1,5 (6)

Интересно, что компаунд полиморфизмов *C*677*T* / *A*66*G* Htzg (*CT/AG*) в исследуемой популяции выявлен у 13,6% подростков, что статистически значимо ниже по сравнению с украинской (20,1%, p=0,045) и еврейской (21,5%, p=0,045) популяциями. С европейскими (20,1%) и афро-американской популяциями (7,2%) статистически значимых различий в распространенности компаундов не установлено. Частота компаундов *C*677*T* Htzg /*A66G* Hmzg в популяции подростков составила 20,5%, что достоверно отличается (p<0,001) от сочетаний этих же генотипов, но других генов системы фолатного обмена. Исследования Е.Я. Гречаниной по распространенности данного компаунда в украинской популяции, позволило сделать вывод о том, что имеет место взаимная компенсация мутантных аллелей, ибо присоединение полиморфизма *A*66*G MTRR* Hmzg к *C*677*T MTHFR* Htzg может повышать приспособленность индивида, то есть носить характер адаптивного гетерозиса [46, 47].

Таблица 16

Распределение гетерозиготных компаундов генов фолатного цикла в популяциях

Популяции	*C*677*T* MTHFR/ *A*1298*C MTHFR*	*C*677*T MTHFR*/ *A*66*G MTRR*	*A*1298*C MTHFR*/ *A*66*G MTRR*
Барнаул	16,3 (72/441)	13,6 (59/433)	9,9 (43/433)
Украинцы	12,6 (23/199)	20,1 (40/199)*	20,0 (40/200)*
Афро-американцы	4,1 (4/97)*	7,2 (7/97)	15,5 (15/97)
Европейцы	22,6 (36/159)	20,1 (32/159)	22,6 (36/159)*
Испанцы	14,6 (14/96)	18,8 (18/96)	12,5 (12/96)
Евреи Ашкенази	22,3 (33/148)	21,5 (26/121)*	26,8 (33/123)*

***** - p<0,05 по сравнению с Барнаулом.

По данным A. Wilson и др., наличие компаунда гомозиготных и гетерозиготных генотипов *MTHFR C*677*T* и *MTRR A*66*G* связано с 3 и 4-кратным риском развития дефекта незаращения невральной трубки (ДНТ). Полиморфизм *MTRR A*66*G* может увеличивать риск развития ДНТ в популяции как независимо, так и в сочетании с другими мутациями и внешними факторами.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что популяция подростков г. Барнаула является полиморфной по аллелям *A*2756*G MTR* и *A*66*G MTRR*, а частоты генотипов в исследуемой популяции отличаются от африканских и европейских. Наблюдается высокий процент гомозиготного генотипа 66 *GG* (41,8%) и частоты аллеля *G 66* гена *MTRR* (56,9%), что дает основание предположить адаптивное преимущество полиморфизма *A*66*G* в процессе эволюции или возможный «эффект основателя».

3.3. Распределение ген-генных ассоциаций полиморфных вариантов протромботических генов в популяции подростков г. Барнаула

Наличие компаундов протромбогенных аллельных полиморфизмов у подростков Алтайского края демонстрирует таблица 17, которая содержит данные изучения частоты встречаемости компаундов у подростков с учетом пола. Представленные результаты исследования свидетельствуют о наличии гендерных особенностей и носительстве числа полиморфных вариантов генов системы гемостаза и системы фолатного цикла. Так, носительство одного генетического полиморфизма чаще встречалось у мальчиков (36,7%, p=0,002), для девочек-подростков было характерно носительство 4 (11,2%, p=0,005) и 6 генетических полиморфизмов (2,8%, p=0,006).

В целом максимальное количество генетических полиморфизмов составило: у мальчиков-подростков 7 (0,2%), у девочек – 8 (0,1%). Отсутствие носительства полиморфизмов зафиксировано у 6,2% мальчиков и у 5,2% девочек. Из сказанного следует, что сочетания генетических полиморфизмов выявлены у 93,8% мальчиков и у 94,8% - девочек. Для общей популяции обследованных подростков частота сочетаний составила 94,3%.

Таким образом, данные литературы о том, что носительство множественных протромботических полиморфизмов значительно повышает риск развития венозного тромбоза у детей [331], и результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о наличии у девочек-подростков Алтайского края по сравнению с мальчиками-подростками более высокого риска развития венозного тромбоза.

Таблица 17

Распределение количества генетических полиморфизмов у подростков с учетом половых различий

Компаунды полиморфизмов	Мальчики n = 580 (%)	Девочки n =726 (%)	Всего n = 1306 (%)	*p*
1 генетический полиморфизм	213 (36,7)	207 (28,5)*	420 (32,2)	0,002
2 генетических полиморфизма	187 (32,2)	226 (31,1)	413 (31,6)	0,675
3 генетических полиморфизма	73 (12,6)	106 (14,6)	179 (13,7)	0,331
4 генетических полиморфизма	38 (6,6)	81 (11,2)*	119 (9,1)	0,005
5 генетических полиморфизмов	28 (4,8)	41 (5,6)	69 (5,3)	0,536
6 генетических полиморфизмов	4 (0,7)	20 (2,8)*	24 (1,8)	0,006
7 генетических полиморфизмов	1 (0,2)	6 (0,8)	7 (0,5)	0,140
8 генетических полиморфизмов	-	1 (0,1)	1 (0,08)	-
Отсутствие полиморфизмов	36 (6,2)	38 (5,2)	74 (5,7)	0,471
Всего сочетаний	544 (93,8)	688 (94,8)	1232 (94,3)	0,471

Статистика: точный критерий Фишера. В скобках - %. * $p<0,05$.

Частота врожденных тромбофильных состояний, обусловленных полиморфными вариантами генов гемокоагуляции, у детей с ишемическими инсультами высока: до 87% больных имеют от двух до двенадцати полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией [62, 154]. Многими исследованиями подтверждено, что мутация фактора *Va* (*F5:* 1691 *G>A* (Arg506Gln), Лейден мутация) повышает риск тромбозов в 3-6 раз, а так же является одним из факторов риска развития инфаркта миокарда. Показано, что суммарная частота компаундов *G*1691*A FV* Leiden и *C*677*T MTHFR* значительно повышает риск развития венозных тромбозов у детей. В нашем исследовании компаунды представленных полиморфных вариантов почти с одинаковой частотой определялась у мальчиков (1,9%) и девочек (1,5%), статистически значимых отличий не выявлено (p=0,668). Сочетание компаундов *C*677*T* гена MTHFR и Hmzg (*4G/4G)* вариант гена *PAI-1* выявлены с большей частотой у

мальчиков - 18,3%, а у девочек - 13,6%, разница статистически значима (*p*=0,026). Носительство данных компаундов ассоциируется с риском развития атеротромбоза, риском возникновения инфаркта миокарда, ранним развитием ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у лиц мужского пола. При статистическом анализе определено, что значительная частота аллеля *4G* гена *PAI-1* наблюдалась у мальчиков-подростков (*p*=0,042), что дает основание предположить высокую вероятность развития сосудистых событий у мальчиков.

По данным литературы, усугубляет течение атеротромботического процесса сочетание трех полиморфизмов *C*677*T* гена *MTHFR*, *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1*, *G*(-455)*A* гена *FGB*, такие сочетания в популяции подростков Барнаула обнаружены у 1,9% мальчиков и у 2,1% девочек, (*p*=0,845).

Есть данные, что сочетание гомозиготного аллеля *MTHFR C*677*T* и гена *FII G*20210*A* увеличивает риск развития тетраплегии у новорожденных всех гестационных сроков, а носительство *MTHFR C*677*T* в 2 раза увеличивает риск развития детского церебрального паралича у недоношенных детей. В нашем исследовании компаунд Hmzg генотипа (*TT*) гена *MTHFR C*677*T* и Htzg генотипа (*GA*) гена *FII G*20210*A* выявлялся с одинаковой частотой у мальчиков (0,2%) и девочек (0,3%), (*p*>0,05), а также частота встречаемости гена *MTHFR C*677*T* с одинаковой частотой определялась у мальчиков (49,1%) и девочек (50,0%) (*p*=0,824).

Примеры сочетаний полиморфных вариантов генов у подростков г. Барнаула демонстрируют таблицы 18 и 18.1

Таблица 18

Структура вариантов ген-генных сочетаний у подростков в популяции

Варианты сочетаний* при носительстве полиморфного варианта *G1691A* гена F V			
Мальчики (n=19)	Кол-во и число замен	Девочки (n=22)	Кол-во и число замен
FV: *1691G>A*+ MTHFR: 677 *C>T*	3 (2)	FV: *1691G>A*+ MTHFR: 677 *C>T*	1 (2)
FV: *1691G>A*+PAI-1: *(-675) 5G>4G*	7 (2)	FV: *1691G>A*+PAI-1: *(-675) 5G>4G*	7 (2)
FV: *1691G>A* + MTHFR: 677	6 (3)	FV: *1691G>A* + MTHFR: 677 *C>T*+	3 (3)

C>T+ PAI-1: *(-675) 5G>4G*		PAI-1: *(-675) 5G>4G*	
FV: *1691G>A*+ MTHFR: 677 *C>T*+ MTHFR: 1298 *A>C*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G*	1 (4)	FV: *1691G>A*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G*+ MTRR: 66 *A>G*	2 (3)
FV: *1691G>A*+ MTRR: 66 *A>G*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G +FGB (-455)G>A*	1 (4)	FV: *1691G>A*+ MTHFR: 677 *C>T*+ MTRR: 66 *A>G*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G*	1 (4)
FV: *1691G>A*+ MTHFR: 677 *C>T*+ MTR *2756 A>G*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G + FGB (-455)G>A*	1 (5)	FV: *1691G>A*+MTR *2756 A>G* + MTRR: 66 *A>G*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G*	1 (4)
FV: *1691G>A*+ MTHFR: 677 *C>T* + MTHFR: 1298 *A>C* + MTR *2756 A>G* + MTRR: 66 *A>G* + FXIII: *226 G >A+ FGB (-455)G>A*	1 (7)	FV: *1691G>A* + PAI-1: *(-675) 5G>4G* +GPIIIa: *1565 T>C*+ FXIII: *226 G >A*	1 (4)
		FV: *1691G>A* + MTHFR: 677 *C>T*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G* + GPIIIa: *1565 T>C+ FGB (-455)G>A*	1 (5)
		FV: *1691G>A* + MTHFR: 677 *C>T* + MTHFR: 1298 *A>C* + MTR *2756 A>G* + MTRR: 66 *A>G*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G*	1 (6)
		FV: *1691G>A* + MTHFR: 677 *C>T* + MTR *2756 A>G* + PAI-1: *(-675) 5G>4G* + FXIII: *226 G >A+ FGB (-455)G>A*	1 (6)
		FV: *1691G>A* + MTHFR: 677 *C>T* + MTHFR: 1298 *A>C* + MTR *2756 A>G* + PAI-1: *(-675) 5G>4G* + GPIIIa: *1565 T>C* + FXIII: *226 G >A*	2 (7)
		FV: *1691G>A*+ MTHFR: 1298 *A>C* + MTR *2756 A>G* + MTRR: 66 *A>G* + PAI-1: *(-675) 5G>4G* + FVII: *10976 G>A* + FXIII: *226 G >A* + GPIIIa: *1565 T>C*	1 (8)
Всего кол-во и число вариантов полиморфных замен	20 (27)	Всего кол-во и число вариантов полиморфных замен	22 (54)

***** сочетание засчитывалось при наличии хотя бы одного мутантного гена из каждой группы, хотя бы в гетерозиготном состоянии.

Из таблицы следует, что количество сочетаний при носительстве полиморфного варианта *G1691A* гена *F V* у мальчиков и девочек было приблизительно равным, статистически значимых различий не выявлено (p=0,753), однако, число полиморфных замен у девочек достигало уровня статистической значимости (p=0,049).

Таблица 18.1

Структура вариантов ген-генных сочетаний у подростков

Варианты сочетаний* при носительстве полиморфного варианта *G20210A* гена *F II*			
Мальчики (n=9)	Кол-во и число замен	Девочки (n=24)	Кол-во и число замен
FII: *20210G>A*+PAI-1: *(-675) 5G>4G*	2 (2)	FII: *20210G>A*+ MTHFR: 677 *C>T*	2 (2)
FII: *20210G>A* +MTHFR: 677 *C>T* +PAI-1: *(-675) 5G>4G*	4 (3)	FII: *20210G>A*+PAI-1: *(-675) 5G>4G*	8 (2)
FII: *20210G>A* + MTHFR: 1298 *A>C*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G*+ MTRR: 66 *A>G*	1 (4)	FII: *20210G>A* + MTHFR: 677 *C>T*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G*	5 (3)
FII: *20210G>A*+ MTHFR: 677 *C>T*+ MTR *2756 A>G* + MTRR: 66 *A>G* + PAI-1: *(-675) 5G>4G* + FXIII: *226 G >A*	1 (6)	FII: *20210G>A*+ MTHFR: 1298 *A>C* + PAI-1: *(-675) 5G>4G*	1 (3)
FII: *20210G>A*+ MTHFR: 1298 *A>C*+ MTRR: 66 *A>G*+ MTRR: 66 *A>G*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G* + FXIII: *226 G >A*	1 (6)	FII: *20210G>A*+ + MTRR: 66 *A>G*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G*	1 (3)
		FII: *20210G>A* + FXIII: *226 G >A* +MTR *2756 A>G*	1 (3)
		FII: *20210G>A* + MTHFR: 677 *C>T*+ MTRR: 66 *A>G* +PAI-1: *(-675) 5G>4G + FGB (-455)G>A*	1 (5)
		FII: *20210G>A* + MTHFR: 677 *C>T* + MTR *2756 A>G* + MTRR: 66 *A>G*+ PAI-1: *(-675) 5G>4G*+ FXIII: *226 G >A*	1 (6)
		FII: *20210G>A* + MTRR *66 A>G* + PAI-1: *(-675) 5G>4G* + FVII: *10976 G>A* + GPIIIa: *1565 T>C + FGB (-455)G>A*	1 (6)
		FII: *20210G>A* + MTHFR: 1298 *A>C* + MTR *2756 A>G* + PAI-1: *(-675) 5G>4G* + GPIIIa: *1565 T>C* + FXIII: *226 G >A*	1 (6)
		FII: *20210G>A*+ MTHFR: 677 *C>T* +MTHFR: 1298 *A>C* + MTRR: 66 *A>G* + PAI-1: *(-675) 5G>4G* + GPIIIa: *1565 T>C+ FGB (-455)G>A*	1 (7)
		FII: *20210G>A*+ MTHFR: 677 *C>T* + MTR *2756 A>G* + MTRR: 66 *A>G* + PAI-1: *(-675) 5G>4G* + GPIIIa: *1565 T>C*+ FVII: *10976 G>A*	1 (7)
Всего вариантов полиморфных замен	9 (21)	Всего вариантов полиморфных замен	24 (53)

* сочетание засчитывалось при наличии хотя бы одного мутантного гена из каждой

Встречаемость гена *F II G20210A* его количество и число полиморфных вариантов достоверно чаще регистрировались в группе девочек (p=0,05).

Таким образом, можно констатировать, что у девочек количество ген-генных сочетаний выявляется с большей частотой по сравнению с мальчиками. Тем не менее, у мальчиков с достоверно значимой разницей регистрируется сочетание минорных генотипов.

Глава 4

Гендерные особенности распределения генотипов генов системы гемостаза и фолатного цикла у подростков

В рамках Протокола ведения Всероссийского регистра: «Генетические факторы риска тромбозов у жителей, проживающих на территории Российской Федерации, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» была разработана анкета, в которой учитывались дополнительные (после генетических исследований по определению носительства тромбогенных мутаций и полиморфизмов) факторы тромбогенного риска у детей. В анкете уточнялась информация о возможном наличии личного и семейного тромботического анамнеза, ряда форм соматической патологии и других факторов риска – курения, занятия игровыми видами спорта, страдания хронической инфекцией, полиглобулинемией и др.

Всего было проанкетировано 1306 подростков, из них: мальчиков – 580 (44,4%), девочек – 726 (55,6%), учащихся 9 – 11 классов школ г. Барнаула в возрасте 15-16 лет (средний возраст 15,4±1,4 года).

4.1 Временные факторы тромбогенного риска (по данным анкетирования подростков)

Проведенный анализ анкет и анамнестических данных позволил установить наличие у обследованных подростков следующих гендерных особенностей (таблица 19). Так, семейный тромботический анамнез чаще выявлялся у девочек (16,3% против 5,7% - у мальчиков, p<0,001).

В структуре соматической патологии у мальчиков преобладала бронхиальная астма (5,5% против 1,6% - у девочек, p=0,002), синдром вегето-сосудистой дистонии (42,6% против 31,8% у девочек, p<0,001).

Таблица 19

Временные факторы тромбогенного риска у подростков (по данным анкетирования)

Временные факторы риска	Всего (n=1306)		Мальчики (n=580)		Девочки (n=726)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
1. Сколиоз	639	48,9	272	46,9	367	50,6	0,200
2.Плоскостопие	484	37,1	239	41,2	245	33,7	0,006
3. Вегето-сосуд. дистония (ВСД)	478	36,6	247	42,6	231	31,8	<0,001
6. Нарушение осанки	544	41,6	51	8,8	493	67,9	<0,001
7. Миопия	396	30,3	157	27,1	239	32,9	0,023
8. Игровой вид спорта	232	17,8	166	28,6	66	9,1	<0,001
9. Курение	77	5,9	32	5,5	45	6,2	0,638
10. Хронический гастродуоденит	78	6,0	21	3,6	57	7,8	0,001
11. Семейный тромботический анамнез	151	11,6	33	5,7	118	16,3	<0,001
12. Хронический пиелонефрит	47	3,6	7	1,2	40	5,5	<0,001
13. Бронхиальная астма	44	3,4	32	5,5	12	1,6	0,002
14. Ювенильный остеохондроз	40	3,1	6	1,0	34	4,7	<0,001
15. Часто болеющие ОРВИ	41	3,1	7	1,2	34	4,7	0,003
16. Заболевания щитовидной железы	26	2,0	4	0,7	22	3,0	0,002
17. Ожирение	36	2,8	16	2,8	20	2,8	1,000

У девочек чаще определялись заболевания щитовидной железы (3,0% против 0,7% у мальчиков, p=0,002), хронический пиелонефрит (5,5% против 1,2%, p<0,001), хронический гастродуоденит (7,8% против 3,6% - у мальчиков-подростков, p=0,001). Повышенная заболеваемость ОРВИ также зафиксирована в группе девочек (4,7% против 1,2% у мальчиков, p=0,003).

Проявления синдрома мезенхимальной дисплазии такие, как плоскостопие (41,2% против 33,7% у девочек, p=0,006) статистически выше определялось у мальчиков, напротив, нарушение осанки (67,9% против 8,8% у мальчиков, p<0,001), миопия (32,9% против 27,1% у мальчиков, p=0,023), ювенильный остеохондроз (4,7% против 1,0% у мальчиков, p<0,001) достоверно чаще фиксировались у девочек. В тоже время, сколиоз выявлен с одинаковой частотой в обеих группах подростков (46,9% против 50,6%, p=0,200). Интересно, что в группе мальчиков чаще регистрировались деформация грудной клетки (5,2% против 1,2% у девочек, p<0,001), дополнительная хорда (10,5% против 4,9% у девочек, p=0,0005), перетяжка желчного пузыря (9,5% против 2,6% у девочек, p=0,001).

Обнаружено, что ангиодисплазия (6,7% против 0,9% у мальчиков, p<0,001) и патологическая извитость сосудов (1,8% против 0,7% у мальчиков, p=0,001) с большей частотой определялись в группе девочек. У 6,2% мальчиков было выявлено варикоцеле, в основе которого лежит дисплазия соединительной ткани, что и обуславливает «слабость» венозной стенки.

Статистический анализ не выявил достоверных гендерных отличий распространенности таких проявлений синдрома мезенхимальной дисплазии, как пролабирование клапанов сердца (6,4% против 5,5% у девочек, p=0,747), нефроптоз (1,4% против 1,9% у девочек, p=0,131). У 11,0% девочек пубертатного периода установлено нарушение менструального цикла, которое проявлялось в виде первичной аменореи, дисменореи и гиперполименореи.

Временный фактор риска такой, как курение, встречался одинаково часто, как у мальчиков (5,5%), так и у девочек-подростков (6,2%, p=0,638). Игровыми

видами спорта сравнительно больше занималось мальчиков (28,6% и только 9,1% - девочек, $p<0,001$).

Таким образом, по данным анкетирования дополнительно выявлено, что у девочек чаще встречались: семейный тромботический анамнез, заболевания щитовидной железы, хронический пиелонефрит, хронический гастродуоденит, повышенная заболеваемость ОРВИ, нарушения осанки, миопия, ювенильный остеохондроз, ангиодисплазия и патологическая извитость сосудов, у мальчиков – бронхиальная астма, вегето-сосудистая дистония, плоскостопие, деформация грудной клетки, дополнительная хорда и перетяжка желчного пузыря.

4.2 Распределение полиморфных вариантов генов системы свертывания крови у подростков с учетом групп здоровья

Обследованные подростки по уровню состояния здоровья были разделены на 3 группы. В первую группу здоровья были включены 115 (8,8%) абсолютно здоровых подростков: мальчиков – 61 (4,7%); девочек – 54 (4,1%). Вторую группу составили 678 (51,9%) детей (мальчиков – 306 (23,4%), девочек – 372 (28,5%). В третью группу здоровья были отнесены 513 (39,3%) подростков, из них: мальчиков – 213 (16,3%) и девочек - 300 (23%).

Учитывая результаты молекулярно-генетического исследования по определению носительства обследованными подростками тромбогенных мутаций и полиморфизмов, особый интерес представляло изучение их распределения соотносительно групп здоровья.

Анкетные данные позволили установить, что в первую группу здоровья вошли всего 115 (8,8%) подростков. Для проведения последующего статистического анализа подростков первой и второй групп («практически здоровые» дети) объединили в одну «I-II группу» здоровья.

Результаты распределения полиморфных вариантов генов системы свертывания крови у подростков «I-II группы» здоровья с учетом гендерных особенностей представлены в таблице 20. Проведенное исследование позволило установить, что количество генотипов факторов свертывания крови у

обследованных девочек составило 1923, у мальчиков – 1386, а общее количество достигло 3309.

Кроме того, необходимо отметить, что у обследованных девочек-подростков по отношению к мальчикам-подросткам преобладало количество полиморфных вариантов генов системы гемостаза *FXIII* (13,4%, $p<0,001$) и *GPIIIa* (9,8%, $p=0,001$). У мальчиков в результате аналогичного обследования были получены данные для генов *FII* (26,5%, $p=0,004$), *FV* (26,5%, $p=0,004$), *PAI-1* (26,5%, $p=0,004$).

Таблица 20

Распределение полиморфных вариантов генов системы свертывания крови у подростков «I-II группы» здоровья с учетом пола

Полиморфные варианты	**Количество полиморфных вариантов генов системы свертывания крови**			***p***
	Всего n=3309	**Мальчики n=1386**	**Девочки n=1923**	
***FII* 20210**	n=793 (24,0)	n=367 (26,5)	n=426 (22,1)	**0,004**
G/G	771 (97,2)	361 (98,4)	410 (96,2)	0,084
G/A	22 (2,8)	6 (1,6)	16 (3,8)	0,084
A/A	0	0	0	0
***FV* 1691**	n=793 (24,0)	n=367 (26,5)	n=426 (22,1)	**0,004**
G/G	766 (96,6)	352 (95,9)	414 (97,2)	0,562
G/A	27 (3,4)	15 (4,1)	12 (2,8)	0,333
A/A	0	0	0	0
***FVII* 10976**	n=177 (5,3)	n=70 (5,0)	n=107 (5,6)	0,532
G /G	144 (81,4)	54 (77,1)	90 (84,1)	0,324
G/A	28 (15,8)	14 (20,0)	14 (13,1)	0,292
A/A	5 (2,8)	2 (2,9)	3 (2,8)	1,000
***FXIII* 226**	n=345 (10,4)	n=88 (6,3)	n=257 (13,4)	**<0,001**
G/G	150 (43,5)	48 (54,5)	102 (39,7)	**0,018**
G/A	88 (25,5)	32 (36,4)	56 (21,8)	**0,008**
A/A	107 (31,0)	8 (9,1)	99 (38,5)	**<0,001**
***FGB* (-455)**	n=145 (4,4)	n=53 (3,8)	n=92 (4,8)	0,268
G/G	94 (64,8)	38 (71,7)	56 (60,9)	0,211
G/A	40 (27,6)	12 (22,6)	28 (30,4)	0,341
A/A	11 (24,4)	3 (5,7)	8 (8,7)	0,544
***GPIIIa* 1565**	n=263 (7,9)	n=74 (5,3)	n=189 (9,8)	**<0,001**
T/T	205 (77,9)	64 (86,5)	141 (74,6)	**0,046**
T/C	54 (20,5)	10 (13,5)	44 (23,3)	0,090
C/C	4 (1,6)	0	4 (2,1)	0,333
***PAI-1* (-675)**	n=793 (24,0)	n=367 (26,5)	n=426 (22,1)	**0,004**
5G/5G	164 (20,7)	75 (20,4)	89 (20,9)	0,931
4G/5G	364 (45,9)	164 (44,7)	200 (46,9)	0,617

4G/4G	265 (33,4)	128 (34,9)	137 (32,2)	0,407

Примечание. Статистика: точный критерий Фишера. В скобках - %.

В ходе анализа частоты встречаемости полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови с учетом групп здоровья и половых различий определено, что мутации генотипов *G*20210*A* гена *FII*, *G*1691*A* гена *FV* Leiden, *G*10976 гена фактора *VII* регистрировались с одинаковой частотой у мальчиков и девочек подросткового возраста. Следует отметить, что Hmzg генотип 226*GG* (54,5%, p=0,018) и Htzg генотип 226*GA* (36,4%, p=0,008) гена *FXIII* с большей частотой определялись у мальчиков-подростков, а гомозиготный генотип 226*AA* гена *FXIII* чаще встречался у девочек (p<0,001).

Распределение генотипа 1565*TT* гена *GPIIIa* у мальчиков (86,5%) достигало уровня статистической значимости по сравнению с девочками «I-II группы» здоровья (74,6%, p=0,046). По распространенности остальных полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови у подростков данной группы здоровья значимых различий не выявлено.

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о наличии у подростков гендерных особенностей в распределении полиморфных вариантов генов системы свертывания крови, прежде всего это характерно для генов FXIII (фибриназа) и *GPIIIa* (тромбоцитарный рецептор фибриногена – ITGB3-b интегрин).

В нашем исследовании с учетом гендерных особенностей изучена распространенность генотипов генов системы свертывания крови у подростков III группы здоровья (таблица 21).

Представленные в таблице 21 данные свидетельствуют о том, что распределение генотипов Norm, Htzg, Hmzg семи изученных генов факторов свертывания крови у подростков с хроническими заболеваниями в стадии стойкой клинической ремиссии не имеет статистически значимых различий и выявляется с одинаковой частотой у мальчиков и девочек этой группы. Но все же, достоверно высокая частота данных генотипов регистрируется в группе девочек (p<0,001). Так, частота гена *FXIII* у девочек III группы здоровья составила 65,1% против

34,9% - у мальчиков-подростков (p<0,001). В отношение распространенности остальных полиморфных вариантов генов системы свертывания крови у подростков III группы здоровья статистически значимых различий не установлено. К примеру, частота гена *FV* у девочек составила 23,5%, а у мальчиков – 25,9% (p=0,193).

Сравнительный анализ распределения полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови у подростков «I-II группы» здоровья с III группой показал, что Htzg генотип 226*GA* гена *FXIII* у девочек III группы здоровья определялся с большей частотой (37,7%, p=0,001), чем у девочек «I-II группы» здоровья (21,8%).

Таблица 21

Распределение полиморфных вариантов генов системы свертывания крови у подростков III группы здоровья с учетом пола

Полиморфные варианты	**Количество полиморфных вариантов генов системы свертывания крови**			***p***
	Всего n=2099	**Мальчики n=820**	**Девочки n=1279**	
***FII* 20210**	n=513 (24,4)	n=213 (25,9)	n=300 (23,5)	0,193
G/G	500 (97,5)	210 (98,6)	290 (96,6)	0,255
G/A	13 (2,5)	3 (1,4)	10 (3,4)	0,255
A/A	0	0	0	0
***FV* 1691**	n=513 (24,4)	n=213 (25,9)	n=300 (23,5)	0,193
G/G	498 (97,1)	209 (98,1)	289 (96,3)	0,294
G/A	15 (2,9)	4 (1,9)	11 (3,7)	0,294
A/A	0	0	0	0
***FVII* 10976**	n=103 (4,9)	n=33 (4,0)	n=70 (5,5)	0,147
G /G	85 (82,5)	24 (72,7)	61 (87,1)	0,096
G/A	15 (14,6)	8 (24,2)	7 (10,0)	0,234
A/A	3 (2,9)	1 (3,0)	2 (2,9)	1,000
FXIII 226	n=175 (8,3)	n=61 (7,4)	n=114 (8,9)	0,257
G/G	104 (59,4)	42 (68,9)	62 (54,4)	0,076
G/A	60 (34,3)	17 (27,9)	43 (37,7)	0,242
A/A	11(6,3)	2 (3,2)	9 (7,9)	0,333
FGB (-455)	n=94(4,5)	n=36 (4,4)	n=58 (4,5)	0,914
G/G	55 (58,5)	17 (47,2)	38 (65,5)	0,090
G/A	35 (37,2)	18 (50,0)	17 (29,3)	0,051
A/A	4 (4,3)	1 (2,8)	3 (5,2)	0,658
GPIIIa 1565	n=188 (8,9)	n=51 (6,2)	n=137 (10,7)	<0,001
T/T	151 (80,4)	44 (86,3)	107 (78,1)	0,226
T/C	36 (19,1)	7 (13,7)	29 (21,2)	0,301

C/C	1 (0,5)	0	1 (0,7)	1,000
PAI-1 (-675)	n=513 (24,4)	n=213 (25,9)	n=300 (23,5)	0,193
5G/5G	105 (20,5)	40 (18,8)	65 (21,7)	0,435
4G/5G	238 (46,4)	95 (44,6)	143 (47,7)	0,530
4G/4G	170 (33,1)	78 (36,6)	92 (30,6)	0,183

Примечание. Статистика: точный критерий Фишера. В скобках - %.

Следует отметить, что Hmzg генотип 226*GG* гена *FXIII* значимо чаще фиксировался у девочек «I-II группы» здоровья (38,5%, $p<0,001$) по сравнению с девочками III группы здоровья (7,9%). У мальчиков подросткового возраста с III группой здоровья при сравнении с «I-II группой» статистически значимых различий частот распространенности полиморфных вариантов *G*226*A* гена фактора *FXIII* выявлено не было.

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о том, что частота встречаемости полиморфных вариантов генов системы свертывания крови в определенной степени сопряжена с группой здоровья и полом подростков. У мальчиков-подростков «I-II группы» здоровья статистически чаще встречается генотип 1565*TT* гена *GpIIIa* ($p=0,046$), а также генотипы 226*GG* ($p=0,018$) и 226*GA* ($p=0,008$) гена *FXIII*. У подростков, страдающих хроническими заболеваниями в стадии клинической ремиссии (III группа здоровья), различия по полу не наблюдаются, кроме преобладания частоты встречаемости гена *GpIIIa* у девочек (10,7%, $p<0,001$).

4.3 Распределение полиморфных вариантов генов системы фолатного метаболизма у подростков с учетом групп здоровья

Частоты встречаемости генетических полиморфизмов генов фолатного метаболизма у подростков «I-II группы» здоровья с учетом гендерных особенностей представлены в таблице 22. Из которой следует, что количество полиморфных вариантов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* 1298, $p=0,039$) и гена B12-зависимой метионин-синтазы (*MTR* 2756, $p=0,017$) статистически значимо преобладало в группе девочек. У мальчиков констатирован высокий уровень полиморфных вариантов гена метионин-синтазы редуктазы (*MTRR* 66, 22,3%, $p=0,039$).

В результате проведенного молекулярно - генетического исследования было показано, что у мальчиков достоверно чаще фиксировался гомозиготный вариант 66*GG* гена метионин-синтазы редуктазы (*MTRR* 66,3% против 40,2% у девочек, $p<0,001$).

Установлено, что у девочек подросткового возраста в отличие от мальчиков-подростков (15,0%) частоты встречаемости гетерозиготного варианта 66*AG* гена *MTRR* (36,0%, $p<0,001$) зафиксированы статистически значимо выше. Исследование распространенности полиморфных вариантов генов фолатного цикла выявило также отсутствие статистически значимых различий у подростков «I-II группы» частот гена *MTHFR* 677 (51,3% - у мальчиков и 47,2% - у девочек, $p=0,109$).

Таблица 22

Распределение полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма у подростков «I-II группы» здоровья с учетом пола

Полиморфные варианты	**Количество полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма**			***p***
	Всего n=1618	**Мальчики n=716**	**Девочки n=902**	
***MTHFR* 677**	n=793 (49,0)	n=367 (51,3)	n=426 (47,2)	0,109
C/C	396 (49,9)	182 (49,6)	214 (50,2)	0,943
C/T	323 (40,7)	151 (41,1)	172 (40,4)	0,828
T/T	74 (9,3)	34 (9,3)	40 (9,4)	1,000
***MTHFR* 1298**	n=256 (15,8)	n=98 (13,7)	n=158 (17,5)	**0,039**
A/A	136 (53,1)	51 (52,0)	85 (53,8)	0,798
A/C	96 (37,5)	36 (36,7)	60 (38,0)	0,895
C/C	24 (9,4)	11 (11,2)	13 (8,2)	0,509
***MTR* 2756**	n=245 (15,1)	n=91 (12,7)	n=154 (17,1)	**0,017**
A/A	162 (66,1)	63 (69,2)	99 (64,3)	0,486
A/G	56 (22,9)	20 (22,0)	36 (23,4)	0,875
G/G	27 (11,0)	8 (8,8)	19 (12,3)	0,411
***MTRR* 66**	n=324 (20,0)	n=160 (22,3)	n=164 (18,2)	**0,039**
A/A	69 (26,7)	30 (18,7)	39 (23,8)	0,281
A/G	83 (32,2)	24 (15,0)	59 (36,0)	**<0,001**
G/G	172 (41,1)	106 (66,3)	66 (40,2)	**<0,001**

Статистика: точный критерий Фишера. В скобках - %.

Результаты исследования распространенности полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма у школьников-подростков III группы здоровья представлены в таблице 23.

Как следует из таблицы 23, статистически значимых различий в распределении полиморфных вариантов генов фолатного цикла и гендерных особенностей у подростков III группы здоровья выявлено не было.

В тоже время, проведение последующего анализа позволило установить, что у мальчиков III группы здоровья при сравнении с «I-II группой» здоровья частота встречаемости Norm варианта 66*GG* гена *MTRR* статистически значимо выше (35,0% против 18,7%, *p*=0,013). Напротив, Hmzg вариант 66*GG* гена *MTRR* достигает уровня статистической значимости при «I-II группе» здоровья (66,3% против 43,3%, p=0,003).

Отсутствие статистически значимых гендерных различий может быть следствием влияния полиморфных вариантов генов фолатного цикла.

Таблица 23

Распределение полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма у подростков III группы здоровья

Полиморфные варианты	**Количество полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма**			***p***
	Всего n=1033	**Мальчики n=399**	**Девочки n=634**	
***MTHFR* 677**	n=513 (49,7)	n=213 (53,4)	n=300 (47,3)	0,064
C/C	263 (51,3)	113 (53,1)	150 (50,0)	0,531
C/T	206 (40,2)	79 (37,1)	127 (42,3)	0,236
T/T	44 (8,6)	21 (9,8)	23 (7,7)	0,425
***MTHFR* 1298**	n=185 (17,9)	n=71 (17,8)	n=114 (17,9)	1,000
A/A	88 (47,6)	33 (46,5)	55 (48,2)	0,880
A/C	78 (42,2)	27 (38,0)	51 (44,7)	0,444
C/C	19 (10,2)	11 (15,5)	8 (7,1)	0,082
***MTR* 2756**	n=160 (15,5)	n=55 (13,8)	n=105 (16,6)	0,251
A/A	112 (70,0)	37 (67,3)	75 (71,4)	0,717
A/G	36 (22,5)	15 (27,3)	21 (20,0)	0,323
G/G	12 (7,5)	3 (5,4)	9 (8,6)	0,547
***MTRR* 66**	n=175 (16,9)	n=60 (15,0)	n=115 (18,1)	0,202
A/A	52 (29,7)	21 (35,0)	31 (26,9)	0,298
A/G	48 (27,4)	13 (21,7)	35 (30,4)	0,284
G/G	75 (42,9)	26 (43,3)	49 (42,7)	1,000

Статистика: точный критерий Фишера. В скобках - %.

Таким образом, представленные выше данные позволяют прийти к заключению о том, что статистически значимых различий в распределении частот полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма у подростков III группы здоровья нет.

4.4 Распределение генотипов генов системы гемостаза при соматических болезнях и синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков

Нами было рассмотрено распределение генотипов семи изученных генов системы гемостаза при соматических болезнях у подростков. Была исследована общая частота встречаемости генотипов Norm, Htzg и Hmzg генов системы свертывания крови при отдельно взятой нозологии. Результаты исследования представлены в таблице 24.

Из таблицы 24 следует, что при бронхиальной астме у мальчиков Norm генотипы семи генов системы свертывания крови фиксировались достоверно чаще (70,6%, p=0,014) по сравнению с девочками (52,6%).

Напротив, Htzg генотипы регистрировались с большей частотой в группе девочек (39,5%, p=0,005), чем у мальчиков (20,2%). Общая частота встречаемости генотипов Norm, Htzg и Hmzg семи исследованных генов системы гемостаза при остальных рассмотренных заболеваниях не достигала уровня статистической значимости.

Таблица 24

Распределение генотипов генов системы гемостаза при соматических болезнях у подростков

Болезнь	Генотип	Мальчики		Девочки		p
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Бронхиальная астма (n=44)	Norm	84	70,6	40	52,6	**0,014**
	Htzg	24	20,2	30	39,5	**0,005**
	Hmzg	11	9,2	6	7,9	0,801
Хронический пиелонефрит (n=47)	Norm	21	67,7	116	71,6	0,670
	Htzg	7	22,6	31	19,1	0,805
	Hmzg	3	9,7	15	9,3	1,000
Хронический гастродуоденит (n=78)	Norm	55	68,8	179	71,3	0,674
	Htzg	17	21,3	48	19,1	0,747
	Hmzg	8	10,0	24	9,6	1,000
Вегето-сосуд.	Norm	673	70,0	703	71,2	0,551

дистония (n=478)	Htzg	199	20,6	202	20,5	0,911
	Hmzg	90	9,4	82	8,3	0,873
Ожирение (n=36)	Norm	44	71,0	57	69,5	0,857
	Htzg	8	12,9	16	19,5	0,368
	Hmzg	10	16,1	9	11,0	0,457
Нейроэндокрин-ный синдром (n=43)	Norm	45	66,2	85	74,6	0,239
	Htzg	12	17,6	20	17,5	1,000
	Hmzg	11	16,2	9	7,9	0,092
Аритмии (n=81)	Norm	17	73,9	230	74,7	1,000
	Htzg	5	21,7	45	14,6	0,365
	Hmzg	1	4,4	33	10,7	0,490
Заболевания щитов. железы (n=26)	Norm	11	64,7	77	76,3	0,368
	Htzg	6	35,3	16	15,8	0,087
	Hmzg	0	0	8	7,9	0,365

Статистика: точный критерий Фишера.

Следующим этапом исследования было изучение распространенности генотипов Norm, Htzg и Hmzg генов системы свертывания крови при синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков.

Полученные данные демонстрирует таблица 25, из которой следует, что статистически значимые различия выявлены при распределении Hmzg генотипов у мальчиков с нарушениями осанки (14,4%) по сравнению с девочками (8,8%, p=0,012).

Таблица 25

Распределение генотипов генов системы гемостаза при синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков

Болезнь	Генотип	Мальчики		Девочки		*p*
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Деформация грудной кл-ки (n=39)	Norm	85	69,7	33	76,7	0,436
	Htzg	27	22,1	8	18,6	0,672
	Hmzg	10	8,2	2	4,7	0,523
Нарушение осанки (n=543)	Norm	140	69,3	1486	70,3	0,809
	Htzg	33	16,3	442	20,9	0,144
	Hmzg	29	14,4	186	8,8	**0,012**
Сколиоз (n=639)	Norm	736	72,2	1121	71,2	0,563
	Htzg	183	18,0	319	20,3	0,154
	Hmzg	100	9,8	135	8,5	0,294
Плоскостопие (n=484)	Norm	633	72,5	767	72,6	1,000
	Htzg	156	17,9	202	19,1	0,518
	Hmzg	84	9,6	88	8,3	0,336
Миопия (n=396)	Norm	426	71,9	707	71,5	0,863
	Htzg	93	15,7	203	20,5	**0,019**

	Hmzg	73	12,3	79	8,0	**0,005**
Ювенильный остеохондроз (n=40)	Norm	11	61,1	104	68,4	0,596
	Htzg	5	27,8	29	19,1	0,533
	Hmzg	2	11,1	19	12,5	1,000
Пролапс клап. сердца (n=77)	Norm	98	71,5	707	71,5	1,000
	Htzg	30	21,9	203	20,5	0,736
	Hmzg	9	6,6	79	8,0	0,616
Дополнительная хорда (n=97)	Norm	96	61,1	117	74,5	**0,015**
	Htzg	41	26,1	28	17,8	0,102
	Hmzg	20	12,7	12	7,6	0,191
Ангиодисплазия (n=54)	Norm	12	63,1	17	76,0	0,268
	Htzg	4	21,1	39	17,3	0,753
	Hmzg	3	15,8	15	6,7	0,154
Патологич. извит. сосудов (n=17)	Norm	11	73,4	37	72,5	1,000
	Htzg	2	13,3	11	21,6	0,716
	Hmzg	2	13,3	3	5,9	0,586
Перетяжка желчн. пузыря (n=74)	Norm	138	73,8	64	76,2	0,764
	Htzg	30	16,0	14	16,7	1,000
	Hmzg	19	10,2	6	7,1	0,502
Нефроптоз (n=22)	Norm	19	76,0	42	64,6	0,329
	Htzg	3	12,0	16	24,6	0,254
	Hmzg	3	12,0	7	10,8	1,000

Статистика: точный критерий Фишера.

Определенный интерес представило распределение при миопии генотипов семи генов системы гемостаза.

При миопии частота встречаемости Htzg генотипов семи генов системы свертывания крови значимо выше была у девочек (20,5% против 15,7% - у мальчиков, p=0,019). Интересно, что распространенность Hmzg генотипов при миопии достигала уровня статистической значимости у мальчиков (12,3% против 8,0% у девочек, p=0,005).

Статистически значимые различия обнаружены при изучении распределения Norm генотипов у девочек (74,5%) с дополнительной хордой в сердце (у мальчиков - 61,1%, p=0,015). По остальным проявлениям синдрома мезенхимальной дисплазии у подростков с учетом распределения генотипов семи генов системы свертывания крови значимых различий установлено не было.

Таким образом, можно констатировать, что статистически значимых гендерных различий в распределении частот генотипов семи генов системы

гемостаза при соматических болезнях у подростков нет, исключение составляет лишь бронхиальная астма.

При синдроме мезенхимальной дисплазии статистически значимые гендерные различия в распределении генотипов системы свертывания крови выявлены при нарушении осанки, миопии и наличии дополнительной хорды в сердце.

Пролапс клапанов сердца был выявлен у 77 подростков. При этом частота Norm генотипов у мальчиков и девочек составила 71,5%, Htzg – 21,9% у мальчиков и 20,5% - у девочек, Hmzg - соответственно, 6,6% и 8,0%. Аналогичная ситуация наблюдалась по частотам других болезней.

Статистически значимые различия обнаружены при изучении распределения Norm генотипов у девочек (74,5%) с дополнительной хордой в сердце (у мальчиков - 61,1%, p=0,015).

По остальным проявлениям синдрома мезенхимальной дисплазии у подростков с учетом распределения генотипов семи генов системы свертывания крови статистически значимых различий установить не представилось возможным.

4.5 Распределение генотипов генов системы фолатного цикла при соматических болезнях и синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков

Изучено распределение генотипов четырех генов системы фолатного цикла при соматических болезнях у подростков. Исследована общая частота встречаемости генотипов Norm, Htzg и Hmzg генов системы фолатного метаболизма при отдельных болезнях. Результаты выполненного исследования представлены в таблице 26.

Таблица 26

Распределение генотипов генов системы фолатного цикла при соматических болезнях у подростков

Болезнь	Генотип	Мальчики		Девочки		p
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Бронхиальная	Norm	39	67,2	13	46,4	0,099

астма (n=44)	Htzg	15	25,9	10	35,7	0,448
	Hmzg	4	6,9	5	17,9	0,144
Хронический пиелонефрит (n=47)	Norm	9	56,2	35	47,3	0,588
	Htzg	4	25,0	27	36,5	0,409
	Hmzg	3	18,8	12	16,2	1,000
Хронический гастродуоденит (n=78)	Norm	16	34,0	57	45,6	0,226
	Htzg	15	32,0	52	41,6	0,294
	Hmzg	16	34,0	16	12,8	**0,002**
Вегето-сосуд. дистония (n=478)	Norm	217	50,2	234	49,6	0,894
	Htzg	147	34,1	166	35,2	0,727
	Hmzg	68	15,7	72	15,2	0,854
Ожирение (n=36)	Norm	16	55,2	20	48,8	0,634
	Htzg	7	24,1	14	34,1	0,434
	Hmzg	6	20,7	7	17,1	0,761
Нейроэндокринный синдром (n=43)	Norm	16	50,0	34	55,7	0,664
	Htzg	8	25,0	17	27,9	0,811
	Hmzg	8	25,0	10	16,4	0,408
Аритмии (n=81)	Norm	6	40,0	78	53,4	0,418
	Htzg	7	46,7	52	35,6	0,411
	Hmzg	2	13,3	16	11,0	1,000
Часто болеющие ОРВИ (n=41)	Norm	6	66,7	25	46,3	0,302
	Htzg	3	33,3	23	42,6	0,725
	Hmzg	0	0	6	11,1	0,581
	Htzg	2	22,2	17	36,2	0,480

Из представленной таблицы 26 следует, что при хроническом гастродуодените Hmzg генотипы генов фолатного цикла статистически значимо чаще фиксировались у мальчиков (34,0% против 12,8% у девочек, *p*=0,002). При других представленных нозологиях встречаемость генотипов Norm, Htzg и Hmzg генов фолатного цикла не имела статистически значимых различий.

Таблица 27

Распределение генотипов генов системы фолатного цикла при синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков

Болезнь	Генотип	Мальчики		Девочки		*p*
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Деформация грудной кл-ки (n=39)	Norm	37	62,7	12	70,6	0,583
	Htzg	16	27,1	4	23,5	1,000
	Hmzg	6	10,2	1	5,9	0,689
Нарушение осанки (n=543)	Norm	55	50,4	507	46,9	0,546
	Htzg	38	34,9	406	37,6	0,605
	Hmzg	16	14,7	167	15,5	0,890
Сколиоз (n=639)	Norm	243	49,7	394	50,4	0,818
	Htzg	179	36,6	275	35,2	0,630

	Hmzg	67	13,7	113	14,4	0,741
Плоскостопие (n=484)	Norm	213	50,7	255	47,7	0,396
	Htzg	150	35,7	197	36,9	0,735
	Hmzg	57	13,6	82	15,4	0,461
Миопия (n=396)	Norm	128	47,2	253	49,8	0,499
	Htzg	107	39,5	170	33,5	0,099
	Hmzg	36	13,3	85	16,7	0,215
Ювенильный остеохондроз (n=40)	Norm	2	25,0	32	45,7	0,454
	Htzg	5	62,5	28	40,0	0,272
	Hmzg	1	12,5	10	14,3	1,000
Пролапс клап. сердца (n=77)	Norm	35	52,2	253	49,8	0,795
	Htzg	22	32,8	170	33,5	1,000
	Hmzg	10	14,9	85	16,7	0,733
Дополнительная хорда (n=97)	Norm	57	55,3	40	58,0	0,756
	Htzg	29	28,2	21	30,4	0,864
	Hmzg	17	16,5	8	11,6	0,390
Ангиодисплазия (n=54)	Norm	4	57,1	57	53,3	1,000
	Htzg	2	28,6	40	37,4	0,713
	Hmzg	1	14,3	10	9,3	1,000
Патологич. извит. сосудов (n=17)	Norm	4	57,1	16	57,1	1,000
	Htzg	1	14,3	7	25,0	0,664
	Hmzg	2	28,6	5	17,9	0,608
Перетяжка желчн. пузыря (n=74)	Norm	34	51,5	22	51,1	1,000
	Htzg	25	37,9	18	41,9	0,693
	Hmzg	7	10,6	3	7,0	0,737

При наличии клинических проявлений синдрома мезенхимальной дисплазии у подростков с учетом распределения генотипов Norm, Htzg и Hmzg генов фолатного метаболизма статистически значимых различий обнаружено не было (таблица 27).

Следовательно, статистически значимые гендерные различия в распределении генотипов Norm, Htzg и Hmzg генов фолатного цикла выявлены только при хроническом гастродуодените. При других соматических болезнях и синдроме мезенхимальной дисплазии достоверно значимых различий в распределении генотипов фолатного цикла зарегистрировано не было.

4.6 Гендерные особенности распределения генотипов системы гемостаза и фолатного цикла при соматических болезнях у подростков

Большой интерес представляло изучение распределения генотипов системы гемостаза и фолатного цикла при соматических болезнях у подростков с учетом

половых отличий. Отдельно проведен анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма при бронхиальной астме, хроническом пиелонефрите, хроническом гастродуодените, вегето-сосудистой дистонии и др. Результаты анализа представлены в таблице 28.

Из таблицы 28 следует, что при бронхиальной астме, хроническом пиелонефрите, хроническом гастродуодените, вегето-сосудистой дистонии и других проанализированных заболеваниях у подростков с учетом гендерных особенностей статистически значимых различий в частоте распределения полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма обнаружено не было.

К примеру, вегето-сосудистая дистония была диагностирована у 478 подростков, у которых было выявлено 4 гена системы свертывания крови (*FII, FV, GPIIIa, PAI-1*) и ген фолатного метаболизма (*MTHFR* 677). У 44 подростков с бронхиальной астмой молекулярно-генетический анализ позволил выявить наличие 5 генов (*FII, FV, FVII, PAI-1 и MTHFR*).

Несмотря на это частота встречаемости генотипов у мальчиков и девочек статистически значимых различий не имела.

Таблица 28

Гендерные особенности распределения генотипов генов свертывания крови и фолатного метаболизма у подростков при соматических болезнях

Генотипы	**Всего**	**Мальчики**	**Девочки**	***p***
Бронхиальная астма				
Гены системы гемостаза				
FII 20210	n=44	n=32	n=12	
GG	44 (100)	32 (72,7)	12 (27,3)	1,000
FV 1691	n=44	n=32	n=12	
GG	43 (97,7)	32 (74,4)	11 (25,6)	0,273
FVII 10976	n=8	n=5	n=3	
GG	7 (87,5)	4 (57,1)	3 (42,9)	1,000
PAI-1 (-675)	n=44	n=32	n=12	
4G5G	19 (43,2)	16 (84,2)	3 (15,8)	0,181
4G4G	16 (36,4)	10 (62,5)	6 (37,5)	0,303
Гены фолатного метаболизма				
MTHFR 677	n=44	n=32	n=12	

Генотипы	**Всего**	**Мальчики**	**Девочки**	***p***
CC	29 (65,9)	23 (79,3)	6 (20,7)	0,284
CT	13 (29,5)	8 (61,5)	5 (38,5)	0,459
Хронический пиелонефрит				
Гены системы гемостаза				
FII 20210	n=47	n=7	n=40	
GG	47 (100)	7 (14,9)	40 (85,1)	1,000
FV 1691	n=47	n=7	n=40	
GG	44 (93,6)	6 (13,6)	38 (86,4)	0,391
FVII 10976	n=12	n=2	n=10	
GG	11 (91,7)	1 (9,1)	10 (90,9)	0,167
PAI-1 (-675)	n=47	n=7	n=40	
4G5G	17 (36,2)	1 (5,9)	16 (94,1)	0,242
4G4G	16 (34,0)	3 (18,7)	13 (81,3)	1,000
Гены фолатного метаболизма				
MTHFR 677	n=47	n=7	n=40	
CC	26 (55,3)	5 (19,2)	21 (80,8)	0,436
CT	17 (36,2)	2 (11,8)	15 (88,2)	0,704
Хронический гастродуоденит				
Гены системы гемостаза				
FII 20210	n=78	n=21	n=57	
GG	75 (96,2)	19 (25,3)	56 (74,7)	0,175
FV 1691	n=78	n=21	n=57	
GG	77 (98,7)	21 (27,3)	56 (72,7)	1,000
FVII 10976	n=19	n=4	n=15	
GG	17 (89,5)	3 (17,6)	14 (82,4)	0,386
PAI-1 (-675)	n=78	n=21	n=57	
4G5G	32 (41,0)	9 (28,1)	23 (71,9)	1,000
4G4G	29 (37,2)	8 (27,6)	21 (72,4)	1,000
Гены фолатного метаболизма				
MTHFR 677	n=78	n=21	n=57	
CC	42 (53,8)	11 (26,2)	31 (73,8)	1,000
CT	33 (42,3)	10 (30,3)	23 (69,7)	0,612
Вегето-сосудистая дистония				
Гены системы гемостаза				
FII 20210	n=478	n=247	n=231	
GG	463 (96,9)	243 (52,5)	220 (47,5)	0,065
FV 1691	n=478	n=247	n=231	
GG	462 (96,7)	241 (52,2)	221 (47,8)	0,312
GpIIIa 1565	n=135	n=41	n=94	
TT	112 (83,0)	37 (33,0)	75 (67,0)	0,212
TC	23 (17,0)	4 (17,4)	19 (82,6)	0,213
PAI-1 (-675)	n=478	n=247	n=231	
5G5G	109 (22,8)	59 (54,1)	50 (45,9)	0,586
4G4G	154 (32,2)	84 (54,5)	70 (45,5)	0,433
Гены фолатного метаболизма				
MTHFR 677	n=478	n=247	n=231	
CC	241 (50,5)	126 (52,3)	115 (47,7)	0,855

Генотипы	Всего	Мальчики	Девочки	*p*
CT	178 (37,2)	90 (50,6)	88 (49,4)	0,776
TT	59 (12,3)	31 (52,5)	28 (47,5)	0,891

Статистика: точный критерий Фишера. В скобках - %.

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о том, что полиморфные варианты генов системы гемостаза и фолатного метаболизма при соматических болезнях у подростков с учетом гендерных особенностей занимают нейтральную позицию и, вероятнее всего, непосредственного отношения к развитию данных болезней не имеют.

4.7 Гендерные особенности распределения генотипов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма при синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков

Нами было рассмотрено и проанализировано распределение генотипов системы гемостаза и фолатного цикла при синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков с учетом гендерных особенностей. Результаты выявленных значимых различий в распределении частоты встречаемости полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма при синдроме мезенхимальной дисплазии представлены в таблице 29, из которой следует, что при ювенильном остеохондрозе генотип 20210 *GG* гена *FII* достоверно чаще встречался у девочек (89,5% против 10,5% у мальчиков, *p*=0,019). Напротив, генотип 20210 *GA* гена *FII* у девочек вообще не зафиксирован, а у мальчиков регистрировался в единичных случаях.

Таблица 29

Гендерные особенности распределения генотипов генов факторов свертывания крови и фолатного метаболизма у подростков при синдроме мезенхимальной дисплазии

Генотипы	Всего	Мальчики	Девочки	*p*
Ювенильный остеохондроз				
Гены системы гемостаза				
FII 20210	n=40	n=6	n=34	

GG	38 (95,0)	4 (10,5)	34 (89,5)	0,019
GA	2 (5,0)	2 (100)	0	-
Нарушение осанки				
Гены системы гемостаза				
FXIII 226	n=216	n=15	n=201	
GG	126 (58,3)	8 (6,3)	118 (93,7)	0,005
PAI-1 (-675)	n=543	n=50	n=493	
4G4G	181 (33,3)	24 (13,3)	157 (86,7)	0,027
Сколиоз				
Гены системы гемостаза				
FII 20210	n=639	n=272	n=367	
GG	615 (96,2)	268 (43,6)	347 (56,4)	0,010
GA	24 (3,8)	4 (16,7)	20 (83,3)	0,010
FVII 10976	n=139	n=46	n=93	
GG	113 (81,3)	32 (28,3)	81 (71,7)	0,020
GA	24 (17,2)	13 (54,2)	11 (45,8)	0,019
Гены фолатного метаболизма				
MTHFR 1298	n=217	n=82	n=135	
CC	18 (8,3)	11 (61,1)	7 (38,9)	0,042
MTRR 66	n=216	n=68	n=148	
AA	62 (28,7)	26 (41,9)	36 (58,1)	0,050
Плоскостопие				
Гены системы гемостаза				
FII 20210	n=484	n=239	n=245	
GG	475 (98,1)	238 (50,1)	237 (49,9)	0,037
GA	9 (1,9)	1 (11,1)	8 (88,9)	0,037
Гены фолатного метаболизма				
MTRR 66	n=166	n=60	n=106	
AA	47 (28,3)	23 (48,9)	24 (51,1)	0,034
AG	50 (30,1)	11 (22,0)	39 (78,0)	0,014
Миопия				
Гены системы гемостаза				
PAI-1 (-675)	n=396	n=157	n=239	
4G4G	133 (33,6)	66 (49,6)	67 (50,4)	0,005

Существенные гендерные отличия были выявлены в распределении полиморфных вариантов генов системы гемостаза при нарушении осанки у подростков. Так, генотип *4G*(-675)*4G* гена *PAI-1* в 6,5 раза чаще определялся в группе девочек (86,7% против 13,3% - у мальчиков, p=0,027). При сколиозе достоверные различия выявлены в распределении полиморфного варианта генотипа 20210 *GA* гена *FII* у девочек (83,3% против 16,7% у мальчиков, p=0,001). Однако, встречаемость полиморфизма 10976 *GA* гена *FVII* с большей частотой зафиксирована в группе мальчиков (54,2% против 45,8% у девочек, p=0,019).

Гендерные особенности в распределении полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма при сколиозе у подростков определены для Hmzg генотипа 1298 *CC* гена *MTHFR*, показатель которого был значимо выше в группе мальчиков (61,1% против 38,9% - у девочек, p=0,042). Напротив, Norm генотип 66 *AA* гена *MTRR* достоверно чаще выявлялся у девочек (58,1% против 41,9% - у мальчиков, p=0,050).

Половые различия в распределении полиморфных вариантов генов системы гемостаза у подростков были установлены при плоскостопии. Определено, что Htzg генотип 20210 *GA* гена *FII* статистически значимо выше выявлялся у девочек (88,9% против 11,1% - у мальчиков, p=0,037). Полиморфный вариант Htzg генотипа 66 *AG* гена *MTRR* при плоскостопии с большей частотой зарегистрирован в группе девочек (78,0% против 22,0% - у мальчиков, p=0,014). При миопии статистически значимые гендерные различия были выявлены в распределении Hmzg генотипа *4G*(-675)*4G* гена *PAI-1* в группе девочек (50,4%, p=0,005).

Заключение

Таким образом, частота встречаемости полиморфных вариантов генов системы гемостаза в определенной степени сопряжена с группой здоровья и полом подростков.

При синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков имеются значимые гендерные различия в распределении полиморфных вариантов генов системы гемостаза (*FII, FVII, FXIII, PAI-1)* и системы фолатного метаболизма (*MTHFR* и *MTRR*). У девочек при нарушении осанки и миопии чаще выявлялся Hmzg генотип *4G*(-675)*4G* гена *PAI-1*, при сколиозе и плоскостопии преобладал Htzg генотип 20210 *GA* гена *FII,* а при плоскостопии Htzg генотип 20210 *GA* гена *FII* и Htzg генотип 66 *AG* гена *MTRR*. У мальчиков при сколиозе достоверно чаще регистрировали Htzg генотип 10976 *GA* гена *FVII* и Hmzg генотип 1298 *CC* гена *MTHFR*.

У мальчиков-подростков «I-II группы» здоровья статистически чаще встречается генотип 1565*TT* гена *GPIIIa* (p=0,046), а также генотипы 226*GG*

(p=0,018) и 226*GA* (p=0,008) гена *FXIII*. У подростков, страдающих хроническими заболеваниями в стадии клинической ремиссии (III группа здоровья), различия по полу не наблюдаются, кроме преобладания частоты встречаемости гена *GPIIIa* у девочек (10,7%, p<0,001).

При бронхиальной астме, хроническом пиелонефрите, хроническом гастродуодените, вегето-сосудистой дистонии и других проанализированных заболеваниях у подростков различий в частоте распределения полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма обнаружено не было. Полиморфизмы изученных генов системы свертывания крови и фолатного цикла при соматических болезнях у подростков занимают нейтральную позицию и, вероятнее всего, непосредственного отношения к развитию данных болезней не имеют.

Глава 5

Качество жизни и состояние здоровья подростков

Следующим этапом исследования состояния здоровья подростков явилось определение показателей качества жизни детей и установление гендерных особенностей качества жизни. На основании изучения качества жизни подростков проведен более полный комплексный анализ физического, психологического и социального функционирования детей.

5.1 Качество жизни и состояние здоровья мальчиков-подростков

В исследование, было включено 457 мальчиков в возрасте 15-16 лет. Инструментом изучения качества жизни служил общий опросник – Pediatrics Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0 [321], его вариант для детей в возрасте от 13 до 18 лет.

Полученные в результате исследования данные позволили определить «нормативные» значения параметров качества жизни для здоровых мальчиков-подростков 15-16 лет г. Барнаула (таблица 31). Из таблицы следует, что наиболее высоко респонденты оценивали социальное (91,9 балла) и физическое (90,2 балла) функционирование. Оценки эмоционального (79,9 балла) и школьного (74,8

балла) функционирования были на 11- 15 баллов ниже со статистически высокой значимостью (p<0,001), особенно по отношению к социальному функционированию.

Таблица 31

Показатели качества жизни здоровых мальчиков-подростков в возрасте 15-16 лет (n=320)

Показатели качества жизни	M	95% ДИ	±σ
Физическое функционирование (ФФ)	90,2	89,1–91,4	10,22
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	79,7	78,1–81,3	14,73
Социальное функционирование (СФ)	91,9	90,7–93,1	10,60
Школьное функционирование (ШФ)	74,7	72,9–76,6	17,04
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	82,0	80,7–83,2	11,42
Общий балл (ОБ)	85,1	84,1–86,1	9,41

Значения суммарного балла психосоциального здоровья, представляющего общую характеристику шкал эмоционального, социального и школьного функционирования, а также общего балла, который является интегральной характеристикой качества жизни, превышали 80 баллов. Приведенные данные свидетельствуют о том, что в процессе межличностного общения, во взаимоотношениях с одноклассниками и сверстниками, мальчики не испытывали проблем, о чем свидетельствуют высокие показатели шкалы социального функционирования, причем самые высокие среди всех шкал опросника - 91,9 (90,7-93,1) балла.

Распределение показателей качества жизни по ранговым местам выглядело следующим образом: 1-е – социальное (СФ), 2-е – физическое (ФФ), 3-е – эмоциональное (ЭФ) и 4-е – школьное функционирование (ШФ).

Следовательно, качество жизни здоровых мальчиков-подростков 15-16 лет г. Барнаула характеризуется высоким уровнем социального и физического функционирования при сравнительно низком уровне школьного функционирования.

С целью изучения возрастной динамики показателей качества жизни обследованные мальчики-подростки были разделены на две группы: 15 лет и 16

лет. Статистический анализ полученных данных не выявил существенных изменений параметров качества жизни по основным шкалам (кроме школьного функционирования), а также по суммарному баллу психосоциального здоровья и интегральной характеристике качества жизни. Отсутствие выраженной возрастной динамики показателей качества жизни у мальчиков-подростков, вероятнее всего, обусловлено коротким периодом наблюдения. Вместе с тем, у мальчиков 16-летнего возраста констатировано статистически значимое снижение самооценки школьного компонента качества жизни (71,6; 95% ДИ от 69,5 до 73,8 балла) по отношению к ответам мальчиков 15-летнего возраста (75,9; 95% ДИ от 73,7 до 78,1 балла; p=0,007) (таблица 32).

Таблица 32

Показатели качества жизни мальчиков-подростков с учетом возраста

Показатели качества жизни	**Возраст**		***p***
	15 лет (n=221)	**16 лет (n=236)**	
Физическое функционирование (ФФ)	88,9 (87,4-90,5)	89,3 (87,8-90,8)	0,599
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	78,8 (76,8-80,8)	78,5 (76,5-80,4)	0,813
Социальное функционирование (СФ)	91,9 (90,6-93,3)	91,1 (89,6-92,5)	0,719
Школьное функционирование (ШФ)	75,9 (73,7-78,1)	71,6 (69,5-73,8)	0,007
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	82,2 (80,8-83,6)	80,2 (78,6-81,7)	0,078
Общий балл (ОБ)	84,7 (83,4-86,0)	83,6 (82,4-84,9)	0,221

Статистика: U-критерий Манна-Уитни. В скобках – 95% доверительный интервал.

Снижение уровня показателей по шкале школьного функционирования с учетом возраста, очевидно, является следствием усугубления проблем в школе (пропуски занятий по состоянию здоровья, а также пропуски без уважительных причин, расстройства памяти, концентрации внимания, затруднения при выполнении школьных заданий и др.).

Опрос родителей выявил определенные разногласия с ответами мальчиков-подростков. Статистически значимых различий не установлено по физическому

(p=0,077), эмоциональному (p=0,429) и социальному (p=0,319) функционированию. По остальным параметрам, включая суммарный балл психосоциального здоровья (p=0,009) и общий балл (p=0,014), оценки родителей были существенно ниже, особенно по школьному функционированию [64,8; 95% ДИ от 59,5 до 70,0 балла против 75,8; 95% ДИ от 70,6 до 81,1 балла у мальчиков-подростков, p=0,002).

Следует отметить, что, несмотря на наличие разногласий в ответах, ранговые места показателей по шкалам опросника у мальчиков-подростков и у родителей были идентичными. Выявленные разногласия в ответах, с одной стороны, являются результатом низкой информированности родителей об отдельных сторонах жизни мальчиков подросткового возраста, обусловленной особенностями становления характера в этом возрастном периоде, а с другой, - естественным желанием родителей видеть своих детей такими, какими они их себе представляют.

Показатели качества жизни по результатам анкетирования мальчиков подросткового возраста и их родителей представлены в таблице 33.

Таблица 33

Показатели качества жизни по ответам мальчиков-подростков и их родителей (баллы)

Показатели качества жизни	**Мальчики (n=43)**	**Родители (n=43)**	***p***
Физическое функционирование (ФФ)	89,3 (86,1–92,5)	83,4 (78,8–87,9)	0,077
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	80,2 (75,4–85,0)	77,5 (72,4–82,6)	0,429
Социальное функционирование (СФ)	92,4 (88,8-96,0)	88,8 (84,3–93,3)	0,316
Школьное функционирование (ШФ)	75,8 (70,6–81,1)	64,8 (59,5–70,0)	**0,002**
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	82,8 (80,1–82,2)	77,0 (73,3–80,8)	0,009
Общий балл (ОБ)	85,2 (81,8–88,5)	79,4 (75,7–83,1)	**0,014**

Статистика: U-критерий Манна-Уитни; в скобках – 95% доверительный интервал.

Влияние хронических болезней в стадии клинической ремиссии на показатели качества жизни изучено у 126 мальчиков-подростков с III группой

здоровья. У обследованных детей было зарегистрировано 314 хронических заболеваний, или 2,5 заболевания на одного ребенка. Среди хронической патологии мальчики наиболее часто страдали сколиозом (54,8%), плоскостопием (38,1%), вегето-сосудистой дистонией (29,4%), миопией (27,1%), хроническим гастритом и гастродуоденитом (23,1%), хроническим тонзиллитом (15,9%), ожирением (14,3%), дискинезией желчевыводящих путей (11,1%).

Результаты анализа показателей качества жизни у здоровых мальчиков-подростков и у мальчиков-подростков с хронической патологией представлены на таблице 34, из которой видно, что хронические заболевания, даже в стадии клинической ремиссии, оказывают статистически значимое негативное влияние на параметры качества жизни мальчиков-подростков, в том числе на уровень психосоциального здоровья (p=0,005) и общий балл (p=0,001), исключение составил только показатель социального функционирования (p=0,075). Ранговые места показателей изменений не претерпели.

Таблица 34

Показатели качества жизни у здоровых мальчиков-подростков и у мальчиков с хроническими болезнями в стадии клинической ремиссии

Показатель качества жизни	**Мальчики-подростки**		***p***
	Здоровые (n=320)	**С хроническими болезнями (n=126)**	
Физическое функционирование (ФФ)	90,2 (89,1-91,4)	85,6 (83,1-88,1)	**0,002**
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	79,7 (78,1-81,3)	75,8 (73,2-78,5)	**0,010**
Социальное функционирование (СФ)	91,9 (90,7-93,1)	89,7 (87,6-91,8)	0,075
Школьное функционирование (ШФ)	74,7 (72,9-76,6)	70,8 (68,0-73,5)	**0,017**
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	82,0 (80,7-83,2)	78,8 (76,9-80,7)	**0,005**
Общий балл (ОБ)	85,1 (84,1-86,1)	81,3 (79,5-83,1)	**0,001**

Статистика: U-критерий Манна-Уитни; в скобках – 95% доверительный интервал.

Сравнительный анализ степени нарушений по шкалам качества жизни у здоровых мальчиков-подростков и у больных хроническими заболеваниями

позволил установить следующее. В группе здоровых мальчиков статистически значимо больше было число детей с высокими показателями по шкалам эмоционального (21,2%, *p*=0,043) (таблица 36) и школьного (16,9%, *p*=0,007) (таблица 38) функционирования, а также по психосоциальному здоровью (22,5%, *p*=0,001) (таблица 39) и общему баллу (28,1%, *p*=0,001) (таблица 40).

Таблица 35

Показатели физического функционирования по ответам здоровых и больных хроническими заболеваниями мальчиков-подростков

Баллы качества жизни	Здоровые (n=320)		Больные (n=126)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	167	52,3	55	43,6	0,115
90-81	110	34,4	39	30,9	0,506
80-71	27	8,4	16	12,7	0,211
70 и менее	16	5,0	16	12,7	0,007

Статистика: точный критерий Фишера.

Таблица 36

Показатели эмоционального функционирования по ответам здоровых и больных хроническими заболеваниями мальчиков-подростков

Баллы качества жизни	Здоровые (n=320)		Больные (n=126)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	68	21,2	16	12,7	0,043
90-81	83	25,9	30	23,8	0,717
80-71	79	24,7	33	26,2	0,808
70 и менее	90	28,0	47	37,3	0,068

Таблица 37

Показатели социального функционирования по ответам здоровых и больных хроническими заболеваниями мальчиков-подростков

Баллы качества жизни	Здоровые (n=320)		Больные (n=126)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	193	60,3	68	54,0	0,241
90-81	76	23,7	31	24,6	0,902
80-71	31	9,7	15	11,9	0,492
70 и менее	20	6,2	12	9,5	0,227

Таблица 38

Показатели школьного функционирования по ответам здоровых и больных хроническими заболеваниями мальчиков-подростков

Баллы качества жизни	Здоровые (n=320)		Больные (n=126)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	54	16,9	9	7,1	0,007
90-81	59	18,4	18	14,3	0,332
80-71	72	22,5	35	27,8	0,268
70 и менее	135	42,2	64	50,8	0,113

Таблица 39

Показатели психосоциального здоровья по ответам здоровых и больных хроническими заболеваниями мальчиков-подростков

Баллы качества жизни	Здоровые (n=320)		Больные (n=126)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	72	22,5	11	8,7	0,001
90-81	118	36,9	53	42,1	0,331
80-71	57	17,8	37	29,4	0,009
70 и менее	73	22,8	25	19,8	0,528

Таблица 40

Показатели общего балла качества жизни по ответам здоровых и больных хроническими заболеваниями мальчиков-подростков

Баллы качества жизни	Здоровые (n=320)		Больные (n=126)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	90	28,1	17	13,5	0,001
90-81	134	41,9	58	46,0	0,458
80-71	72	22,5	31	24,6	0,621
70 и менее	24	7,5	20	15,9	0,012

Преобладание низких значений параметров качества жизни констатировано только у мальчиков с хроническими заболеваниями: по физическому функционированию (12,7%, *p*=0,007) (табл. 35), психосоциальному здоровью (29,4%, *p*=0,009) (табл. 39) и общему баллу (15,9%, *p*=0,012) (табл. 40). Обращает на себя внимание то, что по шкале социального функционирования (табл. 37) в обеих группах обследованных подростков статистически значимых различий не зафиксировано.

Следовательно, результаты распределения обследованных детей по уровням качества жизни убедительно свидетельствует о том, что преобладающее число мальчиков-подростков с хроническими заболеваниями в стадии клинической ремиссии имеют очень низкие показатели (70 и менее баллов).

Особый интерес представляло исследование качества жизни у мальчиков-подростков с учетом групп здоровья. Данные для проведения сравнительного анализа были получены от 446 детей в возрасте 15-16 лет, постоянно проживающих в г. Барнауле Алтайского края. Распределение по группам здоровья показало, что среди обследованных с первой (I) группой здоровья было всего 6,5% мальчиков, со второй (II) – 65,2% и с третьей (III) - 28,3%.

Итоговые результаты анкетирования респондентов демонстрирует таблица 41.

Таблица 41

Показатели качества жизни мальчиков-подростков с учетом групп здоровья

Показатель Качества жизни	**Группы здоровья**			p_{I-II}	p_{I-III}	p_{II-III}
	I (n=29)	**II (n=291)**	**III (n=126)**			
Физическое функционирование	93,0 (89,8-96,2)	90,0 (88,8-91,2)	85,6 (83,1-88,1)	0,117	0,005	0,005
Эмоциональное функционирование	79,5 (75,5-83,5)	79,7 (78,0-81,5)	75,8 (73,2-78,5)	0,549	0,317	0,009
Социальное функционирование	93,1 (90,1-96,1)	91,8 (90,6-93,1)	89,7 (87,6-91,8)	0,843	0,265	0,008
Школьное функционирование	75,2 (69,7-80,6)	74,7 (72,7-76,7)	70,7 (68,0-73,5)	0,986	0,202	0,019
Психосоциальное здоровье	82,6 (79,6-85,5)	81,9 (80,5-83,2)	78,8 (76,9-80,7)	0,830	0,216	0,005
Общий балл	86,3 (83,9-88,7)	85,0 (83,9-86,1)	81,3 (79,5-83,1)	0,820	0,046	0,001

Статистика: U-критерий Манна-Уитни, в скобках – 95% доверительный интервал.

Из таблицы 41 следует, что по всем показателям качества жизни у мальчиков-подростков I и II групп здоровья статистически значимых различий не отмечалось. При этом самые высокие значения в обеих группах мальчиков констатированы для социального (соответственно - 93,1 и 91,8 балла) и физического (93,0 и 90,0 баллов) функционирования. В то же время у мальчиков-подростков III группы здоровья по отношению к мальчикам II группы здоровья по

всем параметрам, включая психосоциальное здоровье (p=0,005) и общий балл (p=0,001), констатировано статистически высоко значимое снижение качества жизни. Следует отметить, что наиболее значительные колебания показателей зафиксированы у мальчиков I и III групп здоровья по физическому функционированию (соответственно – 93,0 и 85,6 балла) и по суммарной шкале (ОБ) – 86,3 и 81,3 балла.

Заключение

Разработаны «нормативные» параметры качества жизни для мальчиков 15-16 лет г.Барнаула Алтайского края. Установлено, что родители статистически значимо ниже оценивали качество жизни мальчиков-подростков. Доказано значительное снижение качества жизни у мальчиков с III группой здоровья и страдающих хроническими болезнями в стадии клинической ремиссии. Наиболее высокие показатели, как у здоровых, так и у больных мальчиков наблюдались по шкалам физического и социального функционирования.

5.2 Качество жизни и состояние здоровья девочек-подростков

В исследование было включено 547 девочек в возрасте 15-16 лет. Инструментом изучения качества жизни служил общий опросник – Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) [321], его вариант для детей в возрасте от 13 до 18 лет.

Результаты анкетирования 260 респонденток с I и II группами здоровья позволили установить «нормативные» значения показателей качества жизни для здоровых девочек-подростков в возрасте 15-16 лет города Барнаула Алтайского края. Полученные данные демонстрирует таблица 42, из которой следует, что наиболее высоко девочки подросткового возраста оценивают социальное (90,1; 95% ДИ от 88,8 до 91,5 балла) и физическое (83,5; 95% ДИ от 82,1 до 84,9 балла) функционирование. Интегральная характеристика качества жизни (общий балл) по самооценке девочек составила 79,5; 95% ДИ от 78,3 до 80,7 балла.

Таблица 42

Показатели качества жизни у здоровых девочек-подростков в возрасте 15-16 лет (n=260, баллы)

Показатели качества жизни	M	95% ДИ	±σ
Физическое функционирование (ФФ)	83,5	82,1–84,9	11,7
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	68,4	66,6–70,3	15,1
Социальное функционирование (СФ)	90,1	88,8–91,5	11,0
Школьное функционирование (ШФ)	73,0	71,2–74,9	15,2
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	77,2	75,9–78,9	10,7
Общий балл (ОБ)	79,5	78,3–80,7	9,8

Обращает на себя внимание низкий уровень эмоционального благополучия (68,4 балла), обусловленный, вероятнее всего, гендерными особенностями периода полового созревания, его интимными «тайнами», которые девочки стесняются обсуждать не только со сверстницами, но и с мамами. В конечном итоге это приводит к образованию у девочек-подростков значительной разницы между показателем эмоционального функционирования и другими параметрами качества жизни (22 балла по отношению к социальному и 15 баллов - к физическому функционированию). В то же время высокая самооценка социального функционирования свидетельствует об отсутствии у девочек-подростков проблем в процессе общения с одноклассниками и сверстниками.

По ранговым местам показатели качества жизни распределились следующим образом: 1-е – социальное (СФ), 2-е – физическое (ФФ), 3-е – школьное (ШФ) и 4-е – эмоциональное функционирование (ЭФ). Значения суммарного балла психосоциального здоровья и интегральной характеристики качества жизни не достигали 80 баллов.

Следовательно, качество жизни здоровых девочек-подростков 15-16 лет г. Барнаула Алтайского края характеризуется высоким уровнем социального и

физического функционирования при сравнительно низком уровне эмоционального.

Анализ показателей качества жизни у 292 девочек-подростков 15-летнего возраста и у 245 девочек в возрасте 16 лет позволил констатировать следующее: у девочек-подростков в возрасте 16 лет по отношению к девочкам 15 лет повышается уровень эмоционального (68,5; 95% ДИ от 66,5 до 70,5 балла; *p*=0,011) и школьного (72,4; 95% ДИ от 70,4 до 74,3 балла; *p*=0,011) функционирования, физическое (81,8; 95% ДИ от 80,3 до 83,4 балла; *p*=0,185) и социальное (88,9; 95% ДИ от 87,5 до 90,4 балла; *p*=0,792) функционирования остаются на исходно высоком уровне (таблица 43).

Таблица 43

Показатели качества жизни у девочек-подростков с учетом возраста

Показатели качества жизни	**Возраст девочек-подростков**		***p***
	15 лет (n=292)	**16 лет (n=245)**	
Физическое функционирование (ФФ)	80,0 (78,4–81,6)	81,8 (80,3–83,4)	0,185
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	65,1 (63,3–66,9)	68,5 (66,5–70,5)	0,011
Социальное функционирование (СФ)	88,7 (87,3–90,2)	88,9 (87,5–90,4)	0,792
Школьное функционирование (ШФ)	68,8 (67,0–70,7)	72,4 (70,4–74,3)	0,011
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	74,1 (72,8–75,5)	76,6 (75,1–78,1)	0,013
Общий балл (ОБ)	76,4 (75,1–77,7)	78,6 (77,2–79,9)	0,024

Статистика: U-критерий Манна-Уитни, в скобках – 95% доверительный интервал.

Статистически значимое повышение зафиксировано в отношении суммарных показателей: психосоциальное здоровье (*p*=0,013) и общий балл (*p*=0,024). Ранговые места показателей изменений не претерпели.

Таким образом, представленные выше данные позволяют сделать вывод о том, что для девочек-подростков в возрасте 16 лет в целом характерно повышение показателей качества жизни, которые с учетом 95% доверительного интервала достигают «нормативных» значений, установленных нами для девочек подросткового возраста г. Барнаула.

Определенный интерес представляют данные сравнительного изучения показателей качества жизни, полученные в результате самооценки девочек подросткового возраста и анкетирования их родителей (таблица 44).

Таблица 44

Показатели качества жизни по ответам девочек-подростков и родителей

Показатель качества жизни	**Девочки (n=136)**	**Родители (n=136)**	***p***
Физическое функционирование	83,2 (81,3–85,1)	78,4 (75,9–80,9)	0,009
Эмоциональное функционирование	68,1 (65,3–71,0)	66,0 (63,3–68,8)	0,145
Социальное функционирование	89,1 (87,1–91,5)	88,4 (86,0–90,7)	0,807
Школьное функционирование	71,0 (68,4–73,6)	68,4 (65,5–71,4)	0,178
Психосоциальное здоровье	76,1 (74,1–78,1)	74,3 (72,2–76,5)	0,182
Общий балл	78,7 (77,0–80,5)	75,9 (73,8–77,9)	0,028

Статистика: U-критерий Манна-Уитни, в скобках – 95% доверительный интервал.

Анализ итоговых значений показателей по шкалам опросника свидетельствует о том, что по основным аспектам качества жизни статистически значимо ниже родители оценивали только физическое функционирование девочек-подростков (p=0,009), вследствие чего снизился уровень общего балла [75,9 (73,8-77,9) против 78,7 (77,0-80,5) по ответам девочек; p=0,028]. Следует отметить, что родители также, как и девочки, дали низкую оценку эмоциональному функционированию (соответственно - 66,0 (63,3-68,8) и 68,1 (65,3-71,0) балла; p=0,145). Ранговые места показателей не изменились.

Следовательно, по суммарному баллу психосоциального здоровья, включающего эмоциональное, социальное и школьное функционирование, разногласия в ответах девочек подросткового возраста и их родителей не наблюдаются.

Развитие любого хронического заболевания в разной степени, но всегда ограничивает функциональные возможности организма, что, несомненно, должно отразиться на качестве жизни ребенка. Анализ распространенности хронической

патологии у 486 девочек-подростков показал, что наиболее часто выявляли сколиоз (43,4%), плоскостопие (38,7%), болезни глаза (34,4%), в том числе миопию (25,7%), вегето-сосудистую дистонию (28,4%), хронический тонзиллит (11,3%), аритмии (10,1%), нарушение менструального цикла (7,6%), хронический гастрит и гастродуоденит (7,6%).

Влияние хронических заболеваний в стадии клинической ремиссии на составляющие качества жизни изучено у 209 девочек подросткового возраста. В контрольной группе проанкетировано 260 здоровых девочек-подростков (таблица 45).

Таблица 45

Показатели качества жизни у здоровых девочек-подростков и у девочек с хроническими заболеваниями в стадии клинической ремиссии (самооценка, баллы)

Показатель качества жизни	**Девочки-подростки**		***p***
	Здоровые (n=260)	**С хроническими болезнями (n=209)**	
Физическое функционирование (ФФ)	83,5 (82,1–84,9)	79,0 (77,4–80,7)	0,0001
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	68,4 (66,6–70,3)	66,1 (63,9–68,3)	0,256
Социальное функционирование (СФ)	90,1 (88,8–91,5)	87,9 (86,1–89,7)	0,087
Школьное функционирование (ШФ)	73,0 (71,2–74,9)	68,9 (66,8–71,0)	0,007
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	77,2 (75,9–78,5)	74,3 (72,7–76,0)	0,029
Общий балл (ОБ)	79,5 (78,3–80,7)	76,1 (74,6–77,6)	0,001

Статистика: U-критерий Манна-Уитни, в скобках – 95% доверительный интервал.

Из таблицы 45 следует, что хронические заболевания в стадии клинической ремиссии выраженное негативное влияние оказывают прежде всего на физическое (p=0,0001) и школьное (p=0,007) функционирование девочек-подростков, а также на психосоциальное здоровье (p=0,029) и общий балл (p=0,001).

Показатели эмоционального и социального функционирования в обеих группах девочек не различались. Ранговые места аспектов качества жизни не изменились.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у девочек подросткового возраста хронические заболевания в стадии клинической ремиссии существенно снижают большинство параметров качества жизни.

Таблица 46 демонстрирует результаты анкетирования девушек III группы здоровья и их родителей. Представленные данные (из 6 параметров 5 были оценены родителями ниже, чем детьми) свидетельствуют о том, что наличие хронического заболевания у ребенка оказывает существенное воздействие на состояние психического статуса у родителей (особенно у матерей). Это состояние психики у родителей получило специфическое название «синдром телохранителя» - развитие повышенной тревоги у родителей о благополучии своего ребенка при наличии у него хронического заболевания или морфофункциональных отклонений, которые, по их мнению, должны обязательно оказывать негативное воздействие на качество жизни ребенка.

Таблица 46

Оценка показателей качества жизни девушками III группы здоровья и их родителями (в баллах)

Показатели качества жизни	**Девушки (n=54)**	**Родители (n=54)**	*p*
Физическое функционирование	79,6 (76,6-82,7)	73,3 (69,7-77,0)	0,014
Эмоциональное функционирование	65,6 (60,8-70,5)	59,2 (56,0-62,3)	0,024
Социальное функционирование	87,0 (83,3-90,7)	86,5 (83,4-89,5)	0,442
Школьное функционирование	69,6 (65,7-73,5)	62,2 (58,2-66,2)	0,005
Психосоциальное здоровье	74,1 (70,7-77,5)	69,3 (66,9-71,7)	0,016
Общий балл	76,2 (73,3-79,1)	70,8 (68,5-73,2)	0,004

Статистика: U-критерий Манна-Уитни; в скобках – 95% доверительный интервал.

Распределение ответов обследуемых по интервалам баллов предоставляет возможность для использования статистических методов анализа степени нарушений по шкалам качества жизни. Применение данной методики у 260 здоровых девочек подросткового возраста и у 209 больных хроническими заболеваниями выявило, что среди здоровых девочек-подростков высокие значения ответов (интервал 100-91 балл) встречались чаще: шкалы физического (30,46%, p=0,0003) (таблица 47) и школьного (12,3%, p=0,016) (таблица 50) функционирования. У больных девочек-подростков преобладание ответов с низким уровнем (интервал 80-71 балл) зафиксировано для социального функционирования (10,4%, p=0,040) (таблица 49). По шкале эмоционального функционирования (таблица 48) и психосоциальному здоровью (таблица 51) в обеих группах опрошенных девочек статистически значимых различий не установлено.

Таблица 47

Показатели физического функционирования по ответам здоровых и больных хроническими заболеваниями девочек-подростков

Интервалы баллов	Здоровые (n=260)		Больные (n=209)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	79	30,4	29	13,9	0,0003
90-81	98	37,7	89	42,6	0,298
80-71	45	17,3	41	19,6	0,549
70 и менее	38	14,6	50	23,9	0,012

Примечание. Здесь и в табл. 7-11, статистика: точный критерий Фишера.

Таблица 48

Показатели эмоционального функционирования по ответам здоровых и больных хроническими заболеваниями девочек-подростков

Интервалы баллов	Здоровые (n=260)		Больные (n=209)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	14	5,4	4	1,9	0,056
90-81	35	13,5	26	12,4	0,783
80-71	57	21,9	50	23,9	0,658
70 и менее	154	59,2	129	61,7	0,635

Таблица 49

Показатели социального функционирования по ответам здоровых и больных хроническими заболеваниями девочек-подростков

Интервалы баллов	Здоровые (n=260)		Больные (n=209)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	134	51,5	98	46,9	0,353
90-81	77	29,6	53	25,3	0,350
80-71	27	10,4	36	17,2	0,040
70 и менее	22	8,5	22	10,5	0,524

Таблица 50

Показатели школьного функционирования по ответам здоровых и больных хроническими заболеваниями девочек-подростков

Интервалы баллов	Здоровые (n=260)		Больные (n=209)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	32	12,3	12	5,7	0,016
90-81	41	15,8	24	11,5	0,226
80-71	61	23,5	54	25,8	0,589
70 и менее	126	48,4	119	57,0	0,077

Таблица 51

Показатели психосоциального здоровья по ответам здоровых и больных хроническими заболеваниями девочек-подростков

Интервалы баллов	Здоровые (n=260)		Больные (n=209)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	30	11,5	13	6,2	0,053
90-81	70	26,9	53	25,3	0,751
80-71	83	32,0	70	33,5	0,766
70 и менее	77	29,6	73	35,0	0,233

Таблица 52

Интервалы общего балла качества жизни по ответам здоровых и больных хроническими заболеваниями девочек-подростков

Интервалы баллов	Здоровые (n=260)		Больные (n=209)		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	37	14,2	15	7,2	0,017
90-81	85	32,7	61	29,2	0,424
80-71	87	33,5	72	34,4	0,844
70 и менее	51	19,6	61	29,2	0,017

Общий балл – это интегральная характеристика качества жизни респондента.

Распределение ответов по интервалам общего балла показало, что 14,2% ответов здоровых девочек-подростков находились в интервале 100-91 балл (p=0,017). В то же время значительное число девочек с хроническими заболеваниями в стадии клинической ремиссии имели низкие показатели (29,2% в интервале 70 и менее баллов, p=0,017) (таблица 52).

Таким образом, сравнительный анализ степени нарушения по шкалам опросника позволил констатировать, что довольно низкие показатели качества жизни у девочек подросткового возраста с хроническими заболеваниями в стадии клинической ремиссии по отношению к здоровым сверстницам были обусловлены значительным уменьшением числа респонденток с высокими показателями, особенно в интервале 100-91 балл.

В настоящее время на территории Российской Федерации действует приказ Министерства здравоохранения от 30.12.2003г. «О комплексной оценке состояния здоровья детей», позволяющий детское население и подростков распределять по группам здоровья. Анализ данных от 469 девочек подросткового возраста показал, что с I группой здоровья было 6,0%, со II группой – 49,5% и с III группой – 44,5% респонденток (таблица 53).

Таблица 53

Показатели качества жизни у девочек подросткового возраста по группам здоровья (самооценка, баллы)

Показатель качества жизни	Группы здоровья			$p_{I–II}$	$p_{I–III}$	$p_{II–III}$
	I группа (n=28)	II группа (n=232)	III группа (n=209)			
Физическое функционирование	89,8 (87,0–92,5)	82,7 (81,2–84,3)	79,0 (77,4–80,7)	0,003	0,0001	0,0001
Эмоциональное функционирование	71,2 (65,3–77,1)	68,1 (66,1–70,0)	66,1 (63,9–68,3)	0,352	0,195	0,364
Социальное функционирование	94,5 (91,2–97,6)	89,6 (88,2–91,1)	87,9 (86,1–89,7)	0,010	0,003	0,266
Школьное функционирование	77,7 (72,7–82,6)	72,5 (70,5–74,5)	68,9 (66,8–71,0)	0,079	0,003	0,029
Психосоциальное здоровье	81,1 (77,5–84,7)	76,7 (75,3–78,1)	76,1 (74,6–77,6)	0,042	0,005	0,096

Общий балл	84,3 (81,5–87,0)	79,0 (77,7–80,3)	76,1 (74,6–77,6)	0,006	0,0001	0,014

Статистика: U – критерий Манна -Уитни; в скобках – 95% доверительный интервал.

Сравнительный анализ показателей качества жизни у девочек-подростков с учетом групп здоровья свидетельствовал о том, что наиболее высокие значения были характерны для девочек I группы здоровья, особенно по отношению к респонденткам III группы здоровья. Отсутствие статистически значимых различий по всем группам здоровья констатировано для эмоционального функционирования, имевшего, кроме того, самый низкий уровень по шкалам качества жизни. Так, разница между показателями социального и эмоционального функционирования составила в I группе здоровья 23 балла, во II группе – 21 балл и в III группе – 22 балла.

Следовательно, низкий уровень эмоционального функционирования не оказывает влияния на социальную адаптацию девочек-подростков, поскольку, не зависимо от группы здоровья, социальное функционирование оценивалось респондентками самыми высокими баллами.

Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что самую высокую оценку девочки-подростки 15-16 лет дали физическому и социальному функционированию, а самую низкую – эмоциональному благополучию. У 16-летних девочек по сравнению с 15-летними констатировано повышение уровня эмоционального (p=0,011) и школьного (p=0,011) функционирования, а также психосоциального здоровья (p=0,013) и общего балла (p=0,024). Разногласия в оценке девочками и родителями аспектов качества жизни зафиксировано только для физического функционирования. Наиболее низкие показатели качества жизни наблюдались у девочек-подростков III группы здоровья.

5.3. Гендерные особенности качества жизни и состояние здоровья подростков

В исследование было включено 457 мальчиков и 537 девочек в возрасте 15-16 лет. Инструментом изучения качества жизни служил общий опросник –

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) [321], его вариант для детей в возрасте от 13 до 18 лет.

Гендерные особенности параметров качества жизни исследованы у 994 подростков в возрасте 15-16 лет, постоянно проживающих в г. Барнауле (рис. 5).

Проведенные исследования показали, что у мальчиков-подростков показатели по всем шкалам опросника были статистически значимо выше, чем у девочек-подростков. Самые высокие значения как у мальчиков (91,5 балла), так и у девочек (88,8 балла) зафиксированы для социального компонента, что может быть обусловлено повышенной самооценкой подростками (прежде всего мальчиками) своего статуса в микросоциальной среде.

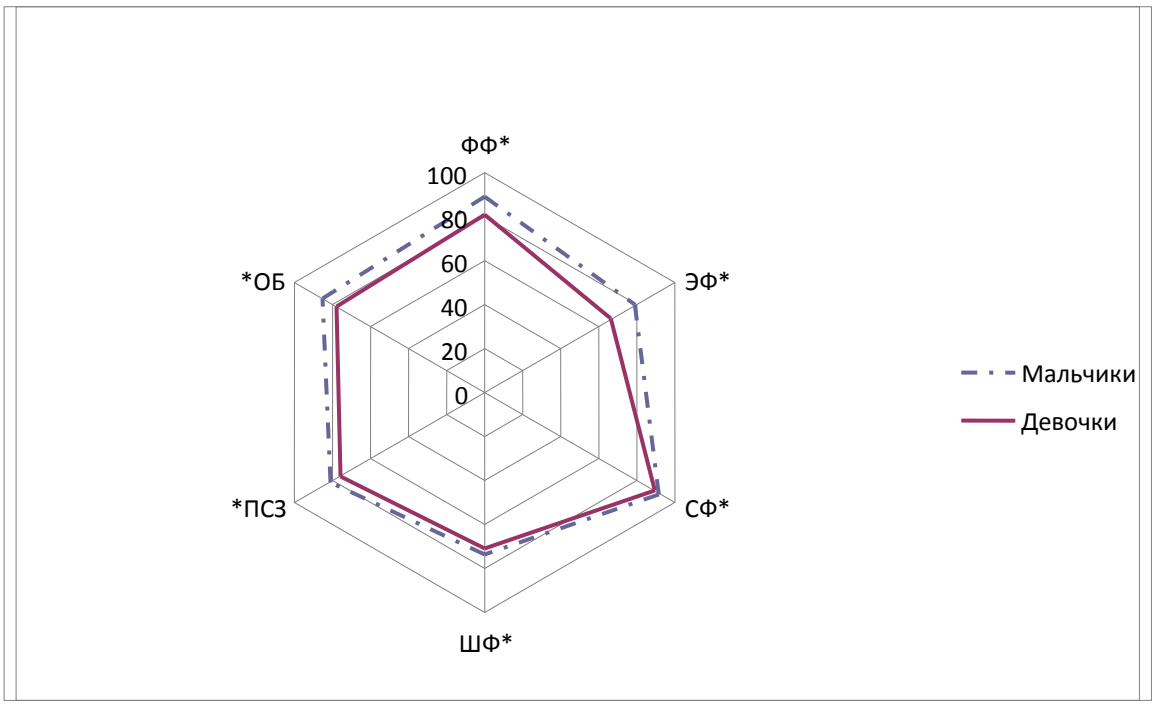


Рис. 5. Показатели качества жизни подростков 15-16 лет (самооценка, баллы)

Для сравнения показателей качества жизни подростков из других регионов были ранжированы значения 4-х основных шкал опросника. У подростков г. Барнаула ранговые места распределились в следующем порядке. У мальчиков: 1-е место - СФ, 2-е - ФФ, 3-е - ЭФ, 4-е – ШФ; у девочек: 1-е место – СФ, 2-е – ФФ, 3-е – ШФ, 4-е – ЭФ. Аналогичные результаты ранжирования были установлены у

подростков г. Кемерово, по данным М.С. Скоморина и др., (2012), данные Р.Ш. Ожевой и др. (2011) г. Майкопа и у девочек г. Оренбурга [92].

Представленные данные, по нашему мнению, свидетельствуют о наличии четкой закономерности формирования качества жизни, направленной прежде всего на становление социального и физического функционирования подростков, находящихся под влиянием двух мощных естественных процессов: интенсивная социализация личности и активная физиологическая перестройка организма. Эта закономерность наблюдалась нами у подростков с хронической патологией [106]. Эмоциональное благополучие и школьное функционирование в большей мере определяются гендерными и возрастными особенностями подростков.

Из всех параметров качества жизни обращает на себя внимание низкий показатель эмоционального функционирования у девочек не только Барнаула (66,8 балла), но также Оренбурга (67,0 балла) и Кемерова (63,99 балла) что, вероятно, является особенностью их личностных свойств, а также следствием более раннего вступления в пубертатный период и, следовательно, более ранним началом нарастания проблем и конфликтов подросткового возраста. Причиной низкого уровня эмоционального компонента могут быть сугубо физиологические или вяло текущие патологические процессы, что и должно установить диспансерное наблюдение у подросткового врача. Поэтому таким девочкам необходима консультация психолога и других специалистов (психиатра, невролога, гинеколога) с обязательным определением мероприятий медико-психологической помощи семье и психологического сопровождения подростка.

Анализ показателей качества жизни здоровых подростков (I и II группы здоровья) не выявил статистически значимых различий по шкалам социального и школьного функционирования, по остальным шкалам опросника показатели были статистически значимо выше у мальчиков (таблица 54).

Таблица 54

Показатели качества жизни здоровых подростков 15-16 лет (самооценка, баллы)

Показатели качества жизни	Мальчики (n=320)	Девочки (n=260)	*p*
Физическое функционирование (ФФ)	90,2 (89,1–91,4)	83,5 (82,1–84,9)	<0,001
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	79,7 (78,1–81,3)	68,4 (66,6–70,3)	<0,001
Социальное функционирование (СФ)	91,9 (90,7–93,1)	90,1 (88,8–91,5)	0,118
Школьное функционирование (ШФ)	74,7 (72,9–76,6)	73,0 (71,2-74,9)	0,114
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	82,0 (80,7–83,2)	77,2 (75,9–78,5)	<0,001
Общий балл (ОБ)	85,1 (84,1–86,1)	79,5 (78,3–80,7)	<0,001

Как показано, у мальчиков в оптимуме значений (80-100 баллов) находятся физическое и социальное функционирование, психосоциальное здоровье и общий балл, у девочек – физическое и социальное функционирование. В целом, все показатели качества жизни подростков располагаются в оптимальном диапазоне характеристик (70-100 баллов), кроме показателя эмоционального благополучия девочек (68,4 балла). С учетом напряженной ситуации с подростковой суицидностью и данными о том, что среди совершивших суицидальные попытки 70% девушки, а 11% подростков имеют депрессивные расстройства [Ведяшкин В.Н. и др., 2012], следует особое внимание уделить девочкам-подросткам, демонстрирующих очень низкий уровень эмоционального функционирования.

Сравнительный анализ степени нарушений по шкалам качества жизни у здоровых мальчиков и девочек позволил установить следующее. В группе девушек статистически значимо больше было число детей с низкими показателями (70 баллов и менее) по шкалам физического (14,6%, $p<0,001$) (табл. 55), эмоционального (59,2%, $p<0,001$) (табл. 56) функционирования и психосоциального здоровья (29,6%, $p=0,070$) (табл. 59). Напротив, высокие значения ответов (интервал 100-91 балл) встречались со статистически значимой разницей чаще у мальчиков по шкалам физического (52,3%, $p<0,001$), эмоционального (21,2%, $p<0,001$), социального (60,3%, $p=0,036$)

функционирования, а также психосоциального (22,5%, p<0,001) здоровья (табл. 55-59).

Таблица 55

Показатели физического функционирования по ответам здоровых подростков

Интервалы баллов	Мальчики (n=320)		Девочки (n=260)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	167	52,3	79	30,4	<0,001
90-81	110	34,4	98	37,7	0,438
80-71	27	8,4	45	17,3	0,001
70 и менее	16	5,0	38	14,6	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 55-59, статистика: точный критерий Фишера.

Таблица 56

Показатели эмоционального функционирования по ответам здоровых подростков

Интервалы баллов	Мальчики (n=320)		Девочки (n=260)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	68	21,2	14	5,4	<0,001
90-81	83	25,9	35	13,5	<0,001
80-71	79	24,7	57	21,9	0,490
70 и менее	90	28,0	154	59,2	<0,001

Таблица 57

Показатели социального функционирования по ответам здоровых подростков

Интервалы баллов	Мальчики (n=320)		Девочки (n=260)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	193	60,3	134	51,5	0,036
90-81	76	23,7	77	29,6	0,129
80-71	31	9,7	27	10,4	0,889
70 и менее	20	6,2	22	8,5	0,336

Таблица 58

Показатели школьного функционирования по ответам здоровых подростков

Интервалы баллов	Мальчики (n=320)		Девочки (n=260)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	54	16,9	32	12,3	0,129
90-81	59	18,4	41	15,8	0,440
80-71	72	22,5	61	23,5	0,843
70 и менее	135	42,2	126	48,4	0,154

Таблица 59

Показатели психосоциального здоровья по ответам здоровых подростков

Интервалы баллов	Мальчики (n=320)		Девочки (n=260)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	72	22,5	30	11,5	<0,001
90-81	118	36,9	70	26,9	0,012
80-71	57	17,8	83	32,0	<0,001
70 и менее	73	22,8	77	29,6	0,070

На основании оценки качества жизни здоровых подростков установлены «нормативные» значения показателей и выявлены подростки с низкими значениями (группа риска). Для определения критерия отнесения подростков в группу риска использована методика выделения уровней качества жизни и соответственного распределения по ним респондентов [Альбицкий В.Ю.и др., 2011]. В качестве критерия был определен общий балл, поскольку он является интегральной характеристикой качества жизни обследуемого. Распределение здоровых подростков с учетом значений общего балла по уровням качества жизни показало, что в группе с очень низкими показателями (70 и менее баллов) преобладает число девочек (19,6% против 7,5% мальчиков; $p<0,001$) (рис. 6). Данное значение общего балла было принято в качестве критерия отнесения подростков в группу риска.

Выделение здоровых подростков с низкими показателями качества жизни позволит обоснованно формировать группу медико-социального риска и определять индивидуальные превентивные и коррекционные мероприятия, направленные на реабилитацию этого контингента подростков. Для уточнения ведущей причины низкого уровня качества жизни здоровых подростков, следует использовать междисциплинарный подход (педиатр, психолог, невролог, психиатр). Особое внимание должно быть уделено психологической коррекции выявленных отклонений и мониторингу качества жизни. Подростки подлежат взятию на учет подростковым врачом, а реализация намеченных мероприятий может быть успешно решена во вновь создаваемых центрах здоровья для детей.

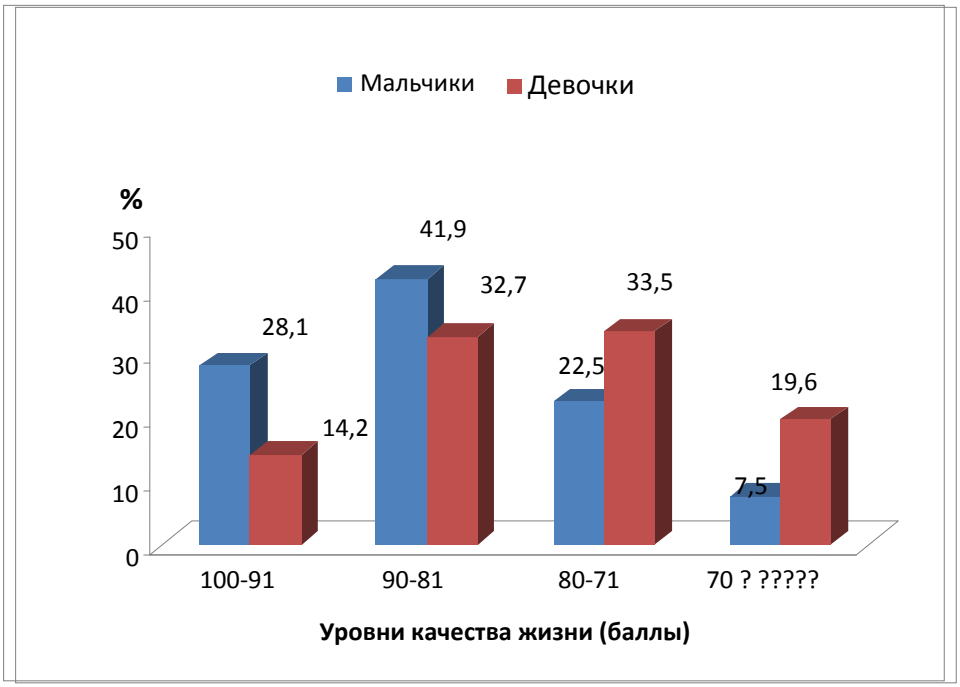


Рис. 6. Распределение здоровых подростков по уровням качества жизни в соответствии со значениями показателя общего балла

Изучение показателей качества жизни с учетом возраста и пола выполнено с использованием данных анкетирования 513 подростков в возрасте 15 лет (мальчиков – 221, девочек – 292) и 481 подростка в возрасте 16 лет (мальчиков – 236, девочек – 245). Результаты анализа данных представлены в табл. 60, из которой следует, что у 15-летних подростков значения всех компонент качества жизни статистически значимо преобладали у мальчиков. Так, общий балл у

мальчиков составила 84,7 балла, у девочек – 76,4 балла (p<0,001). Самые низкие значения показателей установлены у девочек для эмоционального (65,1 балла, p<0,001) и школьного (68,8 балла, p<001) функционирования. Практически аналогичная ситуация наблюдалась в группе 16-летних подростков. Здесь исключение составил только показатель школьного функционирования, уровень которого у мальчиков и девочек не различался (p=0,688).

Таблица 60

Показатели качества жизни у подростков с учетом возраста и пола (самооценка, баллы)

Показатели качества жизни	15 лет		16 лет	
	Мальчики (n=221)	Девочки (n=292)	Мальчики (n=236)	Девочки (n=245)
Физическое функционирование	88,9 (87,4-90,5)	80,0* (78,4-81,6)	89,3 (87,8-90,8)	81,8* (80,3-83,4)
Эмоциональное функционирование	78,8 (76,8-80,8)	65,1* (63,3-66,9)	78,5 (76,5-80,4)	68,5* (66,5-70,5)
Социальное функционирование	91,9 (90,6-93,3)	88,7* (87,3-90,2)	91,1 (89,6-92,5)	88,9* (87,5-90,4)
Школьное функционирование	75,9 (73,7-78,1)	68,8* (67,0-70,7)	71,6 (69,5-73,8)	72,4 (70,4-74,3)
Психосоциальное здоровье	82,2 (80,8-83,6)	74,1* (72,8-75,5)	80,2 (78,6-81,7)	76,6* (75,1-78,1)
Общий балл	84,7 (83,4-86,0)	76,4* (75,1-77,7)	83,6 (82,4-84,9)	78,6* (77,2-79,9)

Статистика: U-критерий Манна-Уитни; в скобках – 95% доверительный интервал. * - p<0,001

Таким образом, результаты наших исследований подтверждают данные других авторов [96] о том, что к 14-17 годам, происходит снижение показателей качества жизни, особенно у девочек.

По мнению [86], при хронических болезнях в фазе ремиссии качество жизни является основным критерием оценки состояния больного ребенка. Характеристика показателей качества жизни у подростков с хроническими болезнями в стадии клинической ремиссии получена при обследовании 126 мальчиков и 209 девочек (рис. 7).

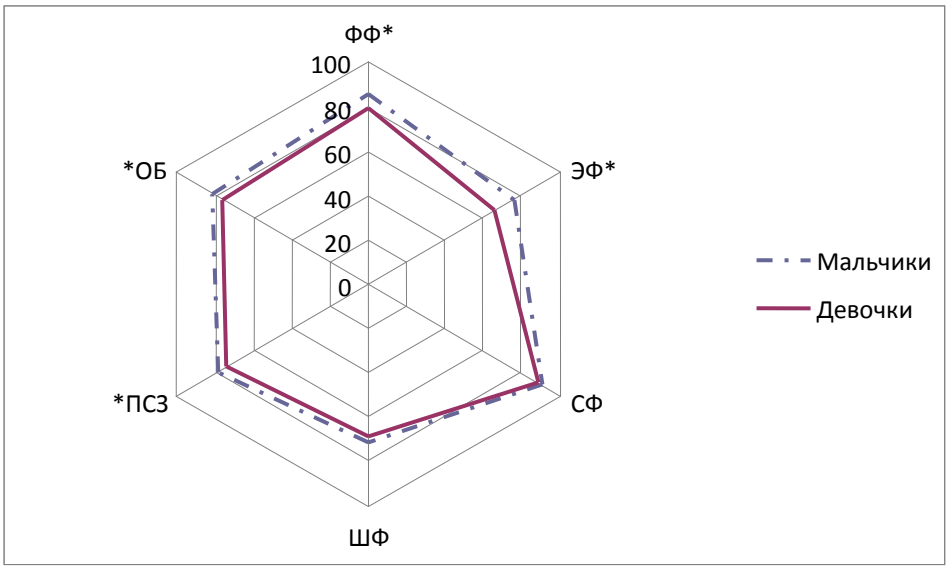


Рис. 7. Показатели качества жизни подростков 15-16 лет с хроническими болезнями в стадии клинической ремиссии (самооценка, баллы)

Исследование составляющих качества жизни подростков выявило высокие показатели у мальчиков по отношению к девочкам в физическом статусе (p<0,001) и эмоциональном функционировании (p<0,001), а также со стороны суммарных шкал опросника (психосоциальное здоровье и общий балл). Уровень межличностного общения (социальное и школьное функционирование) у мальчиков и девочек статистически значимо не различался.

Проведенный анализ степени нарушений по шкалам качества жизни у мальчиков и девочек с хроническими заболеваниями позволил установить следующее. В группе девушек статистически значимо больше было число детей с низкими показателями (70 баллов и менее) по шкалам физического (23,9%, p=0,015) и эмоционального функционирования (61,7%, p=0,001), психосоциального здоровья (35,0%, p=0,004) и общему баллу (суммарной шкале) (29,2%, p=0,002) (табл. 61 -66).

Таблица 61

Показатели физического функционирования по ответам подростков с хроническими заболеваниями

Интервалы баллов	Мальчики (n=126)		Девочки (n=209)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	

100-91	55	43,6	29	13,9	<0,001
90-81	39	31,0	89	42,6	0,037
80-71	16	12,7	41	19,6	0,133
70 и менее	16	12,7	50	23,9	0,015

Примечание. Здесь и в табл. 61-66, статистика: точный критерий Фишера.

Таблица 62

Показатели эмоционального функционирования по ответам подростков с хроническими заболеваниями

Интервалы баллов	Мальчики (n=126)		Девочки (n=209)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	16	12,7	4	1,9	<0,001
90-81	30	23,8	26	12,4	0,009
80-71	33	26,2	50	23,9	0,695
70 и менее	47	37,3	129	61,7	<0,001

Таблица 63

Показатели социального функционирования по ответам подростков с хроническими заболеваниями

Интервалы баллов	Мальчики (n=126)		Девочки (n=209)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	68	54,0	98	46,9	0,217
90-81	31	24,6	53	25,3	0,897
80-71	15	11,9	36	17,2	0,212
70 и менее	12	9,5	22	10,5	0,853

Таблица 64

Показатели школьного функционирования по ответам подростков с хроническими заболеваниями

Интервалы баллов	Мальчики (n=126)		Девочки (n=209)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	9	7,1	12	5,7	0,645
90-81	18	14,3	24	11,5	0,497
80-71	35	27,8	54	25,8	0,703
70 и менее	64	50,8	119	57,0	0,308

Таблица 65

Показатели психосоциального здоровья по ответам подростков с хроническими заболеваниями

Интервалы баллов	Мальчики (n=126)		Девочки (n=209)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	11	8,7	13	6,2	0,512
90-81	53	42,1	53	25,3	0,002
80-71	37	29,4	70	33,5	0,469
70 и менее	25	19,8	73	35,0	0,004

Таблица 66

Показатели общего балла качества жизни по ответам подростков с хроническими заболеваниями

Интервалы баллов	Мальчики (n=126)		Девочки (n=209)		*p*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
100-91	17	13,5	15	7,2	0,082
90-81	59	46,8	61	29,2	0,001
80-71	32	25,4	72	34,4	0,089
70 и менее	18	14,3	61	29,2	0,002

Таким образом, гендерные особенности параметров качества жизни у подростков с хроническими болезнями в стадии клинической ремиссии характеризуются высоким уровнем межличностного общения и преобладанием у мальчиков показателей физического (43,6%, $p<0,001$) и эмоционального (12,7%, $p<0,001$) функционирования, а также психосоциального (42,1%, $p=0,002$) здоровья и общего балла (46,8%, $p=0,001$), (табл. 61-66).

Гендерные особенности качества жизни с учетом групп здоровья изучены по итогам углубленных медицинских осмотров 915 подростков. Установлено, что с I группой здоровья было всего 6,2% пациентов, со II группой – 57,2% и с III группой – 36,6%. Подобные данные констатированы у подростков г.Кемерово [Скоморин М.С. и др., 2012]. Из 446 мальчиков в I группу здоровья было определено 6,5%, во II группу – 65,2% и в III группу – 28,3%; из 469 девочек, соответственно 6,0, 49,5 и 44,5%. Кроме того, число мальчиков преобладало во II группе (65,2%, $p<0,001$), а девочек – в III группе здоровья (44,5%, $p<0,001$).

Следует отметить, что мальчиков с I и II группами здоровья было 71,7%, девочек – 55,5% (p<0,001).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что общий уровень состояния здоровья у девочек 15-16 лет г. Барнаула существенно ниже, чем у мальчиков. Вполне вероятно, что это обстоятельство может негативно отразиться на показателях качества жизни девочек-подростков.

Результаты сравнительного анализа параметров качества жизни у подростков с учетом групп здоровья демонстрирует табл. 67.

Таблица 67

Показатели качества жизни подростков с учетом пола и группы здоровья (самооценка, баллы, мальчики/девочки)

Показатели качества жизни	I группа здоровья (Мал-29/Дев-28)	II группа здоровья (Мал-291/Дев-232)	III группа здоровья (Мал-126/Дев-209)
Физическое функционирование	93,0 (89,8-96,2) 89,8 (87,0-92,5) *p=0,112*	90,0 (88,8-91,2) 82,7 (81,2-84,3) *p<0,001*	85,6 (83,1-88,2) 79,0 (77,4-80,7) *p<0,001*
Эмоциональное функционирование	79,5 (75,5-83,5) 71,2 (65,3-77,1) *p=0,032*	79,7 (78,0-81,5) 68,1 (66,1-70,0) *p<0,001*	75,8 (73,2-78,5) 66,1 (63,9-68,3) *p<0,001*
Социальное функционирование	93,1 (90,1-96,1) 94,5 (91,2-97,6) *p=0,453*	91,8 (90,6-93,1) 89,6 (88,2-91,1) *p=0,002*	89,7 (87,6-91,8) 87,9 (86,1-89,7) *p=0,133*
Школьное функционирование	75,2 (69,7-80,6) 77,7 (72,7-82,6) *p=0,555*	74,7 (72,7-76,7) 72,5 (70,5-74,5) *p=0,053*	70,8 (68,0-73,5) 68,9 (66,8-71,0) *p=0,223*
Психосоциальное здоровье	82,6 (79,6-85,5) 81,1 (77,5-84,7) *p=0,621*	81,9 (80,5-83,2) 76,7 (75,3-78,1) *p<0,001*	78,8 (76,9-80,7) 74,3 (72,7-76,0) *p<0,001*
Общий балл	86,3 (83,9-88,7) 84,3 (81,5-87,0) *p=0,350*	85,0 (83,9-86,1) 79,0 (77,7-80,3) *p<0,001*	81,3 (79,5-83,1) 76,1 (74,6-77,6) *p<0,001*

Сравнительный анализ параметров с I по III группу здоровья выявил отчетливую тенденцию к снижению качества жизни подростков. При этом по всем группам здоровья высокие статистически значимые показатели наблюдались только у мальчиков (табл. 67). Так, в I группе здоровья у мальчиков был выше уровень эмоционального благополучия (p=0,032), во II группе – физического (p<0,001), эмоционального (p<0,001) и социального (p=0,002) функционирования,

в III группе – физического (p<0,001) и эмоционального (p<0,001) функционирования.

Кроме того, у мальчиков II и III групп здоровья преобладал суммарный балл психосоциального здоровья (p<0,001) и показатель интегральной характеристики качества жизни (общий балл, p<0,001). Статистически значимых различий по полу и группам здоровья не выявлено для показателя школьного функционирования. Показатель социального функционирования преобладал у мальчиков II группы здоровья (p=0,002), а самое высокое значение его констатировано у мальчиков (93,1 балла) и девочек (94,5 балла) I группы здоровья.

Таким образом, изложенные выше данные убедительно свидетельствуют о наличии гендерных особенностей у подростков 15-16 лет г. Барнаула как в распределении по группам здоровья, так и в отношении ряда параметров качества жизни. У девочек, несмотря на общий низкий по отношению к мальчикам уровень здоровья, а также снижение эмоционального благополучия, остается высоким показатель социального функционирования, особенно в I группе здоровья. Результаты исследования позволяют сделать вывод об отсутствии у девочек-подростков особых проблем при адаптации к социальной среде, они чувствуют себя комфортно как в физическом, так и в социально-психологическом аспекте.

Заключение

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о наличии гендерных особенностей у подростков 15-16 лет г. Барнаула как в отношении параметров качества жизни, так и в распределении по группам здоровья. Гендерные особенности качества жизни подростков 15-16 лет г. Барнаула характеризуются преобладанием у мальчиков показателей по всем шкалам опросника, высоким (не зависимо от пола) уровнем социального и физического функционирования, а также низким уровнем у мальчиков – школьного, у девочек – эмоционального функционирования. Однако, это не создает особых проблем для межличностного общения и вхождения подростков в социальную сферу.

Общий уровень качества жизни и состояния здоровья девочек 15-16 лет существенно ниже, чем у мальчиков. Качество жизни подростков с хроническими болезнями в стадии клинической ремиссии характеризуется высоким уровнем межличностного общения и превалированием у мальчиков физического и эмоционального функционирования, а также общего балла (81,3; p<0,001) . Установлено доминирование мальчиков во II группе здоровья (65,2%), а девочек – в III группе (44,5%), при этом мальчиков с I и II группами здоровья было 71,7%, девочек – 55,5%.

Выявлена отчетливая тенденция к снижению качества жизни подростков с I по III группы здоровья при сохранении гендерных особенностей параметров качества жизни.

Определены «нормативные» значения показателей качества жизни здоровых подростков и предложен критерий для отнесения здоровых подростков с низкими параметрами в группу риска. Значения 95% ДИ общего балла могут быть использованы в качестве критерия распределения подростков по группам здоровья. По уровню общего балла определены критерии отнесения подростков в группу риска: 70 и менее баллов не зависимо от пола.

С целью профилактики отдаленных последствий здоровые подростки с низким уровнем качества жизни подлежат взятию на учет подростковым врачом, диспансерное наблюдение следует организовать, используя междисциплинарный подход с привлечением невролога, психолога, психиатра и других специалистов.

5.4. Гендерные особенности качества жизни подростков – носителей полиморфизма генов фолатного цикла

Генетическое исследование четырех полиморфных вариантов генов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы - *MTHFR* (677 *C>T*; 1298 *A>C*); *MTR* (B12-зависимая метионин-синтаза) (*A*2756*G A>G*); *MTRR* (метионин-синтаза редуктаза) (*A*66*G A>G*) с одновременным изучением гендерных особенностей качества

жизни проведено у 762 подростков (412 мальчиков и 350 девочек) – носителей полиморфизма генов фолатного цикла.

Полученные результаты представлены ниже.

Распространенность генетических полиморфизмов фолатного цикла у подростков с изученными показателями качества жизни демонстрирует табл. 68.

Таблица 68

Гендерные особенности структуры полиморфизмов генов фолатного цикла у подростков 14-16 лет

Генотипы полиморфизмов	Мальчики n (%)	Девочки n (%)	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	z/*p*
C677T MTHFR: Htzg (CT)	230 (39,6)	299 (41,2)	0,96 (0,84-1,10)	0,94 (0,75-1,17)	0,559/ 0,576
C677T MTHFR: Hmzg (TT)	55 (9,5)	63 (8,7)	1,09 (0,77-1,54)	1,10 (0,75-1,61)	0,504/ 0,614
A1298C MTHFR: Htzg (AC)	63 (37,3)	111 (40,8)	0,91 (0,72-1,16)	0,86 (0,58-1,28)	0,737/ 0,461
A1298C MTHFR: Hmzg (CC)	22 (13,0)	21 (7,7)	1,69 (0,96-2,97)	1,79 (0,95-3,36)	1,804/ 0,071
A2756G MTR: Htzg (AG)	35 (24,0)	57 (22,0)	1,09 (0,75-1,57)	1,12 (0,69-1,81)	0,453/ 0,651
A2756G MTR: Hmzg (GG)	11 (7,5)	28 (10,8)*	0,42 (0,21-0,83)	0,40 (0,19-0,82)	2,513/ 0,012
A66G MTRR: Htzg (AG)	37 (24,0)	94 (33,7)*	0,71 (0,51-0,99)	0,62 (0,40-0,97)	2,087/ 0,037
A66G MTRR: Hmzg (GG)	66 (42,9)	115 (41,2)	1,04 (0,83-1,31)	1,07 (0,72-1,59)	0,331/ 0,741

Статистика: точный критерий Фишера; z – z-статистика; * - статистически значимые различия показателей у мальчиков и девочек; ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов.

Из представленной таблицы следует, что у девочек-подростков частота встречаемости Hmzg (*GG*) варианта гена 2756 *MTR* (10,8% против 7,5% у мальчиков, *p*=0,012) и Htzg (AG) полиморфного варианта гена 66 *MTRR* (33,7% против 24,0% у мальчиков; *p*=0,037) статистически значимо выше, чем у мальчиков-подростков. Частоты остальных полиморфизмов были равнозначными.

Наши исследования гендерных особенностей параметров качества жизни здоровых подростков г. Барнаула выявили, что самые высокие значения показателей по всем шкалам опросника наблюдались у мальчиков. Эти данные

свидетельствуют также о сравнительно низком уровне качества жизни девочек [107]. В связи с этим, особый интерес представляло изучение влияния полиморфизма в генах системы фолатного цикла на качество жизни подростков. Полученные нами результаты выглядят следующим образом.

У мальчиков-подростков с носительством аллеля *T* 677 гена *MTHFR* зафиксировано, по отношению к девочкам-подросткам, статистически значимое преобладание показателей качества жизни по всем шкалам опросника (рис. 8).

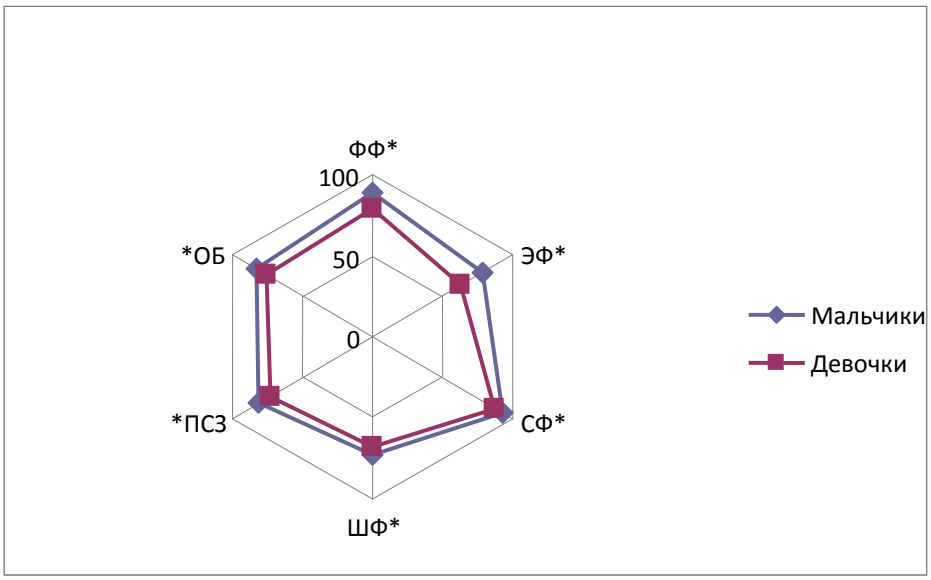


Рис. 8. Показатели качества жизни подростков с генотипом 677 *CT* гена *MTHFR*

Практически аналогичная ситуация наблюдалась у мальчиков с носительством аллеля *C* 677 гена *MTHFR*: преобладание параметров качества жизни за исключением школьного функционирования, показатели которого у мальчиков и девочек не различались и соответственно составили: 73,4 балла; 95% ДИ: от 71,2 до 75,7 балла и 70,7 балла; 95% ДИ: от 68,2 до 73,3 балла (p=0,105).

Вместе с тем, у подростков - носителей генотипа 677 *TT* гена *MTHFR*, статистически значимые различия показателей качества жизни выявлены только для эмоционального благополучия у мальчиков (73,7 балла; 95% ДИ: от 67,6 до 79,8 балла против 63,1 балла; 95% ДИ: от 55,3 до 70,8 балла - у девочек, p=0,036) (табл. 69).

Таблица 69

Показатели качества жизни подростков при наличии полиморфизма в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (генотип 677 *TT* гена *MTHFR*)

Показатели качества жизни	Мальчики (n=38)	Девочки (n=29)	*p*
Физическое функционирование (ФФ)	87,8 (84,0–91,8)	84,2 (80,2–88,2)	0,064
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	73,7 (67,6–79,8)	63,1 (55,3–70,8)	0,036
Социальное функционирование (СФ)	89,2 (84,9–93,5)	89,6 (86,2–93,1)	0,590
Школьное функционирование (ШФ)	73,9 (68,3–79,5)	71,0 (65,1 – 77,0)	0,268
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	78,9 (74,5–83,3)	74,6 (70,4-78,7)	0,090
Общий балл (ОБ)	81,1 (77,4–84,9)	78,0 (74,2–81,8)	0,146

Примечание. Статистика: U-критерий Манна-Уитни; в скобках – 95% ДИ.

Дальнейшее изучение качества жизни с учетом аллельных вариантов *C*677*T* гена *MTHFR* проводилось раздельно у мальчиков и девочек посредством сопоставления показателей у подростков с генотипами 677 *CC* и 677 *CT* локуса *MTHFR*. Результаты статистического анализа не выявили различий между группами мальчиков - носителей генотипов. Аналогичные исследования у девочек-подростков позволили констатировать преобладание только показателя эмоционального функционирования в группе с носительством аллеля *C* 677 гена MTHFR: 67,0 балла; 95% ДИ от 64,5 до 69,4 балла против 63,4 балла; 95% ДИ от 61,0 до 65,8 балла (p=0,050).

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о том, что у подростков - носителей аллельных вариантов *C* 677 и *T* 677 гена *MTHFR*, в основном, сохраняются гендерные особенности параметров качества жизни характерные для подростков 14-16 лет г. Барнаула. Вместе с тем, в группе носителей генотипа 677 *TT* гена *MTHFR* наблюдается нивелирование гендерных различий этих параметров, что может быть расценено, как негативное влияние генотипа на качество жизни подростков [Строзенко Л.А. и др. 2013, «XVII съезд

педиатров»]. Многие исследования подтверждают снижение активности фермента на 70% у гомозигот 677 *TT* по полиморфному аллелю, что приводит к снижению метилирования ДНК и развитию патологических состояний со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой и других систем.

Исследование качества жизни подростков с генотипом *A*1298*C MTHFR* выявило преобладание показателей у мальчиков практически по всем шкалам опросника: физическое и эмоциональное функционирование (p<0,001), психосоциальное здоровье (p=0,021) и общий балл (p=0,003). По социальному (p=0,174) и школьному функционированию (p=0,304) статистически значимых различий не наблюдалось (табл. 70).

Таблица 70

Показатели качества жизни подростков при наличии полиморфизма в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (генотип 1298 *AC* гена *MTHFR*)

Показатели качества жизни	Мальчики (n = 24)	Девочки (n = 42)	*p*
Физическое функционирование (ФФ)	91,0 (87,4 – 94,6)	78,2 (73,6 – 82,8)	<0,001
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	80,0 (74,7 – 85,2)	67,0 (62,1 – 72,0)	<0,001
Социальное функционирование (СФ)	90,6 (84,8 – 96,4)	88,5 (84,4 – 92,5)	0,174
Школьное функционирование (ШФ)	71,7 (65,3 – 78,0)	67,4 (62,5 – 72,2)	0,305
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	80,8 (76,5 – 85,0)	74,3 (70,6 – 77,9)	0,021
Общий балл (ОБ)	83,3 (79,6 – 87,1)	75,8 (72,7 – 79,4)	0,003

Сравнительный анализ параметров качества жизни подростков с генотипом 1298 *AA* и носительством генотипа 1298 *AC* показал, что у мальчиков с аллелем *A* гена *MTHFR* по отношению к гетерозиготному варианту генотипа 1298 *AC* показатели качества жизни выше, чем у девочек, по 5 шкалам опросника (p<0,001), за исключением только школьного функционирования (p=0,868) (табл. 71).

Таблица 71

Показатели качества жизни подростков при наличии гена метилентетрагидрофолатредуктазы (генотип 1298 *AA* гена *MTHFR*, Norm)

Показатели качества жизни	Мальчики (n = 44)	Девочки (n = 65)	*p*
Физическое функционирование (ФФ)	89,9 (86,2 – 93,5)	80,8 (77,7 – 83,9)	<0,001
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	78,5 (73,8 – 82,3)	63,2 (59,3 – 67,2)	<0,001
Социальное функционирование (СФ)	93,2 (90,2 – 96,1)	89,9 (87,3 – 92,5)	0,044
Школьное функционирование (ШФ)	71,3 (65,4 – 77,1)	70,8 (66,7 – 74,8)	0,868
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	81,0 (77,5 – 84,5)	74,6 (71,8 – 77,4)	0,008
Общий балл (ОБ)	83,2 (80,1 – 86,3)	76,9 (74,2 – 79,6)	0,005

Примечание: статистика: U-критерий Манна-Уитни; в скобках – 95% ДИ.

Интересно, что при носительстве полиморфного аллеля *C* 1298 гена *MTHFR* констатировано отсутствие гендерных статистически значимых различий по всем шкалам опросника, то есть наблюдается нивелирование гендерных различий показателей качества жизни (табл. 72).

Таблица 72

Показатели качества жизни подростков при наличии полиморфизма в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (генотип 1298 *CC* гена *MTHFR*, Hmzg)

Показатели качества жизни	Мальчики (n = 12)	Девочки (n = 11)	*p*
Физическое функционирование (ФФ)	91,2 (81,7 – 100,6)	78,6 (67,9 – 89,4)	0,053
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	71,3 (58,2 – 84,3)	60,7 (49,0 – 72,5)	0,129
Социальное функционирование (СФ)	88,7 (77,9 – 99,6)	92,3 (87,9 – 96,6)	0,874
Школьное функционирование (ШФ)	65,0 (51,5 – 78,5)	66,8 (51,6 – 82,1)	0,757
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	75,0 (63,4 – 88,6)	73,3 (64,2 – 82,4)	0,643
Общий балл (ОБ)	79,0 (68,8 – 89,2)	75,2 (66,5 – 84,0)	0,498

Есть данные, что полиморфный вариант *A*1298*C* гена *MTHFR* незначительно снижает активность фермента в отличие от гена *C*677*T MTHFR*.

Однако, компаунд-гетерозиготность по двум аллелям *T* 677 и *C* 1298 гена *MTHFR* сопровождается снижением активности фермента на 40-50%, повышением концентрации гомоцистеина в плазме и снижением уровня фолата, как при гомозиготном носительстве аллеля *T* 677 [115]. С учетом этих данных, особый интерес представляла оценка параметров качества жизни детей при наличии компаунд-гетерозигот по аллелям *T* 677 и C 1298 (генотип 677*CT* / 1298*AC*) (рис. 9).

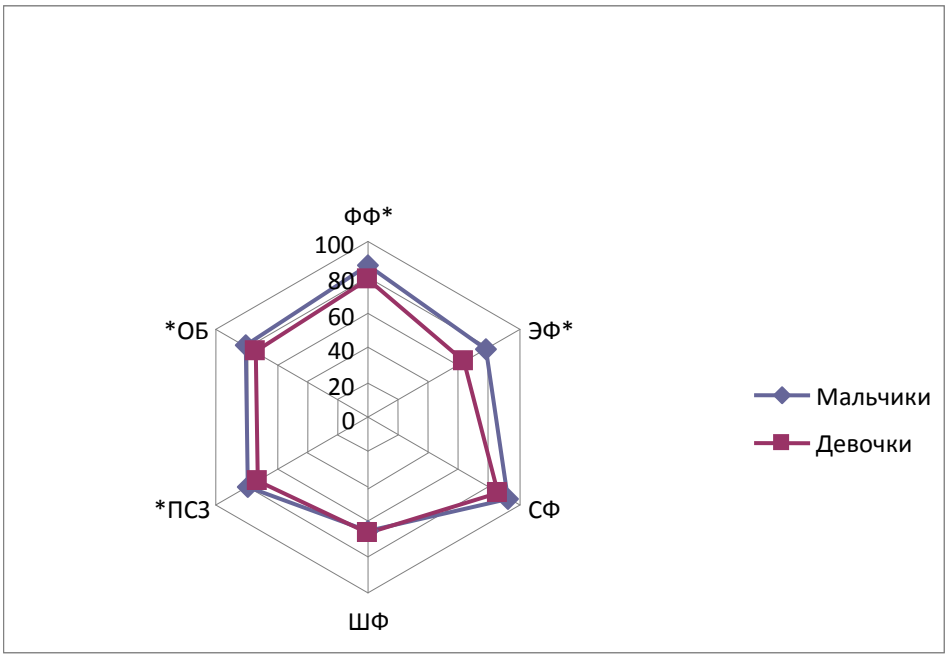


Рис. 9. Показатели качества жизни подростков при наличии компаунда гетерозиготных генотипов метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* 677*CT* / 1298*AC*)

Установлено, что показатели качества жизни мальчиков и девочек с носительством компаунд-гетерозигот 677*CT*/1298*AC*, имели статистически значимое различие по эмоциональному функционированию (p=0,002), психосоциальному здоровью (p=0,036) и общему баллу (p=0,042). Таким образом, при носительстве двух полиморфных вариантов *C*677*T* и *A*1298*C* гена *MTHFR* детерминируется более низкая ферментативная активность, чем у гетерозигот, по любому из двух полиморфизмов, что сопровождается нивелированием гендерных особенностей и снижением показателей качества жизни у мальчиков.

По данным литературы, наибольший эффект дает наличие компаунда гомозиготных или гетерозиготных генотипов *MTHFR C*677*T* и *MTRR A*66*G*

(сочетание низкофункциональных аллелей в нескольких генах фолатного обмена), которые негативно влияют на биохимические реакции в ходе фолатного цикла. Проведено исследование качества жизни подростков при наличии компаунд-гетерозигот по двум аллелям *T* 677 и *G* 66 (генотип 677*CT*/66*AG*) (табл. 73).

Таблица 73

Показатели качества жизни подростков при наличии компаундов гетерозиготных полиморфизмов 677 *CT MTHFR* / 66 *AG MTRR*

Показатели качества жизни	Мальчики (n = 10)	Девочки (n = 17)	*p*
Физическое функционирование (ФФ)	86,8 (78,6 – 94,9)	75,4 (67,5 – 83,2)	0,050
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	70,0 (60,6 – 79,4)	60,9 (52,2 – 69,6)	0,228
Социальное функционирование (СФ)	95,0 (89,2 – 100,8)	86,2 (80,0 – 92,4)	0,045
Школьное функционирование (ШФ)	68,5 (56,7 – 80,3)	67,1 (58,2 – 76,0)	0,920
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	77,8 (71,4 – 84,2)	71,4 (64,1 – 78,6)	0,327
Общий балл (ОБ)	80,1 (73,8 – 86,4)	72,9 (65,7 – 80,1)	0,209

Установлено, что при наличии компаунд-гетерозигот 677*CT*/66*AG* показатели качества жизни мальчиков преобладали по физическому (p=0,050) и социальному (p=0,045) функционированию. По остальным шкалам опросника статистически значимых различий по отношению к девочкам не выявлено. Следует иметь в виду, что дефицит ферментов фолатного цикла приводит к снижению метилирования ДНК и, как следствие, к нарушению клеточного цикла, что способствует запусканию патологических механизмов и появлению клинических симптомов.

Нами определены параметры качества жизни подростков с носительством генотипов *A*2756*G MTR* и *A*66*G MTRR*. Известно, что фермент *MTRR* (B12-зависимая метионин-синтаза) участвует в восстановлении активности *MTR* (метионин-синтазы редуктазы) – фермента, непосредственно осуществляющего метилирование гомоцистеина. Полиморфизм *A*66*G* в 4 раза снижает активность

фермента *MTRR*. Полиморфные варианты генов *MTR* и *MTRR*, обуславливая различную функциональную значимость белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических преобразований в ходе фолатного цикла, и, по мнению ряда авторов, могут рассматриваться как фактор риска развития некоторых состояний и заболеваний [46, 47, 58, 115]. У подростков с носительством *A*2756*G MTR* Norm по отношению к *A*2756*G MTR* Htzg показатели качества жизни мальчиков - по 4 шкалам опросника достоверно выше, чем у девочек (p<0,001), за исключением социального функционирования, у мальчиков показатель составил 91,3 балла; 95% ДИ от 88,0 до 94,6 баллов, у девочек – 88,8 баллов; 95% ДИ от 85,9 до 91,6 балла (p=0,173) и школьного функционирования у мальчиков – 73,7 балла; 95% ДИ от 68,4 до 79,9 балла, а у девушек – 68,3 балла; 95% ДИ от 64,8 до 71,7 баллов (p=0,098) (табл. 74).

Таблица 74

Показатели качества жизни подростков при полиморфном варианте гена В12-зависимой метионин-синтазы (генотип 2756 *AA* гена *MTR*, Norm)

Показатели качества жизни	Мальчики (n = 45)	Девочки (n = 81)	*p*
Физическое функционирование (ФФ)	93,7 (91,3 – 96,2)	80,5 (77,5 – 83,5)	<0,001
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	78,4 (74,1 – 82,8)	63,6 (60,0 – 67,2)	<0,001
Социальное функционирование (СА)	91,3 (88,0 – 94,6)	88,8 (85,9 – 91,6)	0,173
Школьное функционирование (ШФ)	73,7 (68,4 – 79,9)	68,3 (64,8 – 71,7)	0,098
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	81,1 (77,9 – 84,4)	73,5 (70,9 – 76,1)	0,002
Общий балл (ОБ)	84,3 (81,7 – 86,9)	76,1 (73,6 – 78,6)	<0,001

Однако, при гетерозиготном варианте 2756 A/G показатели качества жизни только по физическому (p=0,005) и эмоциональному (p=0,039) функционированию значимо выше, чем у девочек (табл. 75).

Таблица 75

Показатели качества жизни подростков при полиморфном варианте гена В12-зависимой метионин-синтазы (генотип 2756 *AG* гена *MTR*)

Показатели качества жизни	Мальчики (n = 20)	Девочки (n = 25)	*p*
Физическое функционирование (ФФ)	88,6 (81,4 – 95,7)	79,9 (75,4 – 84,4)	0,005
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	76,8 (69,3 – 84,2)	66,4 (60,3 – 72,5)	0,039
Социальное функционирование (СФ)	96,5 (93,9 – 99,1)	92,4 (88,4 – 96,4)	0,141
Школьное функционирование (ШФ)	70,0 (61,0 – 79,0)	71,8 (66,0 – 77,6)	0,793
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	81,2 (75,6 – 86,4)	76,9 (72,6 – 81,1)	0,226
Общий балл (ОБ)	82,9 (77,6 – 88,3)	78,1 (74,1 – 82,0)	0,115

Генотип 2756 *GG* гена *MTR* в нашем исследовании был малочислен, и это не позволило сделать определенных выводов.

Исследование гендерных особенностей показателей качества жизни при носительстве генотипа 66 *AA* гена *MTRR* (Norm), выявило преобладание параметров качества жизни у мальчиков-подростков – физического ($p<0,001$), эмоционального ($p<0,001$) функционирования и общего балла ($p=0,021$) (табл. 76).

Таблица 76

Показатели качества жизни подростков при полиморфном варианте гена метионин-синтазы редуктазы (генотип 66 *AA* гена *MTRR*, Norm)

Показатели качества жизни	Мальчики (n = 27)	Девочки (n = 41)	*p*
Физическое функционирование (ФФ)	93,1 (89,2 – 97,0)	79,1 (75,7 – 82,5)	<0,001
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	77,6 (73,1 – 82,1)	65,0 (60,1 – 69,9)	<0,001
Социальное функционирование (СФ)	91,9 (88,0 – 95,7)	90,1 (85,8 – 94,4)	0,890
Школьное функционирование (ШФ)	66,3 (59,4 – 73,2)	69,3 (63,6 – 74,9)	0,502
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	78,6 (74,4 – 82,8)	74,9 (71,1 – 78,5)	0,162

Общий балл (ОБ)	82,2 (78,6 – 85,8)	76,5 (73,1 – 79,8)	0,021

В то же время, у подростков с генотипом 66 *AG* гена *MTRR* наблюдалось отсутствие статистически значимых различий – по 5 шкалам опросника за исключением социального функционирования (p=0,041) (табл. 77).

Таблица 77

Показатели качества жизни подростков при полиморфном варианте гена метионин-синтазы редуктазы (генотип 66 *AG* гена *MTRR*)

Показатели качества жизни	Мальчики (n = 15)	Девочки (n = 38)	*p*
Физическое функционирование (ФФ)	89,3 (83,6 – 94,9)	82,1 (77,5 – 86,7)	0,084
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	70,7 (62,6 – 78,8)	67,8 (62,1 – 73,4)	0,859
Социальное функционирование (СФ)	96,0 (92,1 – 99,9)	90,6 (87,3 – 94,0)	0,041
Школьное функционирование (ШФ)	68,3 (58,4 – 78,2)	74,1 (68,8 – 79,3)	0,252
Психосоциальное здоровье (ПСЗ)	78,3 (72,9 – 83,8)	77,5 (73,3 – 81,7)	0,851
Общий балл (ОБ)	81,1 (77,1 – 86,0)	79,2 (75,0 – 83,4)	0,953

Интересные данные были получены при изучении качества жизни девочек с гетерозиготным генотипом 66 *AG* гена *MTRR* (табл. 78).

Таблица 78

Показатели качества жизни девочек при наличии полиморфных вариантов гена метионин-синтазы редуктазы (генотипы 66*AG* (Htrzg) и 66*GG* (Hmzg) гена *MTRR*)

Показатели качества жизни	MTRR 66 A/G Htzg (n=38)	MTRR 66 G/G Hmzg (n=53)	*p*
Физическое функционирование (ФФ)	82,1 (77,5–86,7)	75,6 (70,9–80,3)	0,068
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	67,8 (62,1–73,4)	60,7 (55,9–65,5)	0,045
Социальное функционирование (СФ)	90,6 (87,3–94,0)	86,4 (83,1–89,7)	0,059
Школьное функционирование (ШФ)	74,1 (68,8–79,3)	66,4 (61,8–71,1)	0,023
Психосоциальное	77,5	71,2	0,014

здоровье (ПСЗ)	(73,3–81,7)	(67,8–74,5)	
Общий балл (ОБ)	79,2 (75,0–83,4)	72,8 (69,4–6,3)	0,013

Представленные данные, свидетельствуют о том, что качество жизни девочек-подростков достоверно ниже при носительстве полиморфного аллеля *G* 66 гена *MTRR* – по 4 шкалам опросника (p<0,005) за исключением физического (p=0,068) и социального (p=0,059) функционирования. Анализ влияния полиморфизмов в генах фолатного цикла позволяет определить предрасположенность к патологическим процессам и дает возможность своевременного назначения корректирующей терапии.

Сравнительный анализ степени нарушений по шкалам качества жизни у мальчиков и девочек подросткового возраста с носительством полиморфизма генов фолатного цикла позволил установить следующее (табл. 79).

Таблица 79

Статистическая характеристика интервала баллов показателей качества жизни подростков – носителей полиморфизмов генов фолатного цикла

КЖ	**Интервал баллов**	**Нормозиготный Norm вариант**				**Гетерозиготный Htzg вариант**		**Гомозиготный Hmzg вариант**		
		MTHFR 677 C/C	**MTHFR 1298 A/A**	**MTR 2756 A/A**	**MTRR 66 A/A**	**MTHFR 677 C/T**	**MTHFR 1298 A/C**	**MTHFR 677 T/T**	**MTHFR 1298 C/C**	**MTRR 66 G/G**
ФФ	100-91	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001		0,039	<0,001
	90-81									
	80-71	0,008		0,006	0,040	<0,001				
	70 и <	<0,001		0,006		<0,001				0,007
ЭФ	100-91	<0,001	0,002	0,004		<0,001				<0,001
	90-81	<0,001				<0,001				0,002
	80-71			0,041	0,008		<0,001			
	70 и <		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,014	0,036	<0,001
СФ	100-91					<0,001				0,004
	90-81									
	80-71									
	70 и <					0,038				
ШФ	100-91					0,011				
	90-81			<0,001				0,011		
	80-71									
	70 и <			0,023		0,024				
ПСЗ	100-91	0,001		0,035		<0,001			0,001	0,028
	90-81	0,036				<0,001				0,009
	80-71							0,050		
	70 и <	<0,001		0,046		<0,001				0,005
О	100-91		0,003	0,025		<0,001				0,009

Б	90-81	0,005				<0,001				
	80-71					0,032				
	70 и <	<0,001		<0,001		<0,001				<0,005

Статистика: точный критерий Фишера;

В группе девочек-подростков при наличии нормозиготного варианта (Norm) генов фолатного метаболизма статистически значимо больше было число ответов с низкими показателями (70 и менее баллов) по шкалам физического, эмоционального, психосоциального здоровья и общему баллу (суммарной шкале), $p<0,001$. Напротив, высокие значения ответов (интервал 100-91 балл) встречались со статистически значимой разницей чаще у мальчиков по шкалам физического ($p<0,001$), эмоционального ($p<0,001$) функционирования, психосоциального ($p<0,001$) здоровья и общего балла ($p<0,001$). Следовательно, при наличии Norm генотипа генов фолатного метаболизма сохраняются гендерные особенности показателей качества жизни подростков. При носительстве гетерозиготного (Htzg) полиморфизма в генах фолатного метаболизма гендерные особенности определены при носительстве генотипа 677 *CT* гена *MTHFR*, где высокие значения (интервал 100-91 балл) ответов выявлены по всем шкалам опросника у мальчиков-подростков по отношению к числу ответов с низкими показателями (70 и менее баллов) у девочек-подростков ($p<0,001$).

При генотипе 1298 *AC* гена *MTHFR* наивысший балл (интервал 100-91 балл) ответов зафиксирован только для показателя физического ($p<0,001$) функционирования у мальчиков, а статистически значимо наибольшее число ответов с низкими показателями (70 и менее баллов) было по шкале эмоционального ($p<0,001$) функционирования у девочек. По остальным шкалам опросника при генотипе 1298 *AC* гена *MTHFR* значимых различий не было. Генотип 2756 *AG* гена *MTR* характеризовался только высокими значениями (интервал 100-91 балл) ответов по показателю физического ($p=0,003$) функционирования у мальчиков. По остальным параметрам качества жизни статистически значимых различий не определено. При носительстве 66 *AG* гена MTRR по всем шкалам опросника гендерных различий не выявлено.

Интересно, что при носительстве генотипа 677 *TT* гена *MTHFR* установлено статистически значимо большее число ответов с низкими показателями (70 и менее баллов) по шкалам эмоционального (p=0,014) функционирования и психосоциальному (p=0,050) здоровью у девочек, напротив, у мальчиков только показатель школьного (p=0,011) функционирования был значимо выше (интервал 90-81 балл). По другим шкалам качества жизни гендерных различий не установлено. Аналогичные результаты получены при носительстве полиморфизма 1298 *CC* гена *MTHFR*, где высокие значения ответов (интервал 100-91 балл) встречались достоверно чаще по шкалам физического (p=0,039), психосоциального (p=0,001) здоровья у мальчиков-подростков, тем не менее у девочек-подростков только по шкале эмоционального (p=0,036) функционирования зафиксирован низкий показатель (70 и менее баллов) по отношению к ответам мальчиков. Генотип 2756 *GG* гена *MTR* в нашем исследовании был малочислен, что не позволило провести расчеты.

Однако, при наличии генотипа 66 *GG* гена *MTRR* высокие значения ответов (интервал 100-91 балл) встречались со статистически значимой разницей (p<0,001) чаще у мальчиков по 5 шкалам опросника за исключением школьного функционирования. Напротив, у девочек статистически значимо больше было число ответов с низкими показателями (70 и менее баллов) по 5 шкалам опросника за исключением школьного функционирования. Следовательно, при носительстве генотипа 66 *GG* гена *MTRR* сохраняются гендерные особенности показателей качества жизни, и возможно, существенного влияния на качество жизни не происходит.

Таким образом, при носительстве нормозиготных вариантов генов фолатного цикла сохраняются гендерные особенности показателей качества жизни, напротив, при гетерозиготном и гомозиготном полиморфизме генов фолатного метаболизма происходит нивелирование этих особенностей.

Статистическую характеристику **г**ендерных особенностей показателей качества жизни подростков - носителей полиморфизмов генов фолатного цикла демонстрирует сводная табл. 80.

Таблица 80

Статистическая характеристика гендерных особенностей показателей качества жизни подростков – носителей полиморфизмов генов фолатного цикла

КЖ	Нормозиготный Norm вариант				Гетерозиготный Htzg вариант				Гомозиготный Hmzg вариант	
	MTHFR 677 C/C	MTHFR 1298 A/A	MTR 2756 A/A	MTRR 66 A/A	MTHFR 677 C/T	MTHFR 1298 A/C	MTR 2756 A/G	MTRR 66 A/G	MTHFR 677 T/T	MTRR 66 G/G
ФФ	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,005			<0,001
ЭФ	0,001	<0,001	<0,001	0,005	0,001	<0,001	0,039		0,036	<0,001
СФ	0,026	0,004			0,001			0,041		0,004
ШФ					0,018					
ПСЗ	0,001	0,008	0,002		0,001	0,021				<0,001
ОБ	0,001	0,005	<0,001	0,021	0,001	0,003				<0,001

Статистка: Точный критерий Фишера

Из представленной таблицы следует, что у носителей генотипов 677 *CC*, 1298 *AA* и генотипов 677 *CT*, 1298 *AC* гена *MTHFR* сохраняются гендерные особенности показателей качества жизни с преобладанием показателей у мальчиков по всем шкалам опросника. Однако, при носительстве генотипов 677 *TT*, 1298 *CC* гена *MTHFR* наблюдается нивелирование гендерных различий этих параметров. Нивелирование гендерных особенностей у подростков с наличием генотипа 677 *TT* гена *MTHFR* и аллеля *C* 1298 гена *MTHFR*, можно расценить как следствие негативного влияния на качество жизни. При наличии генотипа 1298 *CC* гена *MTHFR* статистически значимых различий по всем шкалам опросника не наблюдалось.

У подростков с носительством генотипа 2756 *AA* (Norm) гена *MTR* по отношению к Htzg генотипу (2756 *AG*) гена *MTR* показатели качества жизни мальчиков по 4 шкалам опросника были достоверно выше, чем у девочек. Генотип 2756 *GG* гена *MTR* в нашем исследовании был малочислен, что не позволило сделать определенных выводов.

Заключение

Таким образом, результаты исследования показателей качества жизни подростков 15-16 лет с учетом пола и носительства полиморфных вариантов генов фолатного цикла позволяют сделать следующее заключение. У девочек-

подростков частота встречаемости полиморфизма Hmzg (*GG*) *MTR* и полиморфизма Htzg (*AG*) *MTRR* статистически значимо выше, чем у мальчиков-подростков.

При носительстве генотипа 66 *AA* (Norm) гена MTRR выявлено преобладание параметров качества жизни у мальчиков-подростков по 3 шкалам опросника. В то же время, у подростков с генотипом 66 *AG* гена *MTRR* наблюдалось отсутствие статистически значимых различий по 5 шкалам опросника за исключением социального функционирования. Интересно, что при наличии генотипа 66 *GG* гена *MTRR* гендерные особенности показателей качества жизни (преобладание показателей у мальчиков-подростков) сохраняются по 5 шкалам опросника за исключением школьного функционирования. Известно, что ген *MTRR A*66*G* (метионин-синтаза редуктаза) участвует в восстановлении активности гена *MTR A*2756*G* (B12-зависимой метионин-синтазы), который непосредственно осуществляет метилирование, и вероятно, не оказывает существенного влияния на качество жизни подростков.

Выявлено, что носительство двух полиморфных вариантов *C*677*T* и *A*1298*C* гена *MTHFR*, а так же наличие компаунд-гетерозигот 677 *CT MTHFR*/66 *AG MTRR* сопровождается нивелированием гендерных особенностей и снижением качества жизни у подростков.

5.5 Качество жизни подростков - носителей полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови

Исследование включало 762 подростка (412 мальчиков и 350 девочек) в возрасте 15-16 лет.

У 762 подростков было зафиксировано 1035 генетических поломок (у мальчиков – 559 случаев, у девочек – 476) или 1,4 генетического полиморфизма на одного обследованного.

Распространенность генетических полиморфизмов у подростков с изученными показателями качества жизни демонстрирует таблица 81.

Таблица 81

Распространенность генетических полиморфизмов у подростков с исследованными показателями качества жизни (на 1000 обследованных)

Генетические полиморфизмы	Мальчики (n=412)	Девочки (n=350)	ОР	ОШ	*p*
FII 20210 *GG*	983,0 (970,5-995,5)	971,4 (954,0-988,9)	1,01 (0,99-1,03)	1,70 (0,64-4,52)	0,330
FII 20210 *GA*	17,0 (4,5-29,5)	28,6 (11,1-46,0)	0,59 (0,23-1,55)	0,59 (0,22-1,56)	0,330
FII 20210 *AA*	0	0	-	-	-
FV 1691 *GG*	966,0 (948,5-983,5)	968,6 (950,3-986,9)	1,00 (0,97-1,02)	0,92 (0,41-2,06)	1,000
FV 1691 *GA*	34,0 (16,5-51,5)	31,4 (13,1-49,7)	1,08 (0,50-2,35)	1,08 (0,49-2,42)	1,000
FV 1691 *AA*	0	0	-	-	-
PAI-1(-675) 5G/5G	196,6 (158,2-235,0)	237,1 (192,6-281,7)	0,83 (0,63-1,09)	0,79 (0,56-1,11)	0,185
PAI-1 (-675) 4G/4G	351,9 (305,8-398,1)	317,1 (268,4-365,9)	1,11 (0,91-1,36)	1,17 (0,86-1,58)	0,318
PAI-1(-675) 4G/5G	451,5 (403,4-499,5)	445,7 (393,6-497,8)	1,01 (0,86-1,19)	1,02 (0,77-1,36)	0,884

Статистика: точный критерий Фишера; в скобках - 95% доверительный интервал. ОР – относительный риск, ОШ – отношение шансов.

Из представленной таблицы следует, что у подростков частота встречаемости отдельных генотипов статистически значимо не различалась. Так, распространенность генетического полиморфизма (-675) *4G/5G* гена *PAI-1* у мальчиков составила 451,5 (403,4-499,5)/1000, у девочек – 445,7 (393,6-497)/1000 (*p*=0,884), при этом ОШ=1,02 (0,77-1,36), z=0,159, *p*=0,874. В исследованной выборке подростков не было обнаружено гомозиготных форм полиморфизма *G*20210*A* гена протромбина (*FII*) и полиморфизма *G*1691*A* гена *V* фактора свертывающей системы крови (*FV*).

Наши исследования гендерных особенностей параметров качества жизни подростков г. Барнаула выявили, что самые высокие значения показателей по всем шкалам опросника наблюдались у мальчиков. Эти данные свидетельствуют также о сравнительно низком уровне качества жизни девочек. В связи с этим, особый интерес представляло изучение качества жизни подростков с учетом пола и наличия отдельных генетических полиморфизмов в генотипах *G*20210*A* гена

*FII, G*20210*A* гена *FV*, и (-675) *4G/5G* гена *PAI-1*. Полученные результаты выглядят следующим образом.

Исследование качества жизни подростков с генотипом 20210 *GG* гена протромбина (*FII*) выявило преобладание у мальчиков показателей по всем шкалам опросника (рисунок 10).

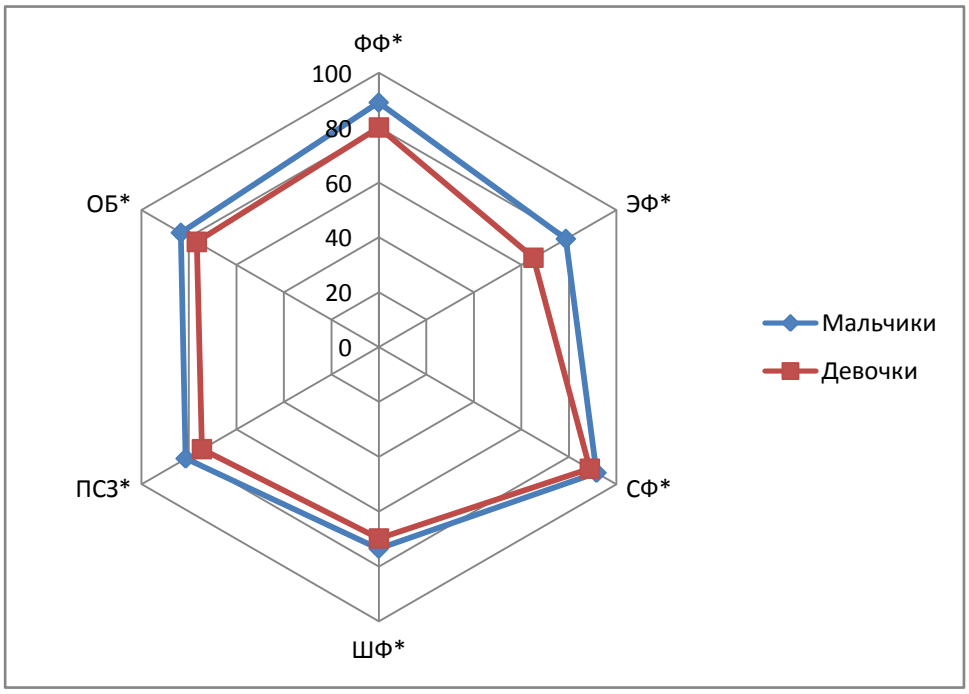


Рис. 10. Показатели качества жизни по ответам подростков носителей генотипа 20210 *GG* гена *FII*

*****статистически значимые различия (*p*<0,001)

В то же время у подростков с носительством аллеля *A* 20210 гена протромбина (*FII*) показатели качества жизни статистически значимо не различались. Так, показатель социального функционирования у мальчиков составил 89,3 балла; 95% ДИ от 79,1 до 99,1 балла, у девочек – 86,0 баллов; 95% ДИ от 73,3 до 98,7 балла (*p*=0,922).

Параметры качества жизни мальчиков и девочек с носительством генотипа 20210 *GA*, не отличались от показателей у подростков с генотипом 20210 *GG* гена протромбина (*FII*). Так, у мальчиков-подростков с генотипом 20210 *GG* гена *FII* показатель физического функционирования составил 89,1 балла; 95% ДИ от 87,9 до 90,2 балла, а у мальчиков с генотипом 20210 (G/A) – 89,7 балла; 95% ДИ от 81,9-97,5 балла (*p*=0,234). Соответствующие данные у девочек-подростков

составили 80,0 баллов; 95% ДИ от 78,5 до 81,4 балла и 84,0 балла; 95% ДИ от 71,8 до 96,2 балла (p=0,237).

Таким образом, из представленных выше данных следует, что у мальчиков и девочек с носительством генотипа 20210 *GG* гена протромбина (*FII*) соотношение показателей качества жизни соответствовало гендерным особенностям у подростков г. Барнаула. Напротив, у мальчиков и девочек с наличием генотипа 20210 *GA* гена протромбина (*FII*) статистически значимых различий параметров качества жизни не выявлено.

Несколько иные результаты получены при изучении показателей качества жизни у подростков с наличием маркера *G*1691*A* гена пятого фактора свертывающей системы крови (*FV*). Как при генотипе 1691 *GG*, так и при генотипе 1691 GA гена *FV* установлено преобладание показателей качества жизни у мальчиков (рисунок 11).

Следует отметить, что у девочек-подростков с носительством аллеля 1691A, по отношению к девочкам с носительством аллеля 1691G гена FV и в отличие от мальчиков, выявлено преобладание показателей эмоционального функционирования (p=0,006), психосоциального здоровья (p=0,021) и общего балла (p=0,020).

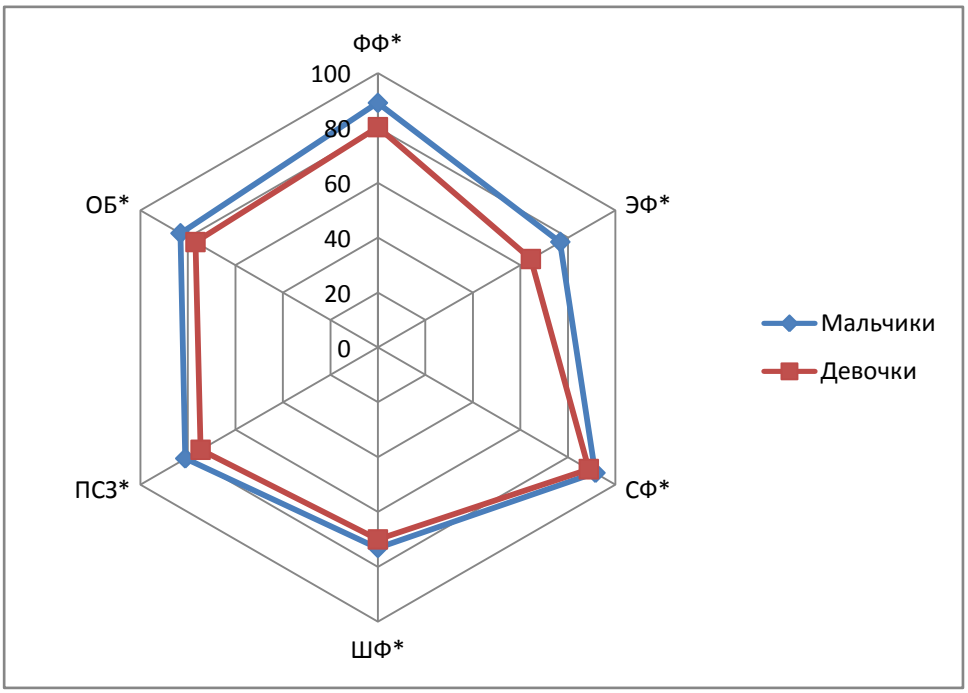


Рис. 11. Показатели качества жизни по ответам подростков носителей генотипа 1691 *GG* гена *FV*.

*****статистически значимые различия (*p*<0,001)

Следует отметить, что у девочек-подростков с носительством аллеля 1691A, по отношению к девочкам с носительством аллеля 1691G гена FV и в отличие от мальчиков, выявлено преобладание показателей эмоционального функционирования (p=0,006), психосоциального здоровья (*p*=0,021) и общего балла (*p*=0,020).

Анализ показателей качества жизни подростков с наличием гена PAI-1 позволил констатировать высокие значения у мальчиков носителей генотипов (-675) *4G/4G*, (-675) *4G/5G* и (-675) *5G/5G* практически по всем шкалам опросника (таблица 82).

Отсутствие статистически значимых различий показателей наблюдалось у подростков с носительством аллелей *4G* и *5G* гена *PAI-1* по социальному (*p*=0,684) и школьному (*p*=0,401) функционированию.

Таблица 82

Показатели качества жизни подростков при наличии полиморфизма (-675) *4G5G* гена ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*)

Показатели качества жизни	Мальчики (n=186)	Девочки (n=156)	*p*
Физическое функционирование	88,5 (86,7–90,4)	79,8 (77,7–82,0)	<0,001
Эмоциональное функционирование	77,9 (76,5–80,2)	65,8 (63,4–68,1)	<0,001
Социальное функционирование	91,9 (90,4–93,4)	89,4 (87,7–91,1)	0,003
Школьное функционирование	74,6 (72,2–76,9)	70,6 (68,2–73,1)	0,008
Психосоциальное здоровье	81,5 (79,9–83,0)	75,3 (73,6–77,0)	<0,001
Общий балл	83,2 (81,8–84,7)	77,0 (75,3–78,7)	<0,001

Статистика: U-критерий Манна-Уитни; в скобках – 95% доверительный интервал.

Сравнительный анализ показателей качества жизни подростков с генотипом (-675) *5G/5G* и с носителями генотипов (-675) *4G/4G* и (-675) *4G/5G* гена *PAI-1* позволил установить, что у мальчиков с аллелем *5G* гена *PAI-1* по отношению к

мальчикам с гомозиготной мутацией *4G/4G,* полиморфного варианта (-675) *4G/5G* были выше показатели физического (p<0,001), эмоционального (p<0,001) функционирования и общего балла (p=0,006), а по отношению к мальчикам с генотипом (-675) *4G/5G* – по 5 шкалам опросника за исключением школьного функционирования (p=0,401).

В то же время, анализ показателей качества жизни, выполненный с учетом пола, свидетельствовал об отсутствии в этих группах мальчиков статистически значимых различий по всем шкалам опросника. Несколько иная ситуация зафиксирована у девочек: у носительниц генотипа (-675) *4G/4G* гена *PAI-1* преобладали показатели физического (p=0,020) и эмоционального (p=0,032) функционирования, психосоциального здоровья (p=0,043) и общего балла (p=0,028), при наличии генотипа (-675) *4G/5G* доминировали показатели психосоциального здоровья (p=0,016) и общего балла (p=0,043). По остальным шкалам опросника статистически значимых различий по отношению к девочкам-подросткам с генотипом *5G/5G* и полиморфизма (-675) *4G/5G* гена *PAI-1* не установлено.

Заключение

Таким образом, результаты исследования у подростков г. Барнаула показателей качества жизни с учетом пола и наличия полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови *FII, FV* и *PAI-1* позволяют сделать следующее заключение. У мальчиков и девочек частота встречаемости отдельных генотипов статистически значимо не различается. Гендерные особенности параметров качества жизни (преобладание показателей у мальчиков-подростков) установлены у носителей генотипа 20210 *GG* гена протромбина *FII*, генотипов 1691 *GG* и 1691 *G/A* гена *FV*, генотипов (-675) *4G/4G,* (-675) *4G/5G* и (-675) *5G/5G* гена *PAI-1*. Нивелирование гендерных особенностей выявлено у подростков с наличием аллеля *A* 20210 гена протромбина *FII*, что можно расценить как следствие негативного влияния на качество жизни.

Глава 6

Методология формирования группы высокого тромбогенного риска у подростков

6.1. Оценка значимости постоянных и временных факторов тромбогенного риска

В настоящую главу включены результаты молекулярно-генетического исследования семи протромботических полиморфных вариантов генов: *FII* (*G*20210*A*) – фактора протромбина; *FV* Лейден (*Arg*506*Gln*) – фактора проакцелерина; *FVII* фактора свертывания крови (*Arg*353*Gln*); *FXIII* фактора свертывания крови (*Val*134*Leu*); *FGB*-фибриногена *G(*-455)A – фактор I свертывания крови; *ITGB3-b* интегрина (тромбоцитарный рецептор фибриногена, *GPIIIa, T*1565*C,* rs5918); (-675) 4G/*4G PAI*-1, (rs1799889) - ингибитор активатора плазминогена 1 типа, а также данные исследования четырех полиморфных вариантов генов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы - *MTHFR* (*C*677*T*; *A*1298*C*); MTR (B_{12}-зависимая метионин-синтаза, *A*2756*G*); *MTRR* (метионин-синтаза редуктаза, *A*66*G*), проведенного 1306 подросткам (580 мальчикам и 726 девочкам) в возрасте 15-16 лет.

Для оценки значимости постоянных и временных факторов тромбогенного риска в прогнозировании развития тромботических осложнений использован метод, основанный на формуле Байеса, которая входит в математический аппарат теории вероятности и метод последовательного статистического анализа А. Вальда [37]. Для оптимизации альтернативной диагностики применена методика неоднородной последовательной процедуры (НПП), разработанная А.А. Генкиным и Е.В. Гублером [48], которая позволяет определять диагностическую ценность признаков путем вычисления диагностических (или прогностических) коэффициентов и информативности.

В соответствии с методом А. Вальда вычисление прогностических коэффициентов (ПК) каждого из признаков проводилось по формуле:

ПК = 10 х lgP_1/P_2, где ПК – прогностический коэффициент; P_1 – относительная частота признака в первом верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы; P_2 – относительная частота признака во втором верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы.

Информативность каждого из прогностических коэффициентов рассчитывали по формуле С. Кульбака [69]:

I = 0,5 х ПК х (P_1 - P_2), где I – информативность прогностического коэффициента; ПК – прогностический коэффициент; P_1 - относительная частота признака в первом верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы; P_2 – относительная частота признака во втором верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы [25]. В отличие от критериев статистической значимости различий, мера С. Кульбака позволяет оценить не достоверность различий между распределениями, а степень этих различий.

Расчет и оценку величин чувствительности, специфичности и прогностической значимости выявления каждого признака проводили с учетом рекомендаций Флетчер Р. и соавт. [116]. Под чувствительностью понимают вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни или доля истинноположительных результатов теста среди больных (показатель истинной положительности). Под специфичностью понимают вероятность отрицательного результата диагностического теста в отсутствие болезни или доля истинноотрицательных результатов теста среди здоровых (показатель истинной отрицательности), (таблица 83).

Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга посредством критерия χ^2 и с использованием онлайн калькулятора.

На основании данных литературы, результатов собственных исследований, личного клинического опыта обследованные подростки предварительно были разделены на две условные группы: 1-я - группа высокого тромбогенного риска (ВТР) (n=102); 2-я - группа сравнения (ГС) (n=1204).

Определение прогностических признаков для отбора подростков в группу высокого тромбогенного риска выполнено посредством попарного сравнения частот генотипов генов факторов свертывания крови и генов фолатного метаболизма у подростков высокого тромбогенного риска и у подростков группы сравнения.

Таблица 83

Характеристики диагностического теста, которые могут быть вычислены путем сравнения с «золотым стандартом»

Характеристика теста	**Другое название**	**Вопрос, на который отвечает данная характеристика теста**	**Формула**
Чувствительность (sensitivity)	Показатель истинной положительности (положителен при заболевании)	Насколько хорош тест для выявления людей, имеющих данное состояние	a/a + c
Специфичность (specificity)	Показатель истинной отрицательности (отрицательный у здоровых)	Насколько хорош тест для правильного исключения людей, не имеющих данного состояния?	d/b + d
Прогностическая ценность положительного результата теста (positive predictive value)	Посттестовая вероятность положительного результата теста	Если у человека тест положительный, какова вероятность того, что у него действительно есть данное заболевание?	a/a + b
Прогностическая ценность отрицательного результата теста (negative predictive valua)	Посттестовая вероятность отрицательного результата теста*	Если у человека тест отрицательный, какова вероятность того, что у него действительно нет данного заболевания?	d/c + d
Индекс точности (accuracy)		Какая часть тестов дала правильные результаты (т.е. истинноположительные и истинноотрицательные	(a+d)/a +b+c+d

		результаты по отношению ко всему?	
Отношение правдоподобия положительного результата (likelihood racio of appositive test)		Насколько более вероятно то, что тест будет положительным у человека с заболеванием по сравнению со здоровым?	Чувствительность/ (1-специфичность)

*Посттестовая вероятность отрицательного результата теста равна (1 – прогностическая ценность отрицательного результата теста).

Использование точного критерия Фишера позволило установить у подростков группы высокого тромбогенного риска статистически значимое преобладание частот генотипов 4 генов факторов свертывания крови и частот генотипов 2 генов фолатного метаболизма. У 102 детей группы ВТР была определена большая частота (22,5%, $p<0,001$) носительства Htzg генотипа 20210 *GA* гена *FII* и лишь у 1,0% школьников она была зарегистрирована в группе сравнения ($p<0,001$). Полиморфный вариант гетерозиготного генотипа 1691 *GA* гена *FV* выявлен у 41,2% подростков группы ВТР ($p<0,001$) и не был зафиксирован в группе сравнения, т.к. все подростки, имеющие данный полиморфный вариант были включены в группу ВТР. Следует отметить, что носительство Hmzg варианта *4G*(-675)*4G* гена *PAI-1*, достоверно чаще (46,1%, $p=0,005$), встречалось у подростков группы высокого тромбогенного риска. Распределение Htzg генотипа 1565 *TC* гена *GPIIIa* достоверно чаще регистрировалось в группе ВТР (35,7%, $p=0,046$). При сравнении частот генов фолатного метаболизма установлено, что частота Hmzg генотипа гена *MTHFR* у подростков ВТР (43,1%) была в 7,1 раза выше, чем в группе сравнения (6,1%, $p<0,001$). Полиморфный вариант Htzg генотипа 2756 *AG* гена *MTR* достоверно чаще определялся в группе высокого тромбогенного риска (43,5%, $p=0,019$)

Аналогичная ситуация наблюдалась также в отношении количества ген-генных ассоциаций: у подростков из группы ВТР ассоциации из 3 полиморфизмов составили 35,4% против 12,3% у подростков из ГС ($p<0,001$), из 6 полиморфизмов - соответственно 7,6% и 1,2% ($p<0,001$).

Из 28 проанализированных заболеваний статистически значимое преобладание показателей зафиксировано только в группе ВТР для ожирения (p=0,033), ювенильного остеохондроза (p=0,031) и вегетососудистой дистонии (p=0,014) (таблица 84).

Таблица 84

Частоты, информативность и процент риска прогностических признаков для отбора подростков в группу высокого тромбогенного риска

№ п/п	Прогностический признак	Частоты признаков (%)			Информативность (по Кульбаку)	Процент риска
		ГВР	ГС	*p*		
1.	*MTHFR*: 677 *TT*	43,1	6,1	<0,001	1,85	25,8
2.	*FII:* 20210 *AG*	22,5	1,0	<0,001	1,51	21,1
3.	Ген-генные ассоциации :					
	3	35,4	12,3	<0,001	0,46	6,4
	6	7,6	1,2	<0,001	0,26	3,6
	7	8,9	0,1	<0,001	0,88	12,3
					1,60	22,3
4.	*FGB*: (-455) *AA*	23,1	5,3	0,039	0,71	9,9
5.	*MTR*: 2756 *GA*	43,5	21,1	0,019	0,45	6,3
6.	*GPIIIa*: 1565 *CT*	35,7	18,7	0,046	0,43	6,0
7.	*PAI-1*: (-675) *4G5G*	46,1	32,2	0,005	0,21	2,9
8.	Ожирение	5,9	2,2	0,033	0,20	2,8
9.	Остеохондроз	6,9	2,7	0,031	0,09	1,3
10.	Вегетососудистая дистония	48,0	35,6	0,014	0,12	1,7

Примечание: Статистика: точный критерий Фишера; ГВР – группа высокого риска; ГС – группа сравнения.

Из представленной таблицы 84 следует, что среди детерминантов генетической тромбофилии, наибольшей информативностью обладают гомозиготный вариант 677 *TT* гена *MTHFR* [1,85 бит], гетерозиготный вариант 20210 *GA* гена *FII* [1,51 бит] и ассоциации полиморфизмов, особенно при наличии 7 ген-генных взаимодействий [0,88 бит].

Вместе с тем, временные прогностические признаки характеризуются низкими значениями информативности и процента риска. Так, частота ювенильного остеохондроза у подростков высокого тромбогенного риска (6,9%) была в 2,6 раза выше, чем у подростков группы сравнения (2,7%, p=0,031). При

этом информативность по С. Кульбаку составила 0,09 бит, а процент риска был на уровне 1,3.

Эти данные были подтверждены вычислением показателей относительного риска и отношения шансов (таблица 85).

Таблица 85

Статистическая характеристика прогностических признаков у подростков группы высокого тромбогенного риска

Признак	Относительный риск (RR)	z/*p*	Отношение шансов (OR)	z/*p*
MTHFR: 677 *TT*	7,02 (5,13-9,60)	12,177/ <0,001	11,58 (7,33-18,29)	10,506/ <0,001
FII: 20210 *GA*	22,62 (11,60-44,13)	9,151/ <0,001	28,92 (13,88-60,26)	8,982/ <0,001
FGB: -455 *AA*	4,35 (1,40-13,52)	2,537/ 0,011	5,35 (1,30-22,03)	2,323/ 0,020
MTR: 2756 *GA*	2,06 (1,24-3,42)	2,809/ 0,005	2,88 (1,22-6,82)	2,410/ 0,016
GPIIIa: 1565 *TC*	1,91 (1,12-3,27)	2,367/ 0,018	2,42 (1,07-5,44)	2,131/ 0,033
PAI-1: (-675) *4G4G*	1,43 (1,14-1,79)	3,110/ 0,002	1,80 (1,19-2,70)	2,818/ 0,005
Ожирение	35,41 (7,24-173,22)	4,404/ <0,001	37,56 (7,48-188,63)	4,404/ <0,001
Остеохондроз	2,50 (1,14-5,52)	2,277/ 0,023	2,61 (1,13-6,07)	2,237/ 0,025
Вегетососудистая дистония	16,07 (10,99-23,49)	14,329/ <0,001	29,99 (17,99-49,99)	13,051/ <0,001

Примечание: z – z-статистика. В скобках – 95% доверительный интервал.

Расчет относительного риска (ОР) показал, что у подростков ВТР частота генетических полиморфизмов была статистически значимо выше, чем у подростков группы сравнения. Так, ОР полиморфного варианта 677 *TT* гена *MTHFR* составил 7,02 [95% ДИ: 5,13-9,60 (z=12,177; p<0,001)]; частота полиморфизма 2756 *GA* гена *MTR* у подростков высокого тромбогенного риска была в 2 раза выше, чем у подростков группы сравнения [ОР=2,06; 95% ДИ: 1,24-3,42; (z=2,809; *p*=0,005)].

В результате расчета ОШ получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что носительство изученных генетических полиморфных вариантов генов ассоциировано с высокой вероятностью развития тромбозов у подростков ВТР по отношению к подросткам группы сравнения. Так, ОШ полиморфизма 677 *TT* гена *MTHFR* составило 11,58; 95% ДИ: 7,33-18,29 (z=10,506; $p<0,001$). Следовательно, вероятность развития тромбоза у подростков ВТР при носительстве гомозиготного варианта гена *MTHFR* в 11,58 раза выше, чем у подростков группы сравнения ($p<0,001$).

Представленные выше данные были использованы при разработке прогностической таблицы для формирования группы высокого тромбогенного риска (таблица 86).

Таблица 86

Прогностическая таблица для отбора подростков Алтайского края в группу высокого тромбогенного риска

№ п/п	Прогностический признак	Градация признака	Прогностический коэффициент (баллы)
1.	*MTHFR*: 677 *TT*	Есть Нет	+8 -2
2.	*FII:* 20210 *GA*	Есть Нет	+11 -1
3.	Ген-генные ассоциации:		
	3	Есть Нет	+4 -4
	6	Есть Нет	+8 -8
	7	Есть Нет	+16 -16
4.	*FGB*: (-455) *AA*	Есть Нет	+6 -1
5.	*MTR*: 2756 *AG*	Есть Нет	+4 -2
6.	*GPIIIa*: 1565 *TC*	Есть Нет	+3 -1
7.	*PAI-1*: (-675) *4G/4G*	Есть Нет	+2 -1
8.	Ожирение	Есть Нет	+4 0
9.	Ювенильный остеохондроз	Есть Нет	+4 0

10.	Вегетососудистая дистония	Есть Нет	+1 -1

Алгоритм формирования группы высокого тромбогенного риска

1. Абсолютным критерием отнесения подростка в группу высокого тромбогенного риска является наличие полиморфного варианта гена фактора V – R506Q (Leiden).

2. При наличии других полиморфизмов и генотипов по таблице производим алгебраический подсчет прогностических коэффициентов до достижения суммы баллов ≥ +13 (порог принятия решения, при котором вероятность ошибки не превышает 5%).

3. Если итоговое значение прогностических коэффициентов достигает суммы +12 баллов, решение о включении подростка в группу высокого тромбогенного риска принимает педиатр, учитывая личный и семейный тромботический анамнез, наличие лабораторных маркеров тромботической готовности и т.д.

Клиническая апробация прогностической таблицы

Проверка таблицы показала следующие результаты:

а) среди 1204 подростков группы сравнения выявлено 4 (3,32%) подростка с суммой прогностических коэффициентов +13 баллов и 1 – с суммой +12 баллов;

б) из 102 подростков, предварительно включенных в группу высокого тромбогенного риска, при использовании прогностических коэффициентов - у 40 (39,22%) сумма баллов составила менее +12, что позволило отнести их в группу низкого риска.

в) тестирование с включением ПК ген-генных ассоциаций выявило еще 17 подростков с высоким тромбогенным риском.

В результате клинической апробации таблицы, в группу высокого тромбогенного риска вошли 79 подростков, или 6,4% от общего числа обследованных.

Отобранные дети, подлежат включению в региональный регистр, последующему обследованию и проведению персонифицированных мероприятий

первичной тромбопрофилактики. С этой целью нами планируется привлечь Центры здоровья для детей в городах Алтайского края.

Величины чувствительности, специфичности, прогностической значимости признаков для прогнозирования и отбора подростков в группу высокого тромбогенного риска отражены в таблице 87.

Таблица 87

Величины чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностической значимости положительного результата (+PV) прогностических признаков для отбора подростков в группу высокого тромбогенного риска (в %)

Прогностический признак	**Se**	**Sp**	**+PV**
MTHFR: 677 *TT*	43,14 (33,37-53,32)	93,85 (92,35-95,14)	37,29 (28,56-46,67)
FII: 20210 *GA*	22,55 (14,87-31,89)	99,00 (98,27-99,48)	65,71 (47,79-80,85)
Ген-генные ассоциации:			
3	35,44 (25,00-47,01)	87,69 (85,72-89,48)	15,64 (10,65-21,81)
6	11,39 (5,36-20,53)	98,78 (97,99-99,31)	37,50 (18,84-59,40)
7	8,86 (3,65-17,42)	99,92 (99,54-99,99)	87,50 (47,38-97,93)
MTR: 2756 *AG*	43,48 (23,22-65,49)	78,93 (74,45-82,95)	11,24 (5,53-19,70)
GPIIIa: 1565 *TC*	35,71 (18,67-55,93)	81,31 (77,20-84,96)	11,49 (5,66-20,13)
PAI-1: (-675) *4G4G*	46,08 (36,16-56,23)	67,77 (65,05-70,41)	10,80 (8,05-14,11)
FGB: (-455) *AA*	11,11 (1,70-34,75)	94,37 (90,36-97,05)	14,29 (2,20-42,84)
Ожирение	5,88 (2,20-12,37)	99,83 (99,40-99,98)	75,00 (35,05-96,07)
Остеохондроз	6,86 (2,82-13,64)	97,26 (96,17-98,11)	17,50 (7,37-32,79)
Вегетососудистая дистония	48,06 (38,04-58,16)	97,01 (95,88-97,90)	57,65 (46,45-68,30)
Среднее	29,21	89,92	33,44

Примечание: в скобках – 95% доверительный интервал.

Как видно из табл. 86, наиболее чувствительными признаками для включения подростков в группу ВТР, при исследовании генетических полиморфизмов, выявлены: генотип 677 *TT* гена *MTHFR* (Se=43,14%; 95% ДИ: 33,37 – 53,32); генотип (-675) *4G4G* гена *PAI-1* (Se=46,08%; 95% ДИ: 36,16-56,23), гетерозиготный вариант 2756 *AG* гена *MTR* (Se=43,48%; 95% ДИ: 23,22-65,49). Среди исследованных клинических признаков наибольшая чувствительность определена для вегетососудистой дистонии (Se=48,06%). Показатель специфичности колебался от 67,77%; 95% ДИ: 65,05-70,41 для Hmzg генотипа (-675) *4G4G* гена *PAI-1* до 99,92%; 95% ДИ: 99,54-99,99 для ассоциации 7 ген-генных взаимодействий. Наиболее специфичными признаками явились: ассоциации полиморфизмов, особенно наличие 7 ген-генных взаимодействий (Sp=99,92%), гетерозиготный полиморфный вариант 20210 *GA* гена *FII* (Sp=99,0%) из соматической патологии – ожирение (Sp=99,83%), ювенильный остеохондроз (Sp=97,26%).

Значительные расхождения величин чувствительности и специфичности отмечают и другие авторы [25, 119].

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований научно обосновано и статистически доказано наличие в популяции подростков с высоким тромбогенным риском. Полученные нами данные позволили сформулировать методологию формирования групп высокого тромбогенного риска, разработать прогностические критерии, оформить их в виде прогностической таблицы для отбора подростков в группу высокого тромбогенного риска. Таблица характеризуется высокой величиной специфичности, средними величинами чувствительности и прогностической значимости положительного результата, при работе с которой может быть допущено не более 5% ошибочных решений.

6.2. Клинические примеры

В качестве иллюстраций к изложенному выше материалу приводим несколько характерных клинических примеров расчета прогностического коэффициента и отбора детей в группу высокого тромбогенного риска.

Пример 1. *Пациентка П.К.,* 16 лет, жительница Барнаула, которая прошла медико-генетическое и консультативно-клиническое обследование у подростков в рамках протокола ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [Момот А.П. и др.]. Исследование протромботических аллельных полиморфизмов в пробах ДНК из буккального соскоба осуществлялось в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск, руководитель группы фармакогеномики, к.б.н. М.Л. Филипенко). Наряду с генетическим обследованием, были выполнены клинический осмотр и анкетирование (по установленной в проекте регистра форме).

Из временных (дополнительных) факторов риска по результатам анкетирования выявлены: атопическая бронхиальная астма, легкой степени тяжести, период ремиссии; синдром внутричерепной гипертензии, венозная центральная дисфункция; синдром вегетативной дистонии, ваготонический тип; признаки мезенхимальной дисплазии: гипермобильность суставов, нарушение осанки. Группа здоровья III. По данным личного анамнеза установлены носовые кровотечения в ночное время в течение последних пяти лет, кровоточивость десен. Семейный тромботический анамнез-тромбофлебит у бабушки по линии матери.

Результаты молекулярно-генетического исследования Пациентки П.К.

Результаты генетического тестирования

Ген	Полиморфизм	Генотип (результат)	Справочная информация	ПК (баллы)
Свертывающая система крови				
F II	Коагуляционного фактора II (G20210 G > A)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	-
F V	Коагуляционного фактора V 1691G > A (Ag506Gln)	*G/A*	Гетерозигота	**Абсолютный критерий включения в группу ВТР**
FVII	Фактора VII свертывания крови 10976 G>A (Arg353Gln)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	-
FXIII	Фактор XIII свертывания крови (226 G>A)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	-
FGB	Фибриногена (фактора I свертывания крови), (-455 G>A)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	-
PAI 1	Ингибитора активатора плазминогена I типа (-675 5G > 4G)	*4G/4G*	Гомозигота, редкий аллель	
GPIIIA	Гена тромбоцитарного рецептора фибриногена – ITGB3-b интегрин (1565 T>C)	*T/T*	Гомозигота, частый аллель	-
Метаболизм гомоцистеина				
MTHFR	метилентетрафолатредуктазы (677 C > T)	*C/T*	Гетерозигота	
MTHFR	метилентетрафолатредуктазы (1298 A> C)	*A/A*	Гомозигота, частый аллель	-
MTR	B12 –зависимой метионин-синтазы (2756 A> G)	*A/A*	Гомозигота, частый аллель	-
MTRR	Метионин синтазы редуктазы (66 A> G)	*G/G*	Гомозигота, редкий аллель	

По результатам молекулярно-генетического исследования девочка является носителем 4 генетических полиморфизмов: гетерозиготный генотип 1691 *GA* гена *FV*, гомозиготный генотип (-675) *4G/4G* гена *PAI-1*, гетерозиготный генотип 677 *CT* гена *MTHFR,* гомозиготный генотип 66 *AG* гена *MTRR.*

По разработанной нами методологии определено, что фактор *V Лейден* является абсолютным критерием включения подростков в группу высокого

тромбогенного риска и прогностический коэффициент у данной пациентки рассчитывать не нужно.

Девочка включена в группу высокого тромбогенного риска. Учитывая высокий риск развития сосудистых событий, подростку проведены исследования системы гемостаза и уровня гомоцистеина.

По результатам лабораторного обследования – дизагрегационная тромбоцитопатия, обусловленная приемом противовоспалительных средств, умеренная тромбоцитопения, гипергомоцистеинемия – 18,1 мкмоль/л.

Рекомендовано: Соблюдение диеты. Ограничить занятия игровыми видами спорта, группа по физкультуре – специальная. Первичная тромбопрофилактика: прием препарата «Ангиовит» длительно, под контролем уровня гомоцистеина. Контроль уровня других маркеров тромботической готовности (растворимого фибрина, D-димеров, агрегационной функции тромбоцитов) – раз в 6 месяцев. Консультация узких специалистов (с учетом выявленной патологии: педиатра, невролога, пульмонолога) – два раза в год.

Пример 2: *Пациент В.С.,* - 16 лет, житель г. Барнаула, который прошел медико-генетическое и консультативно-клиническое обследование у подростков в рамках протокола ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [Момот А.П. и др.]. Исследование протромботических аллельных полиморфизмов в пробах ДНК из буккального соскоба осуществлялось в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск, руководитель группы фармакогеномики, к.б.н. М.Л. Филипенко). Наряду с генетическим обследованием, были выполнены клинический осмотр и анкетирование (по установленной в проекте регистра форме).

Из временных (дополнительных) факторов риска по результатам анкетирования выявлены: синдром вегетативной дистонии, смешанный тип;

признаки мезенхимальной дисплазии: сколиоз I степени; миопия I степени. Группа здоровья II. Из семейного тромботического анамнеза выявлено: по материнской линии у дедушки – инфаркт миокарда; по линии отца – у бабушки флеботромбоз.

Результаты молекулярно-генетического исследования Пациента В.С.

Результаты генетического тестирования				
Ген	Полиморфизм	Генотип (результат)	Справочная информация	ПК (баллы)
Свертывающая система крови				
F II	Коагуляционного фактора II (G20210 G > A)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	–
F V	Коагуляционного фактора V 1691G > A (Ag506Gln)	*G/ G*	Гомозигота, частый аллель	–
FVII	Фактора VII свертывания крови 10976 G>A (Arg353Gln)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	–
FXIII	Фактор XIII свертывания крови (226 G>A)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	–
FGB	Фибриногена (фактора I свертывания крови), (-455 G>A)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	–
PAI 1	Ингибитора активатора плазминогена I типа (-675 5G > 4G)	*4G/4G*	Гомозигота, редкий аллель	+2
GPIIIA	Гена тромбоцитарного рецептора фибриногена – ITGB3-b интегрин (1565 T>C)	*T/C*	Гомозигота, частый аллель	+3
Метаболизм гомоцистеина				
MTHFR	метилентетрафолатредуктазы (677 C > T)	*T/T*	Гомозигота, редкий аллель	+8
MTHFR	метилентетрафолатредуктазы (1298 A> C)	*A/A*	Гомозигота, частый аллель	–
MTR	B12 –зависимой метионин-синтазы (2756 A> G)	*A/G*	Гетерозигота	+4
MTRR	Метионин синтазы редуктазы (66 A> G)	*A/G*	Гетерозигота	–
Всего:				**17 баллов**

По результатам молекулярно-генетического исследования у мальчика-подростка выявлено 5 генетических полиморфизмов: гомозиготный генотип (-

675) *4G/4G* гена *PAI-1*, гетерозиготный генотип 1565 *TC* гена *GPIIIA,* гомозиготный генотип 677 *CT* гена *MTHFR,* гетерозиготный генотип 2756 *AG* гена *MTR,* гетерозиготный генотип 66 *AG* гена *MTRR.*

По разработанной нами методологии производим алгебраический подсчет суммы баллов, выявленных полиморфных вариантов генов и в итоге получаем сумму 17 баллов, что дает основание включить ребенка в группу высокого тромбогенного риска, провести исследования системы гемостаза и уровня гомоцистеина.

По результатам лабораторного обследования – существенных изменений в системе гемостаза выявлено не было, концентрация гомоцистеина составила – 17,9 мкмоль/л (гипергомоцистеинемия).

Рекомендовано: Соблюдение диеты. Ограничить занятия игровыми видами спорта, группа по физкультуре – подготовительная. Первичная тромбопрофилактика: прием препарата «Ангиовит» длительно, под контролем уровня гомоцистеина. Контроль уровня других маркеров тромботической готовности (растворимого фибрина, D-димеров, агрегационной функции тромбоцитов) – раз в 6 месяцев. Консультация узких специалистов (с учетом выявленной патологии: педиатра, невролога, ортопеда) – два раза в год.

Пример 3: *Пациентка А.З.,* - 16 лет, жительница г. Барнаула, которая прошла медико-генетическое и консультативно-клиническое обследование у подростков в рамках протокола ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [Момот А.П. и др.]. Исследование протромботических аллельных полиморфизмов в пробах ДНК из буккального соскоба осуществлялось в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск, руководитель группы фармакогеномики, к.б.н. М.Л. Филипенко). Наряду с генетическим

обследованием, были выполнены клинический осмотр и анкетирование (по установленной в проекте регистра форме).

Из временных (дополнительных) факторов риска по результатам анкетирования выявлены: ожирение I степени; синдром вегетативной дисфункции, ваготонический тип; венозная центральная дисфункция; признаки мезенхимальной дисплазии: сколиоз I степени; миопия I степени. Группа здоровья III. Из семейного тромботического анамнеза выявлено: по материнской линии у бабушки – тромбофлебит.

Результаты молекулярно-генетического исследования Пациентки А.З.

Результаты генетического тестирования				
Ген	Полиморфизм	Генотип (результат)	Справочная информация	ПК (баллы)
Свертывающая система крови				
F II	Коагуляционного фактора II (G20210 G > A)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	–
F V	Коагуляционного фактора V 1691G > A (Ag506Gln)	*G/ G*	Гомозигота, частый аллель	–
FVII	Фактора VII свертывания крови 10976 G>A (Arg353Gln)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	–
FXIII	Фактор XIII свертывания крови (226 G>A)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	–
FGB	Фибриногена (фактора I свертывания крови), (-455 G>A)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	–
PAI 1	Ингибитора активатора плазминогена I типа (-675 5G > 4G)	*4G/4G*	Гомозигота, редкий аллель	+2
GPIIIA	Гена тромбоцитарного рецептора фибриногена – ITGB3-b интегрин (1565 T>C)	*T/T*	Гомозигота, частый аллель	–
Метаболизм гомоцистеина				
MTHFR	метилентетрафолатредуктазы (677 C > T)	*T/T*	Гомозигота, редкий аллель	+8
MTHFR	метилентетрафолатредуктазы (1298 A> C)	*A/A*	Гомозигота, частый аллель	–
MTR	B12 –зависимой метионин-синтазы (2756 A> G)	*G/G*	Гомозигота, частый	–

			аллель	
MTRR	Метионин синтазы редуктазы (66 A> G)	*G/G*	Гомозигота, частый аллель	_
Всего				**10 баллов**
Временные факторы риска				
Ожирение				**+ 4**
ВСД				**+ 1**
Итого:				**15 баллов**

По результатам молекулярно-генетического исследования пациентка является носителем 2 генетических полиморфизмов: гомозиготного генотипа (-675) *4G/4G* гена *PAI-1*, гомозиготного генотипа 677 *CT* гена *MTHFR.*

По разработанной нами методологии производим алгебраический подсчет суммы баллов, выявленных полиморфных вариантов генов и получаем сумму 10 баллов. Однако, учитывая наличие дополнительных факторов риска (включенных в прогностическую таблицу), проводим дальнейший расчет, и в итоге имеем сумму - 15 баллов, что дает основание включить ребенка в группу высокого тромбогенного риска, провести исследования системы гемостаза и уровня гомоцистеина.

По результатам лабораторного обследования – снижение содержания плазминогена, концентрация гомоцистеина составила – 14, мкмоль/л (гипергомоцистеинемия).

Рекомендовано: Соблюдение диеты. Ограничить занятия игровыми видами спорта, группа по физкультуре – подготовительная. Первичная тромбопрофилактика: прием препарата «Ангиовит» длительно, под контролем уровня гомоцистеина. Контроль уровня других маркеров тромботической готовности (растворимого фибрина, D-димеров, агрегационной функции тромбоцитов) – раз в 6 месяцев. Консультация узких специалистов (с учетом выявленной патологии: педиатра, невролога, ортопеда) – два раза в год.

6.2. Характеристика группы высокого тромбогенного риска и группы сравнения

В результате применения разработанной методологии формирования группы высокого тромбогенного риска была сформирована группа, в которую вошли 79 подростков, или 6,4% от общего числа обследованных.

Следующим этапом нашей работы явилось более углубленное изучение сформированной группы высокого тромбогенного риска и применения уже разработанной методологии относительно данной группы в сопоставлении с группой сравнения.

В ходе исследования в группе высокого тромбогенного риска и группе сравнения были рассчитаны частоты аллелей, изученных полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и фолатного метаболизма (табл. 88).

Таблица 88

Распределение частот аллелей генов факторов свертывания крови у подростков группы высокого тромбогенного риска (ГВТР) и группы сравнения (ГС)

Ген	Аллель	ГВТР		ГС		Up	*p*
		Абс.	%	Абс.	%		
FII	20210 *G*	135	85,4	2442	99,5	5,539	<0,001
	20210 *A*	23	14,6	12	0,5	5,531	<0,001
FV	1691 *G*	116	73,4	2454	100,0	9,339	<0,001
	1691 *A*	42	26,6	0	0	9,339	<0,001
FVII	10976 *G*	54	93,1	447	89,0	1,155	0,25
	10976 *A*	4	6,9	55	11,0	1,116	0,25
FXIII	226 *G*	48	68,6	608	77,0	1,072	0,29
	226 *A*	22	31,4	182	23,0	1,077	0,28
FGB	(-455) *G*	32	69,6	341	78,9	0,969	0,34
	(-455) *A*	14	30,4	91	21,1	0,969	0,34
GpIIIa	1565 *T*	49	74,2	745	90,0	2,333	0,019
	1565 *C*	17	25,8	83	10,0	2,333	0,019
PAI-1	(-675) *5G*	60	38,0	1080	44,0	1,060	0,29
	(-675) *4G*	98	62,0	1374	56,0	1,051	0,29

Примечание. Статистика: метод φ - угловое преобразование Фишера. Up – аргумент нормального распределения.

Как видно из табл. 88, частота аллеля *A* 20210 гена *FII* (p<0,001) и аллеля *A* 1691 гена *FV* (p<0,001) статистически значимо выше определялась в группе ВТР.

Напротив, частота аллеля *G 20210* гена *FII* (p<0,001) и аллеля *G* 1691 гена *FV* с большей частотой выявлена в группе сравнения (p<0,001).

Вместе с тем, доля аллеля *C* 1565 гена *GPIIIa* достоверно чаще выявлялась в группе ВТР (p=0,019), а доля аллеля *T* 1565 гена *GPIIIa* (p=0,019) достигала уровня статистической значимости в группе сравнения. По остальным частотам аллелей в исследованных полиморфных вариантах генов факторов свертывания крови статистически значимых различий не наблюдалось.

Сравнение распределения частот аллелей фолатного метаболизма в группе ВТР и ГС представлено в таблице 89.

Таблица 89

Распределение частот аллелей генов фолатного метаболизма у подростков группы высокого тромбогенного риска (ГВТР) и группы сравнения (ГС)

Ген	Аллель	ГВТР		ГС		Up	*p*
		Абс.	%	Абс.	%		
MTHFR	677 *C*	91	57,6	1756	71,6	2,541	0,011
	677 *T*	67	42,4	698	28,4	2,533	0,011
	1298 *A*	44	75,9	578	70,2	0,666	0,51
	1298 *C*	14	24,1	246	29,8	0,682	0,51
MTRR	2756 *A*	43	71,7	597	79,6	1,002	0,31
	2756 *G*	17	28,3	153	20,4	1,007	0,32
MTR	66 *A*	25	39,1	348	43,4	0,474	0,64
	66 *G*	39	60,9	454	56,6	0,479	0,64

Примечание. Статистика: метод φ - угловое преобразование Фишера, Up – аргумент нормального распределения.

Из таблицы 89 следует, что в группе ВТР достоверно чаще выявлялся аллель *T* 677 гена *MTHFR* (p=0,011), вместе с тем, аллель *C* 677 гена *MTHFR* (p=0,011) с большей частотой регистрировался в ГС. Распределение частот остальных полиморфных вариантов генов фолатного цикла в группе ВТР и ГС статистически значимых различий не имеет (p>0,05).

Следовательно, можно констатировать, что минорные аллели генов факторов свертывания крови (аллель *A 20210* гена *FII,* аллель *A* 1691 гена *FV,* аллель *C* 1565 гена *GPIIIa)* и генов фолатного метаболизма (аллель *T* 677 гена *MTHFR)* с достоверно значимой разницей (p<0,001) регистрировались в группе

высокого тромбогенного риска, соответственно, мажорные аллели преобладали у подростков группы сравнения.

В дальнейшем, нами было проведено попарное сравнение распределения частот генотипов генов факторов свертывания крови между двумя группами подростков. Результаты исследования представлены в таблице 90.

Таблица 90

Распределение частот генотипов генов факторов свертывания крови у подростков группы высокого тромбогенного риска и группы сравнения

Локус	**Генотип**	**Группа ВТР**		**Группа сравнения**		*p*
		Абс. кол-во	%	Абс. кол-во	%	
FII G20210A	GG	(n=79)		(n=1227)		
		56	70,9	1215	99,0	< 0,001
	GA	23	29,1	12	0,98	< 0,001
	AA	0	0	0	0	
FV G1691A	GG	(n=79)		(n=1227)		
		37	46,8	1227	100	< 0,001
	GA	42	53,2	0	0	< 0,001
	AA	0	0	0	0	
FVII G10976A		(n=29)		(n=251)		
	GG	25	86,2	204	81,3	0,620
	GA	4	13,8	39	15,5	1,000
	AA	0	0	8	3,2	0,608
FXIII G226A		(n=35)		(n=395)		
	GG	15	42,9	239	60,5	0,049
	GA	18	51,4	130	32,9	0,040
	AA	2	5,7	26	6,6	1,000
FGB G(-455)A		(n=23)		(n=216)		
	GG	13	56,5	136	63,0	0,652
	GA	6	26,1	69	31,9	0,643
	AA	4	17,4	11	5,1	0,044
GpIIIa T1565C		(n=33)		(n=414)		
	TT	16	48,5	336	81,2	< 0,001
	TC	17	51,5	73	17,6	< 0,001
	CC	0	0	5	1,2	1,000
PAI-1 4G (-675)5G		(n=79)		(n=1227)		
	5G/5G	9	11,4	260	21,2	0,043
	4G/5G	42	53,2	560	45,6	0,202
	4G/4G	28	35,4	407	33,2	0,022

Примечание: Статистика: точный критерий Фишера; ГВТР – группа высокого тромбогенного риска; ГС – группа сравнения.

Из таблицы 90 следует, что у подростков группы высокого тромбогенного риска статистически значимо преобладали частоты генотипов 6 генов факторов свертывания крови. Носительство Htzg генотипа 20210 *GA* гена *FII* с большей частотой (29,1%) определялось в группе высокого тромбогенного риска и лишь у 1,0% выявлено в группе сравнения (p<0,001), и наоборот, Norm генотип 20210 *GG* гена *FII* выявлен у 99,0% школьников группы сравнения (p<0,001). Полиморфный вариант Htzg генотипа 1691 *GA* гена *FV* зарегистрирован у 53,2% подростков группы высокого тромбогенного риска, тогда как в группе сравнения данный генотип вообще не определялся (p<0,001). Следует отметить, что Htzg генотип 226 *GA* (51,4%, p=0,040) гена *FXIII* с большей частотой регистрировался в группе ВТР, напротив, генотип 226 *GG (*32,9%, p=0,049) гена *FXIII* чаще встречался в группе сравнения. В то же время, носительство Hmzg варианта (-455) *AA* гена *FGB,* статистически выше (p=0,044) встречалось у подростков группы высокого тромбогенного риска. Распределение генотипа 1565 *TT* гена *GPIIIa* у детей группы сравнения (81,2%) достигало уровня статистической значимости (p<0,001). Однако, частота генотипа 1565 *TC* (51,5%, p<0,001) гена *GPIIIa* достоверно чаще регистрировалась в группе ВТР. Встречаемость полиморфного варианта Hmzg генотипа (-675) *4G4G* гена *PAI-1* определена у 35,4% школьников группы ВТР, разница статистически значима (p=0,022).

Результаты использования точного критерия Фишера для попарного сравнения частот генотипов генов фолатного метаболизма демонстрирует табл. 91, из которой следует, что у подростков группы ВТР статистически значимое преобладание частот установлено для генотипов 2 генов фолатного цикла. Так, частота генотипа 677 *TT* гена *MTHFR* у подростков ВТР (22,8%) была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (8,1%, p<0,001). Полиморфный вариант Htzg генотипа 2756 *AG* (56,7%, p<0,001) гена *MTR* достоверно чаще определялся в группе высокого тромбогенного риска.

Таблица 91

Распределение частот генотипов генов фолатного метаболизма у подростков группы высокого тромбогенного риска и группы сравнения

Локус	Генотип	Группа ВТР		Группа сравнения		*p*
		Абс. кол-во	%	Абс. кол-во	%	
MTHFR *C677T*	CC	(n=79)		(n=1227)		
		30	38,0	629	51,3	0,027
	CT	31	39,2	498	40,6	0,906
	TT	18	22,8	100	8,1	< 0,001
MTHFR *A1298C*	AA	(n=29)		(n=412)		
		18	62,1	206	50	0,251
	AC	8	27,6	166	40,3	0,238
	CC	3	10,3	40	9,7	1,000
MTR *A2756G*		(n=30)		(n=375)		
	AA	13	43,3	261	69,6	0,044
	AG	17	56,7	75	20,0	< 0,001
	GG	0	0	39	10,4	0,098
MTRR *A66G*		(n=32)		(n=401)		
	AA	7	21,9	114	28,4	0,541
	AG	11	34,4	120	30,0	0,689
	GG	14	43,7	167	41,6	0,854

Примечание: Статистика: точный критерий Фишера; ГВТР – группа высокого тромбогенного риска; ГС – группа сравнения.

Таким образом, в результате проведенного попарного сравнения частот генотипов сформированной группы высокого тромбогенного риска с группой сравнения было выявлено статистически значимое (p<0,001) преобладание 6 генотипов генов факторов свертывания крови и 2 генотипов (p< или = 0,01) генов фолатного метаболизма в группе ВТР.

Особый интерес представляло изучение количества гетерозиготных (Htzg) и гомозиготных (Hmzg) генотипов генов факторов свертывания крови в группе ВТР и ГС. Исследование позволило констатировать (табл. 92), что у подростков группы высокого тромбогенного риска статистически значимо чаще выявлялся Htzg генотип 20210 *GA* гена *FII* (5,4%, p<0,001), Htzg генотип 1691 *GA* гена *FV* у 13,3% детей только группы ВТР, а так же частоты Htzg и Hmzg генотипов 1565 *TC, CC* гена *GPIIIa* (6,7%, p=0,066), напротив, в группе сравнения с достоверно значимой разницей зафиксированы частоты Htzg и Hmzg генотипов (-675) *4G5G, 4G4G* гена *PAI-1* (24,9% p<0,001).

Таблица 92

Частоты Htzg и Hmzg генотипов генов факторов свертывания крови у подростков группы ВТР и ГС

Мутация (полиморфизм)	Группы подростков, n (%)		Up	*p*
	ВТР	ГС		
*G*20210*A FII:* Htzg (*GA*)	39 (5,4)	40 (0,8)	7,326	<0,001
*G*1691*A FV*: Htzg (*GA*)	97 (13,3)	0	-	-
*G*10976*A FVII*: Htzg (*GA*) / Hmzg (*AA*)	17 (2,3)	160 (3,1)	1,263	0,21
*G*226*A FXIII*: Htzg (*GA*) / Hmzg (*AA*)	67 (9,2)	489 (9,4)	0,177	0,86
G(-455)*A FGB*: Htzg (*GA*) / Hmzg (*AA*)	32 (4,4)	255 (4,9)	0,581	0,56
*T*1565*C GpIIIa*: Htzg (*TC*) / Hmzg (*CC*)	49 (6,7)	260 (5,0)	1,844	0,066
4G(-675)*5G PAI-1*: Htzg (*4G5G*)/Hmzg (*4G4G*)	139 (19,1)	1290 (24,9)	3,537	<0,001

Примечание: Статистика: точный критерий Фишера; ГВТР – группа высокого тромбогенного риска; ГС – группа сравнения.

Распределение гетерозиготных и гомозиготных генотипов фолатного метаболизма в сравниваемых группах представлено в таблице 93. Из которой следует, что Htzg и Hmzg генотипы гена *C*677*T MTHFR,* гена *A*1298*C MTHFR* и гена *A*66*G MTRR* с большей частотой *(p*<0,001) регистрировались у подростков группы сравнения.

Таблица 93

Частоты Htzg и Hmzg генотипов генов фолатного метаболизма у подростков группы ВТР и ГС

Мутация (полиморфизм)	Группы подростков, n (%)		Up	*p*
	ВТР	ГС		
*C*677*T MTHFR*: Htzg (*CT*) / Hmzg (*TT*)	111 (15,2)	956 (18,5)	2,223	0,026
*A*1298*C MTHFR*: Htzg (*AC*) / Hmzg (*CC*)	46 (6,3)	555 (10,7)	4,017	<0,001
*A*2756*G MTR*: Htzg (*AG*) / Hmzg (*GG*)	59 (8,1)	354 (6,8)	1,238	0,22
*A*66*G MTRR*: Htzg (*AG*) / Hmzg (*GG*)	72 (9,9)	817 (15,8)	4,497	<0,001

Примечание: Статистика: точный критерий Фишера; ГВТР – группа высокого тромбогенного риска; ГС – группа сравнения.

Выявлено, что полиморфные варианты Hmzg генотипов генов факторов свертывания крови с большей частотой встречались в группе ВТР, в отличие от

ГС, следовательно, можно предположить, что риск сосудистых событий в этой группе будет выше. Это подтверждено результатами исследования частоты встречаемости гетерозиготных генотипов в группе ВТР и ГС, которые демонстрируют таблицы 94, 95.

Следует отметить, что у подростков группы ВТР с большей частотой выявлялся гетерозиготный генотип 226 *GA* (8,3%, $p<0,001$) гена *FII,* вместе с тем, только в этой группе регистрировался гетерозиготный генотип 1691 *GA* гена *FV* у 13,3% школьников (табл.94). В группе сравнения преобладали со статистической значимой разницей частоты гетерозиготного генотипа (-455) *GA* гена *FGB* (6,0%, $p=0,016$) и Htzg генотипа (-675) *4G5G* гена *PAI-1* (20,2% $p<0,001$).

Таблица 94

Частоты гетерозиготных генотипов генов факторов свертывания крови у подростков группы ВТР и ГС

Мутация (полиморфизм)	Группы подростков, n (%)		Up	*p*
	ВТР	ГС		
*G*20210*A FII*: Htzg (*GA*)	39 (8,3)	40 (0,8)	7,634	<0,001
*G*1691*A FV*: Htzg (*GA*)	97 (13,3)	0	-	-
*G*10976*A FVII*: Htzg (*GA*)	17 (2,9)	135 (3,7)	1,01	0,31
*G*226*A FXIII*: Htzg (*GA*)	60 (10,6)	415 (11,3)	0,51	0,61
G(-455)*A FGB*: Htzg (*GA*)	21 (3,7)	220 (6,0)	2,393	0,016
*T*1565*C GpIIIa*: Htzg (*TC*)	49 (8,6)	247 (6,7)	1,573	0,102
4G(-675)*5G PAI-1*: Htzg (*4G5G*)	82 (14,5)	740 (20,2)	3,346	<0,001

Примечание: Статистика: точный критерий Фишера; ГВТР – группа высокого тромбогенного риска; ГС – группа сравнения.

Встречаемость гетерозиготных генотипов генов фолатного метаболизма в группе ВТР и ГС отражена в таблице 95. Можно сделать вывод, что гетерозиготные генотипы генов *C*677*T MTHFR, A*1298*C MTHFR* и гена *A*66*G MTRR* с достоверной разницей ($p<0,001$) преобладали у подростков группы сравнения. Исключением явилось распределение гетерозиготного генотипа 2756

AG гена *MTR*, который с большей частотой регистрировался в группе ВТР (*p*=0,002).

Таблица 95

Частоты гетерозиготных генотипов генов фолатного метаболизма у подростков группы ВТР и ГС

Мутация (полиморфизм)	Группы подростков, n (%)		Up	*p*
	ВТР	ГС		
*C*677*T MTHFR*: Htzg (*CT*)	70 (12,3)	812 (22,1)	5,806	<0,001
*A*1298*C MTHFR*: Htzg (*AC*)	36 (6,3)	450 (12,3)	4,654	<0,001
*A*2756*G MTR*: Htzg (*AG*)	59 (10,4)	212 (6,6)	3,036	0,002
*A*66*G MTRR*: Htzg (*AG*)	37 (6,5)	370 (10,7)	3,312	0,001

Примечание: Статистика: точный критерий Фишера; ГВТР – группа высокого тромбогенного риска; ГС – группа сравнения.

Следующим этапом нашего исследования явилась проверка распределения частот аллелей и генотипов, в изученных генах факторов свертывания крови, группы высокого тромбогенного риска на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Был проведен расчет ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности, а так же расчет индекса гетерозиготности. Обнаружено, что в группе ВТР распределение частот пяти генотипов генов факторов свертывания крови, соответствовало соотношению Харди-Вайнберга (табл. 95), вместе с тем, частота генотипа *G*1691*A* гена *FV* (χ^2=10,356; *p*=0,001) имела отклонение от равновесия, и это выявлено не случайно, так как *FV* Лейден, по разработанной нами прогностической таблице, является абсолютным критерием включения подростков в группу высокого тромбогенного риска и поэтому в группе сравнения полиморфный вариант данного гена не регистрируется. В результате фактическое распределение генотипа 1691 *GA* гена *FV* соответствует теоретическому и имеет одинаковый уровень наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности. Так же в группе ВТР фиксировалось отклонение от нормального распределения генотипа *T*1565*C* гена *GPIIIa* (χ^2=3,972; *p*=0,046), выявлено, что фактическое распределение генотипа 1565 *TC* гена *GPIIIa*

достоверно снижено по сравнению с теоретическим (p=0,046) и регистрируется значительный дефицит гетерозигот (D = +53,9%). В группе высокого тромбогенного риска дефицит гетерозигот обнаружен в распределении генотипа *G(-455)A* гена *FGB* (D = +38,3%). В распределении всех других полиморфных вариантах генов факторов свертывания крови обнаружен избыток гетерозигот.

Таблица 96

Распределение генотипов и аллелей генов факторов свертывания крови у подростков группы ВТР

Локус	Генотип	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	Ho±s.e. He±s.e.	D, %
FII *G*20210*A* (n=79)	*GG*	70,9	73,1	2,293 p=0,130	*G*=0,854 *A*=0,146	Ho=0,291±0,05 He=0,249±0,05	-16,9
	GA	29,1	24,9				
	AA	0	2,1				
FV *G*1691*A* (n=79)	*GG*	46,8	46,8	10,356 p=0,001	*G*=0,734 *A*=0,266	Ho=0,532±0,06 He=0,532±0,06	0
	GA	53,2	53,2				
	AA	0	0				
FVII *G*10976*A* (n=29)	*GG*	86,2	86,7	0,159 p=0,690	*G*=0,931 *A*=0,069	Ho=0,138±0,06 He=0,128±0,06	-7,8
	GA	13,8	12,8				
	AA	0	0				
FXIII *G*226*A* (n=35)	*GG*	42,9	47,0	1,306 p=0,253	*G*=0,686 *A*=0,314	Ho=0,514±0,08 He=0,431±0,08	-19,2
	GA	51,4	43,1				
	AA	5,7	9,9				
FGB *G*(-455)*A* (n=23)	*GG*	56,5	48,4	3,390 p=0,066	*G*=0,696 *A*=0,304	Ho=0,261±0,09 He=0,423±0,10	+38,3
	GA	26,1	42,3				
	AA	17,4	9,3				
GPIIIa *T*1565*C* (n=33)	*TT*	81,2	55,1	3,972 p=0,046	*T*=0,742 *C*=0,258	Ho=0,176±0,07 He=0,382±0,08	+53,9
	TC	17,6	38,2				
	CC	1,2	6,6				
PAI-1 4G (-675)*5G* (n=79)	*5G/5G*	11,4	14,4	1,306 p=0,253	*5G*=0,380 *4G*=0,620	Ho=0,532±0,06 He=0,471±0,06	-12,9
	4G/5G	53,2	47,1				
	4G/4G	35,4	38,5				

Примечание. N.O. - наблюдаемые частоты генотипов; N.E. - ожидаемые частоты генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; Ho±s.e. и He±s.e. соответственно, наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Распределение частот аллелей и генотипов генов фолатного метаболизма у подростков группы ВТР представлено в таблице 97. Как видно из таблицы, отклонение от равновесия Харди-Вайнберга регистрировалось у полиморфного

варианта гена *MTR A*2756*G* (χ^2=4,689; *p*=0,031), так наблюдаемое распределение гетерозиготного генотипа 2756 *AG* гена *MTR* статистически значимо выше по сравнению с ожидаемым (*p*=0,031), вследствие чего наблюдается значительный избыток гетерозигот (D = -39,6%). По остальным генотипам генов фолатного метаболизма у подростков группы ВТР отклонения от распределения не обнаружены. Интересно, что полиморфные варианты генов *MTHFR C*677*T, MTHFR A*1298*C* и гена *MTRR A*66*G* именно в группе ВТР имеют высокий индекс гетерозиготного дефицита (D колебался от +19,7% до +27,7%) за счет избытка гомозигот, можно предположить высокий риск сосудистых событий у подростков этой группы.

Таблица 97

Распределение генотипов и аллелей генов фолатного метаболизма у подростков группы ВТР

Локус	Генотип	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	Ho±s.e. He±s.e.	D, %
*MTHFR C*677*T* (n=79)	*CC*	38,0	33,3	3,055 *p*=0,081	*C*=0,576 *T*=0,424	Ho=0,392±0,05 He=0,488±0,06	+19,7
	CT	39,2	48,8				
	TT	22,8	18,0				
*MTHFR A*1298*C* (n=29)	*AA*	62,1	57,5	1,766 *p*=0,184	*A*=0,759 *C*=0,241	Ho=0,276±0,08 He=0,366±0,09	+24,6
	AC	27,6	36,6				
	CC	10,3	6,9				
*MTR A*2756*G* (n=30)	*AA*	43,3	51,4	4,689 *p*=0,031	*A*=0,717 *G*=0,283	Ho=0,567±0,09 He=0,406±0,09	-39,6
	AG	56,7	40,6				
	GG	0	8,0				
*MTRR A*66*G* (n=32)	*AA*	21,9	15,3	2,472 *p*=0,116	*A*=0,391 *G*=0,609	Ho=0,344±0,08 He=0,476±0,09	+27,7
	AG	34,4	47,6				
	GG	43,7	37,1				

Примечание. N.O. - наблюдаемая численность генотипов; N.E.- ожидаемая численность генотипов; критерий χ_2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; Ho±s.e. и He±s.e.- соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Распределение генотипов и аллелей генов факторов свертывания крови у подростков группы сравнения отражено в таблице 98. Из таблицы следует, что отклонение от равновесия имели частоты генотипов двух генов факторов свертывания крови: генотипа *G*10976*A* гена *FVII* (χ^2=10,411; *p*=0,001) и генотипа *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1* (χ^2=6,703; *p*=0,001). Для данных генотипов установлено,

что фактическая частота распределения статистически значимо ниже теоретической (p=0,001), в результате чего наблюдается дефицит гетерозигот (D =+20,5%; D=+7,5%, соответственно). Можно отметить, что в группе сравнения не обнаружено Htzg генотипа 1691 *GA* гена *FV* и лишь у 1,0% детей зарегистрирован Htzg генотип 20210 *GA* гена *FII*, следовательно, индекс гетерозиготности равен нулю.

Таблица 98

Распределение генотипов и аллелей генов факторов свертывания крови у подростков группы сравнения

Локус	Генотип	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	Ho±s.e. He±s.e.	D, %
FII *G*20210*A* (n=1227)	*GG*	99,0	99,0	0,029 p=0,863	*G*=0,995 *A*=0,005	Ho=0,01±0,003 He=0,01±0,003	0
	GA	1,0	1,0				
	AA	0	0				
FV *G*1691*A* (n=1227)	*GG*	100,0	100,0	0 p=0,863	*G*=1,000 *A*=0	Ho=0 He=0	0
	GA	0	0				
	AA	0	0				
FVII *G*10976*A* (n=251)	*GG*	81,3	79,3	10,411 p=0,001	*G*=0,890 *A*=0,110	Ho=0,155±0,02 He=0,195±0,03	+20,5
	GA	15,5	19,5				
	AA	3,2	1,2				
FXIII *G*226*A* (n=395)	*GG*	60,5	59,2	2,042 p=0,153	*G*=0,770 *A*=0,230	Ho=0,329±0,02 He=0,355±0,02	+7,3
	GA	32,9	35,5				
	AA	6,6	5,3				
FGB *G*(-455)*A* (n=216)	*GG*	63,0	62,3	0,335 p=0,562	*G*=0,789 *A*=0,211	Ho=0,319±0,03 He=0,333±0,03	+4,2
	GA	31,9	33,3				
	AA	5,1	4,4				
GPIIIa *T*1565*C* (n=414)	*TT*	81,2	81,0	0,209 p=0,647	*T*=0,900 *C*=0,100	Ho=0,176±0,02 He=0,180±0,02	+2,2
	TC	17,6	18,0				
	CC	1,2	1,0				
PAI-1 4G (-675)*5G* (n=1227)	*5G/5G*	21,2	19,4	6,703 p=0,001	*5G*=0,440 *4G*=0,560	Ho=0,456±0,01 He=0,493±0,01	+7,5
	4G/5G	45,6	49,3				
	4G/4G	33,2	31,3				

Примечание. N.O. - наблюдаемые частоты генотипов; N.E. - ожидаемые частоты генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; Ho±s.e. и He±s.e. соответственно, наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Аналогичная ситуация наблюдалась в распределении частоты генотипов и аллей генов фолатного метаболизма у подростков группы сравнения (табл. 99), где отклонение от равновесия выявлено для частот двух генотипов *A*2756*G* гена *MTR* (χ^2=55,347; p=0) и гена *A*66*G* *MTRR* (χ^2=61,259; p=0). Интересно, что

фактическая частота гетерозиготного генотипа 2756 *AG* гена *MTR* и гетерозиготного генотипа 66 *AG* гена *MTRR* достоверно ниже, чем теоретическая (*p*=0), в результате выявляется высокий индекс гетерозиготного дефицита (D =+40,3%; D=+38,9%, соответственно), за счет избытка гомозигот.

Таблица 99

Распределение генотипов и аллелей генов фолатного метаболизма у подростков группы сравнения

Локус	Генотип	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	Ho±s.e. He±s.e.	D, %
*MTHFR C*677*T* (n=1227)	*CC*	51,3	51,2	0,011 *p*=0,918	*C*=0,716 *T*=0,284	Ho=0,406±0,01 He=0,407±0,01	+0,2
	CT	40,6	40,7				
	TT	8,1	8,1				
*MTHFR A*1298*C* (n=412)	*AA*	50,0	49,2	0,595 *p*=0,404	*A*=0,702 *C*=0,298	Ho=0,403±0,02 He=0,419±0,02	+3,8
	AC	40,3	41,9				
	CC	9,7	8,9				
*MTR A*2756*G* (n=375)	*AA*	69,6	63,4	55,347 *p*=0	*A*=0,796 *G*=0,204	Ho=0,200±0,02 He=0,335±0,02	+40,3
	AG	20,0	33,5				
	GG	10,4	4,2				
*MTRR A*66*G* (n=401)	*AA*	28,4	18,8	61,259 *p*=0	*A*=0,434 *G*=0,566	Ho=0,300±0,04 He=0,491±0,04	+38,9
	AG	30,0	49,1				
	GG	41,6	32,1				

Примечание. N.O. - наблюдаемая численность генотипов; N.E.- ожидаемая численность генотипов; критерий χ_2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; Ho±s.e. и He±s.e.- соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Наличие компаундов полиморфных вариантов генов у подростков группы высокого тромбогенного риска и группы сравнения демонстрирует таблица 100.

Представленные результаты исследования свидетельствуют о том, что имеются существенные статистичеки значимые различия в носительстве числа полиморфных вариантов генов в группе ВТР и ГС. Так, носительство одного полиморфного варианта гена чаще встречалось в ГС (34,1%, *p*<0,0001), и наоборот, носительство трех (35,4%, *p*<0,0001), шести (7,6%, *p*<0,0001), семи

(8,9%, $p<0,0001$) полиморфных вариантов генов с большей частотой выявлено в группе ВТР.

Таблица 100

Количество полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у подростков группы ВТР и ГС

Количество полиморфных вариантов генов	Группа ВТР (n=79)		Группа сравнения (n=1227)		*p*
	n	%	n	%	
1 вариант	1	1,3	419	34,1	<0,0001
2 варианта	24	30,4	389	31,7	0,901
3 варианта	28	35,4	151	12,3	<0,0001
4 варианта	4	5,1	115	9,4	0,231
5 вариантов	5	6,3	64	5,2	0,794
6 вариантов	9	7,6	15	1,2	<0,0001
7 вариантов	7	8,9	1	0,1	<0,0001
8 вариантов	1	1,3	0	0	0,060
Гомозигота, частый аллель	0		74		-
Всего полиморфных замен	79		1153		-

Таким образом, выполненный статистический анализ частот распределений аллелей, генотипов и компаундов у обследованных подростков позволяет констатировать, что минорные аллели генов факторов свертывания крови (аллель *A 20210* гена *FII*, аллель *A* 1691 гена *FV,* аллель *C* 1565 гена *GPIIIa)* и генов фолатного метаболизма (аллель *T* 677 гена *MTHFR,* аллель *A66* гена *MTRR)* с достоверно значимой разницей фиксируются в группе высокого тромбогенного риска, частота мажорных аллелей преобладает у подростков группы сравнения.

В результате проведенного попарного сопоставления частот генотипов у обследованных подростков в группе высокого тромбогенного риска было выявлено статистически значимое преобладание 6 генотипов генов факторов свертывания крови (Htzg генотипа *G*20210*A* гена *FII*, Htzg генотипа *G*1691*A* гена *FV*, Htzg генотипа *G*226*A* гена *FXIII*, Hmzg генотипа A(-455)A гена *FGB*, носителя полиморфного варианта генотипа *T*1565*C* гена *GPIIIa* и Hmzg варианта гена *4G*(-675)*4G* и генотипов генов фолатного метаболизма (генотип 677 *TT* гена MTHFR, генотипа *A2756G* гена MTR).

Гомозиготные (минорные) полиморные варианты генов факторов свертывания крови и фолатного метаболизма достигали уровня статистической значимости в группе ВТР, тогда как в группе сравнения фиксировалась высокая частота гетерозиготных и Norm генотипов. В группе высокого тромбогенного риска отклонение от распределения Харди-Вайнберга выявлено для частоты генотипа *G*1691*A* гена *FV*, генотипа *T*1565*C* гена *GPIIIa* и генотипа *A*2756*G* гена *MTR*. Вместе с тем, в группе сравнения отклонение зафиксировано для генотипа *G*10976*A* гена *FVII*, генотипа *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1* и генотипов *A*2756*G* гена *MTR*, гена *A*66*G MTRR*.

Представленные результаты исследования свидетельствуют о том, что имеются существенные статистически значимые различия в носительстве числа полиморфных вариантов генов в группе ВТР и ГС. Так, носительство одного полиморфного варианта гена чаще встречалось в группе сравнения, носительство трех, шести и семи полиморфных вариантов генов с большей частотой выявлено в группе высокого тромбогенного риска.

6.3. Гендерные особенности распределения частот генотипов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у подростков высокого тромбогенного риска и группы сравнения

Нами был проведен сравнительный внутригрупповой анализ распределения частот генотипов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма в популяции подростков высокого тромбогенного риска и группы сравнения с учетом гендерных особенностей.

Распределение частот генотипов генов факторов свертывания крови в популяции мальчиков-подростков группы высокого тромбогенного риска и группы сравнения выглядело следующим образом.

Сопоставление показателей позволило установить, что у мальчиков группы ВТР гетерозиготный генотип 20210 *GA* гена *FII* с большей частотой (21,4%) выявлялся в группе высокого тромбогенного риска и лишь у 0,5% был установлен в группе сравнения (p<0,001). Norm генотип 20210 *GG* гена *FII* констатирован у

99,5% школьников группы сравнения (p<0,001). Полиморфный вариант Htzg генотипа 1691 *GA* гена *FV* регистрировался у 67,9% мальчиков группы высокого тромбогенного риска, тогда как в группе сравнения данный генотип не определялся (p<0,001).

По распределению других генотипов генов факторов свертывания крови у мальчиков в группе ВТР и ГС статистически значимых различий обнаружено не было. Так, частота встречаемости полиморфных вариантов генотипов гена *PAI-1* у подростков высокого тромбогенного риска и группы сравнения соответственно составила: *5G/5G* (14,3% и 20,1%, p=0,487), *4G/5G* (50,0% и 44,4%, p=0,697), *4G/4G* (35,7% и 35,5%, p=1,000).

Исследование распределения частот генотипов генов фолатного метаболизма в популяции мальчиков группы высокого тромбогенного риска и группы сравнения установило, что частота Hmzg генотипа 677 *TT* гена *MTHFR* у мальчиков группы ВТР (21,4%) была статистически значимо выше, чем у мальчиков группы сравнения (8,9%, p=0,040). По частотам других генотипов генов фолатного метаболизма у мальчиков в группе ВТР и ГС достоверных различий не выявлено. Так, частота встречаемости полиморфных вариантов генотипов 677 *CC* и 677 *CT* гена *MTHFR* у подростков высокого тромбогенного риска и группы сравнения соответственно составила: (39,3% и 51,%, p=0,247), (39,3% и 39,7%, p=1,000).

Проведен расчет частоты распределения генотипов генов системы гемостаза у девочек группы ВТР и ГС.

Анализ показал, что при попарном сравнении частот генотипов генов системы гемостаза с использованием точного критерия Фишера, с достоверной частотой отмечено преобладание гетерозиготного генотипа 20210 *GA* гена *FII* (23,6%) у девочек группы ВТР в отличие от девочек ГС (2,6%, p<0,001). Так же Htzg вариант генотипа 1691 *GA* гена *FV* наблюдался только у девочек группы ВТР (67,6%). По частотам распределения других генотипов генов системы гемостаза статистически значимых различий выявить не удалось. Так, частота встречаемости полиморфных вариантов генотипов гена *PAI-1* у подростков

высокого тромбогенного риска и группы сравнения соответственно составила: *5G/5G* (8,8% и 21,8%, *p*=0,085), *4G/5G* (50,0% и 47,1%, *p*=0,861), *4G/4G* (41,2% и 31,1%, *p*=0,256).

В результате проведенного сравнения распределения частот генотипов генов фолатного цикла у девочек группы высокого тромбогенного риска и группы сравнения выявлено, что у девочек в группе высокого тромбогенного риска минорный аллель *T* 677 гена *MTHFR* определяется значимо чаще (20,6%), чем у девочек группы сравнения (8,1%, *p*=0,022). При этом Norm генотип 2756 *AA* гена *MTR* зафиксирован у 68,8% девочек группы сравнения (против 40,0% девочек группы высокого тромбогенного риска, *p*=0,026). В тоже время Htzg генотип 2756 *AG* гена *MTR* со статистически значимой разницей констатирован в группе ВТР (60,0% против 19,7% в группе сравнения, *p*=0,011).

По частотам распределения других генотипов генов системы фолатного цикла у девочек группы высокого тромбогенного риска и группы сравнения статистически значимых различий обнаружить не представилось возможным. Так, частота встречаемости полиморфных вариантов генотипов гена A66G *MTRR* у подростков высокого тромбогенного риска и группы сравнения соответственно составила: *AA* (20,0% и 25,4%, *p*=0,768), *AG* (46,7% и 32,9%, *p*=0,400), *GG* (33,3% и 41,7%, *p*=0,599).

Особый интерес представляло распределение частот генотипов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма в группе ВТР с учетом гендерных особенностей. Исследование показало, что при сравнении распределения частоты генотипов генов факторов свертывания крови и фолатного метаболизма в группе высокого тромбогенного риска с учетом гендерных особенностей статистически значимых различий выявить не удалось. Так, распределение частоты генотипов гена *PAI-1* у мальчиков высокого тромбогенного риска и девочек группы ВТР соответственно составило: *5G/5G* (14,3% и 8,8%, *p*=0,691), *4G/5G* (50,0% и 50,0%, *p*=1,000), *4G/4G* (35,7% и 41,2%, *p*=0,794). Сравнение частоты встречаемости генотипов *C*677*T* гена *MTHFR* мальчиков и девочек группы ВТР соответственно

составило: *CC* (39,3% и 47,0%, *p*=0,612), *CT* (39,3% и 32,4%, *p*=0,603), *TT* (21,4% и 20,6%, *p*=1,000).

Однако, в группе сравнения гендерные различия были выявлены в распределении двух генов системы гемостаза. Так, гетерозиготный генотип 20210 *GA* гена *FII* (2,6%) значимо чаще определялся у девочек группы сравнения в отличие от мальчиков ГС (0,5%, *p*=0,006), напротив, гомозиготный генотип 20210 *GG* гена *FII* (99,5%) с большей частотой фиксировался у мальчиков ГС по сравнению с девочками ГС (97,4%, *p*=0,006). Частота встречаемости минорного аллеля *G 10976* гена *FVII* со статистически значимой разницей выявлена в ГС девочек (85,5%, *p*=0,049), следовательно, в ГС мальчиков преобладал гетерозиготный полиморфный вариант 10976 *GA* гена *FVII* (21,4%, против 11,5% у девочек, *p*=0,034). Гендерных особенностей в распределении частот генотипов генов фолатного цикла в группе сравнения обнаружено не было.

Сочетание полиморфных вариантов генов в группе высокого тромбогенного риска у подростков с учетом гендерных особенностей представлено в табл. 101.

Таблица 101

Гендерные особенности распределения количества полиморфных вариантов генов у подростков группы ВТР

Количество полиморфных вариантов генов	**Группа ВТР**				
	Мальчики (n=33)		**Девочки (n=46)**		***p***
	n	%	n	%	
1 вариант	0	0	1	2,2	-
2 варианта	12	36,4	12	26,1	0,457
3 варианта	15	45,4	13	28,3	0,153
4 варианта	1	3,0	3	6,5	0,636
5 вариантов	2	6,1	3	6,5	1,000
6 вариантов	2	6,1	7	15,2	0,291
7 вариантов	1	3,0	6	13,0	0,229
8 вариантов	0	0	1	2,2	-
Гомозигота, частый аллель	0	0	0	0	0
Всего полиморфных замен	33	100	46	100	-

Как следует из представленной таблицы 101, гендерных особенностей в количественном распределении компаундов полиморфных вариантов генов у подростков группы высокого тромбогенного риска не выявлено, т.е. сочетания полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла встречались с одинаковой частой как у мальчиков, так и у девочек группы ВТР.

Таблица 102 демонстрирует наличие сочетаний и количество выявленных полиморфных вариантов генов у подростков группы сравнения с учетом гендерных особенностей.

Таблица 102

Гендерные особенности распределения количества полиморфных вариантов генов у подростков ГС

Количество полиморфных вариантов генов	**Группа сравнения**				
	Мальчики (n=547)		**Девочки (n=680)**		***p***
	n	%	n	%	
1 вариант	213	38,9	206	30,3	0,002
2 варианта	175	32,0	214	31,5	0,853
3 варианта	58	10,6	93	13,7	0,116
4 варианта	37	6,8	78	11,5	0,006
5 вариантов	26	4,7	38	5,6	0,552
6 вариантов	2	0,4	13	1,9	0,017
Гомозигота, частый аллель	36	6,6	38	5,6	0,472
Всего полиморфных замен	511	93,4	642	94,4	-

Результаты исследования показывают, что в группе сравнения имеются достоверно значимые гендерные различия в носительстве числа полиморфных вариантов генов. Так, носительство одного полиморфного варианта гена чаще встречалось в группе мальчиков (38,9%, p=0,002), и наоборот, носительство четырех (11,5%, p=0,006), шести (1,9%, p=0,017) полиморфных вариантов генов с большей частотой выявлено в группе девочек.

Можно констатировать, что при раздельном внутригрупповом анализе у мальчиков и девочек группы ВТР, в отличие от ГС, с большей частотой выявлялся гетерозиготный генотип 20210 *GA* гена *FII,* гетерозиготный генотип 1691 *GA* гена *FV* и генотип 677 *TT* гена *MTHFR.* Вместе с тем, у девочек группы ВТР

достоверно чаще определялся Htzg генотип 2756 *AG* гена *MTR*. Анализ распределения частот генотипов генов факторов свертывания крови и фолатного метаболизма у подростков группы ВТР с учетом гендерных особенностей показал отсутствие статистически значимых различий в распределении генотипов в данной группе. Гендерные различия были зафиксированы только в группе сравнения, где гетерозиготный генотип 20210 *GA* гена *FII* значимо чаще определялся у девочек группы сравнения в отличие от мальчиков ГС, напротив, гомозиготный генотип 20210 *GG* гена *FII* с большей частотой фиксировался у мальчиков ГС по сравнению с девочками ГС. Частота минорного аллеля *G 10976* гена *FVII* со статистически значимой разницей выявлена в ГС девочек, следовательно, в ГС мальчиков преобладал гетерозиготный полиморфный вариант 10976 *GA* гена *FVII*. Не было выявлено гендерных особенностей в распределении количества полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у подростков группы ВТР. В группе сравнения у мальчиков достоверно чаще встречалось носительство одного полиморфного варианта гена, а в группе девочек статистически значимо выявлялось носительство четырех, шести полиморфных вариантов генов.

Глава 7

Распределение полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла в семьях подростков группы ВТР

7.1 Результаты исследования полиморфных вариантов генов системы гемостаза и обмена метионина у родственников I-ой и II-ой степени родства, (в семьях детей группы высокого тромбогенного риска) для уточнения их генетического профиля и своевременного применения мер профилактики в отношении риска возникновения тромбоза

После окончательного формирования группы ВТР с учетом не только постоянных, но и временных факторов тромбогенного риска, было проведено обследование в семьях детей из группы высокого тромбогенного риска (29 семей). Всего обследовано 85 человека, из них: 29 подростков и 38 их родственников – родителей подростков или второе (среднее) поколение, кроме того, 18 человек старшего поколения (бабушки, дедушки). В среднем в каждой семье проходили обследование от 2 до 6 человек (3,0±2,7 человек).

Всем 85 членам семьи выполнена молекулярно-генетическая диагностика носительства четырех основных тромбогенных полиморфизмов и мутаций (рис. 12)

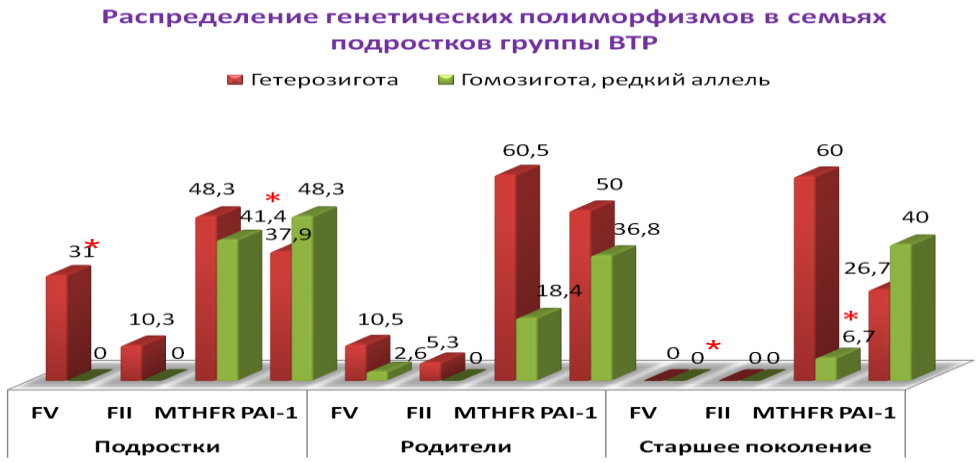


Рис. 12. Распределение генетических полиморфизмов в семьях подростков группы ВТР

* Статистически значимые различия

При анализе частоты встречаемости генетических полиморфизмов в трех поколениях установлено, что полиморфный вариант генотипа 677 *TT* гена *MTHFR* с большей частотой определялся у подростков, чем у старшего поколения (*p*=0,033). Генетический полиморфизм *FV* Лейден, гетерозиготный вариант 1691 *GA* встречался с достоверно значимой частотой у подростков (*p*=0,018), тогда как в старшем поколении варианта этой мутации обнаружено не было. Учитывая полученные результаты, можно констатировать, что генетические полиморфизмы достоверно чаще встречаются в младшем поколении, чем у родственников I и II степени родства, т.е. генетический груз возрастает в последующих поколениях.

Помимо молекулярно-генетического исследования всем членам семьи и подросткам группы высокого тромбогенного риска было проведено исследование системы гемостаза с целью исключения тромботической готовности и своевременной коррекции (табл. 103).

Таблица 103

Исследование системы гемостаза в семьях подростков группы ВТР

Показатель	Подростки (n=17)	Родители (n=29)	Старшее поколение (n=18)
АПТВ, с	32,8 ± 0,7	31,5 ± 0,6	31,4 ± 0,6
Коррекция АПТВ	30,5 ± 0,5	30,9±0,3	31,3±0,4
Протромбиновое время, с	14,6 ± 0,3	13,4 ±0,2	13,4±0,3
МНО	1,1± 0,03	1,0±0,02	1,0±0,02
Тромбиновое время, с	19,7 ± 0,9	18,8±0,4	19,5±0,6
Концентрация фибриногена в плазме, г/л	2,4 ± 0,1*	3,0±0,2	2,9±0,2***
РФМК в плазме, мг/100мл	3,9 ± 0,4	5,8 ±0,8	5,7 ±0,9
D-димер, нг/мл	195,8 ±34,6	168,0±24,3**	302,3±59,0
Активность антитромбина III, %	111,6 ± 3,0	110,1±2,3	108,4±2,52

Скрининг нарушений в системе протеина С, НО	0,87 ± 0,05*	1,1±0,05	1,1±0,05***
Активность протеина С, %	105,0 ± 4,1	121,4±8,3	123,3±11,66
Содержание плазминогена, %	93,9 ± 5,3	109,2±5,7	106,2 ±4,4
XIIa – зависимый фибринолиз, мин	10,9 ± 1,9	14,2±2,0	16,2 ±2,7
АПТВ – ВА-плюс, с	30,0 ± 0,8	28,7±0,6	30,0±0,6
Протромбиновое время с разведенным тромбопластином, с	38,4 ± 0,9	38,4 ±0,5	39,1±0,9
Лебетоксовое время с разведенным ядом гюрзы, с	36,8 ± 0,4	36,8±0,24	36,8± 0,3
LA 1 (DRVV), с	47,7 ± 2,4	46,5±1,8	46,4±2,2
Активность коагуляционного ф-ра VIII, %	91,8 ± 13,4	96,6±8,2	109,7±8,0
Активность коагуляционного ф-ра IX, %	104,5 ± 19,5	106,0±9,8	120,0± 22,1
Агрегация тромбоцитов-АДФ в дозе 2,0	69,8 ± 4,5	72,0±1,7	70,1±2,0
Агрегация тромбоцитов-АДФ в дозе 0,1	17,8 ± 6,8	7,0±1,2	36,7 ±16,6
Агрегация тромбоцитов-адреналин (10мкг/мл)	55,0 ± 7,2	53,0±5,5	52,3 ±6,8
Агрегация тромбоцитов- арахидоновая к-та (0,75мм)	59,3 ± 18,7	73,0±10,9	54,6±18,8
Содержание ф-ра Виллебранда в плазме (VWF:ag), %	95,6 ± 9,8	101,5±7,5**	137,2 ±10,7
Активность ф-ра Виллебранда (VWF:RCo), %	68,6 ± 8,7	74,7±5,31	91,8±6,6

Примечание: * статистически значимые различия ($p<0,05$).
* - подростки и родители
** - родители и старшее поколение
*** - подростки и старшее поколение

По результатам исследования системы гемостаза подростков и членов их семей, изменений показателей выявлено не было. Все показатели находились в пределах установленной нормы. Однако, при сравнении показателей между тремя поколениями, выявлены статистически достоверные различия, у подростков

определено снижение активности системы протеина С при сравнении с родителями (p=0,01) и старшим поколением (p=0,007), (табл. 104, 105).

Таблица 104

Анализ показателей функциональной активности плазменных факторов гемостаза у подростков группы высокого тромбогенного риска и членов семьи

Показатель	Подростки (n=17)	Родители (n=29)	Старшее поколение (n=18)
АПТВ, с	32,8 ± 0,7	31,5 ± 0,6	31,4 ± 0,6
Протромбиновое время, с	14,6 ± 0,3*	13,4 ±0,2	13,4±0,3***
МНО	1,1± 0,03	1,0±0,02	1,0±0,02
Тромбиновое время, с	19,7 ± 0,9	18,8±0,4	19,5±0,6
Активность антитромбина III, %	111,6 ± 3,0	110,1±2,3	108,4±2,52
Активность коагуляционного ф-ра VIII, %	111,6 ± 3,0	110,1±2,3	108,4±2,52
Скрининг нарушений в системе протеина С, НО	0,87 ± 0,05*	1,1±0,05	1,1±0,05***
Активность протеина С, %	105,0 ± 4,1	121,4±8,3	123,3±11,66
Содержание плазминогена, %	93,9 ± 5,3	109,2±5,7	106,2 ±4,4
XIIa – зависимый фибринолиз, мин	10,9 ± 1,9	14,2±2,0	16,2 ±2,7

Примечание: * статистически значимые различия (p<0,05).
* - подростки и родители
** - родители и старшее поколение
*** - подростки и старшее поколение

Таблица 105

Анализ показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у подростков группы высокого тромбогенного риска и членов семьи

Показатель	Подростки (n=17)	Родители (n=29)	Старшее поколение (n=18)
Количество тромбоцитов в крови, х 10^9 /л	230,8±16,0	234,7±8,8	251,5±18,1
Содержание ф-ра Виллебранда в плазме	95,6 ± 9,8	101,5±7,5**	137,2 ±10,7

(VWF:ag), %			
Активность ф-ра Виллебранда (VWF:RCo), %	68,6 ± 8,7	74,7±5,31	91,8±6,6
Агрегация тромбоцитов-АДФ в дозе 2,0	69,8 ± 4,5	72,0±1,7	70,1±2,0
Агрегация тромбоцитов-АДФ в дозе 0,1	17,8 ± 6,8	7,0±1,2	36,7 ±16,6
Агрегация тромбоцитов-адреналин (10мкг/мл)	55,0 ± 7,2	53,0±5,5	52,3 ±6,8
Агрегация тромбоцитов- арахидоновая к-та (0,75мм)	59,3 ± 18,7	73,0±10,9	54,6±18,8

Примечание: * статистически значимые различия (p<0,05).
* - подростки и родители
** - родители и старшее поколение
*** - подростки и старшее поколение

Таблица 106

Анализ показателей тромбогенного риска у подростков группы высокого тромбогенного риска и членов семьи

Показатель	Подростки (n=17)	Родители (n=29)	Старшее поколение (n=18)
РФМК в плазме, мг/100мл	3,9 ± 0,4	5,8 ±0,8	5,7 ±0,9
D-димер, нг/мл	195,8 ±34,6	168,0±24,3**	302,3±59,0
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,9±3,7*	3,5±2,6	4,0±2,4***
СРБ мг /л	3,2±0,6*	8,1±1,9	10,3±2,4***

Примечание: * статистически значимые различия (p<0,05).
* - подростки и родители
** - родители и старшее поколение
*** - подростки и старшее поколение

Проведенный сравнительный анализ показателей тромбогенного риска позволил выявить высокую концентрацию гомоцистеина в группе подростков, которая была значимо выше, чем у родителей (p=0,0004*)* и старшего поколения (p=0,009*)*. Уровень фибриногена *(*p=0,001) и СРБ (p=0,003) был достоверно ниже у подростков по сравнению с родителями и старшим поколением (табл. 106). Можно предположить, что с возрастом риск развития вялотекущих

воспалительных процессов возрастает. Плазменного повышения содержания D – димеров в исследуемых группах не было выявлено, однако, достоверно выше был определен в старшем поколении, чем у родителей подростков (p=0,04). Уровень РФМК в исследуемых группах не отличался.

Таблица 107

Анализ показателей общего анализа крови у подростков группы высокого тромбогенного риска и членов семьи

Показатель	Подростки (n=17)	Родители (n=29)	Старшее поколение (n=18)
Лейкоциты х10^9 л	55,8±0,4	6,6±0,3	6,6±0,5
Эритроциты х10^{12} л	4,6±0,06	4,8±0,07	4,7±0,07
Гемоглобин г/л	137,1±2,6*	145,7±2,2**	136,7±3,2
СОЭ мм/час	8,0±1,6	9,0±1,0	13,4±2,6

Примечание: * статистически значимые различия (p<0,05).
* - подростки и родители
** - родители и старшее поколение
*** - подростки и старшее поколение

В общем анализе крови были зафиксированы достоверные различия в уровне гемоглобина, который был выше у родителей подростков (p=0,03), чем у самих подростков и старшего поколения (p=0,04), (табл. 107).

Таким образом, при проведении исследования аллельных генетических полиморфизмов и системы гемостаза в семьях подростков группы высокого риска, определено усиление тромботической готовности в младшем поколении по сравнению с предыдущими по частотам носительства гетерозиготного генотипа *FV* Лейден (p=0,018), гомозиготного генотипа *TT* 677 гена *MTHFR* (p=0,033), повышением уровня гомоцистеина (p=0,004) и снижением активности системы протеина С.

Учитывая полученные результаты, можно констатировать, что генетические полиморфизмы достоверно чаще встречаются в младшем поколении, чем у

родственников I и II степени родства, т.е. генетический груз возрастает в последующих поколениях и происходит усиление тромботической готовности в младшем поколении.

7.2. Методология первичной тромбопрофилактики в группе детей высокого тромбогенного риска на базе Центров здоровья

В Алтайском крае в г. Барнауле с целью реализации национального проекта «Здоровье» с 2010 года организованы два Центра здоровья для детей (введены Приказами Минздравсоцразвития РФ от 19.08.2009 г. № 597н, Приложение № 6 и от 08.06.2010 № 430н). Извлечения из Приложения № 6 к Приказу Минздравсоцразвития РФ от 19.08.2009 г. № 597н.

1. Функциями центров здоровья являются:

- информирование родителей и детей о вредных и опасных для здоровья факторах и привычках;

- внедрение современных медико-профилактических технологий в деятельность учреждений здравоохранения субъектов Российской Федерации и учреждений здравоохранения муниципальных образований педиатрического профиля в зоне ответственности центра;

- обучение медицинских специалистов, родителей и детей эффективным методам профилактики заболеваний с учетом возрастных особенностей детского возраста;

- оценка функциональных и адаптивных резервов организма детей с учетом возрастных особенностей, прогноз состояния здоровья ребенка в будущем;

- разработка индивидуальных рекомендаций сохранения здоровья, в том числе с учетом физиологических особенностей детского возраста;

- осуществление мониторинга реализации мероприятий по формированию здорового образа жизни среди детского населения региона, анализ факторов риска развития заболеваний у детей.

2. Центр здоровья для детей осуществляет взаимодействие по вопросам реализации мероприятий с кабинетами здорового ребенка ЛПУ по месту жительства детей и отделениями организации медицинской помощи детям в образовательных учреждениях.

3. В центре здоровья для детей проводится комплексное обследование, включающее: измерение роста и веса; тестирование на аппаратно-программном комплексе для скрининг-оценки уровня психофизиологического и соматического здоровья, функциональных и адаптивных резервов организма; определение глюкозы в крови; комплексную, детальную оценку функций дыхательной системы.

4. Врач-педиатр на основании результатов тестирования на аппаратно-программном комплексе и обследования на установленном оборудовании проводит оценку функциональных и адаптивных резервов организма ребенка, определяет наиболее вероятные факторы риска, с учетом возрастных особенностей составляет ребенку индивидуальный план по здоровому образу жизни.

5. Сведения о детях, у которых выявлено подозрение на заболевание и которым необходимо дальнейшее обследование, передаются участковому врачу-педиатру по месту жительства ребенка (по месту прикрепления).

Таким образом, профилактическая работа Центров здоровья направлена на сохранение здоровья, пропаганду здорового образа жизни, мотивирование к личной ответственности за свое здоровье, разработку индивидуальных подходов по формированию здорового образа жизни у детей, борьбу с факторами риска развития заболеваний, просвещение и информирование детского населения о вреде употребления табака и злоупотребления алкоголем, предотвращение социально значимых заболеваний среди детского населения.

Внедрение в практику работы Центров здоровья предлагаемой технологии первичной тромбопрофилактики у детей не противоречит, а наоборот способствует достижению целей и задач этих медицинских подразделений. Привлечение краевых, районных Центров здоровья и специалистов к этой

программе в различных регионах Алтайского края позволит впервые осуществить пилотный проект по первичной тромбопрофилактике у детей в онтогенезе и улучшить показатели здоровья детей и в перспективе повысить рождаемость, снизить инвалидизацию и смертность среди работоспособного населения.

Анализ выявления тромбогенных мутаций и полиморфизмов, а также других факторов тромбогенного риска (по данным анкетирования) позволит выделить детей с высоким риском развития тромботических заболеваний и предопределить тактику тромбопрофилактики, дать рекомендации относительно лечения имеющихся заболеваний, режима, диеты и образа жизни. Перспективным является обследование девушек пубертатного и препубертатного периода. Как известно, терапия комбинированными оральными контрацептивами (КОК) повышает риск тромботических заболеваний, прежде всего у носителей известных тромбогенных мутаций (Фактор *V* Лейден и протромбина). Отнесение в группу высокого тромбогенного риска позволит снизить частоту тромбозов у девушек-подростков, при выборе методов контрацепции.

В разделе I объяснена значимость и важность формирования генетического паспорта пациента, как индивидуальной базы-ДНК данных. Информация, содержащая в этом документе необходима для разработки комплекса профилактических мероприятий конкретному ребенку.

Врач-педиатр Центра здоровья проводит анкетирование подростка (в установленной в рамках Регистра форме), (см. Приложение 1), оформляет генетический паспорт ребенка группы высокого тромбогенного риска. Генетический паспорт, включает несколько разделов (см. Приложение 3): Ф.И.О., регистрационный номер; результат генетического исследования; расчет прогностического коэффициента; оценку состояния тромботической готовности; исследования носительства аллельных полиморфизмов, генов-участников системы гемостаза у родственников в семьях; индивидуальный протокол первичной тромбопрофилактики. Включение этих разделов в генетический паспорт, позволит в должном объеме контролировать состояние здоровья ребенка,

рациональное питание, спортивные нагрузки, определять оптимальную профориентацию и в декретированные сроки осуществлять лабораторное обследование и диспансерное наблюдение.

7.3 Диспансерное наблюдение и методы первичной тромбопрофилактики у детей группы высокого тромбогенного риска

Дети группы высокого тромбогенного риска подлежат диспансерному наблюдению участкового врача педиатра и врача гематолога до перевода во взрослую сеть. На каждого ребенка заполняется Карта диспансерного наблюдения форма № 030/у, и шифруется согласно МКБ -10: класс XVIII - симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях; рубрика: R89.8 – отклонения от нормы, выявленные при исследованиях хромосом **(МКБ-10: R89.8).**

Принципы диспансерного наблюдения детей группы высокого тромбогенного риска:

1. Частота наблюдения детей группы ВТР врачом-педиатром и гематологом - 2 раза в год;

2. Осмотр узкими специалистами (неврологом, кардиологом, гинекологом, пульмонологом, ортопедом, гастроэнтерологом, эндокринологом) проводится с учетом выявленной патологии и группы диспансерного наблюдения. Лечение и профилактика выявленных заболеваний проводится согласно «Стандартам ведения больных», рекомендовано Минздравсоцразвития РФ от 2006 года [15, 16, 17, 18].

3. Санация очагов хронической инфекции: ЛОР, стоматолог – 2 раза в год.

4. При проведении генетического исследования и обнаружении у пациентов редких гомозигот *FV* Лейден, *FII* (протромбина), *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктазы) необходимо повторить исследование на наличие генетических полиморфизмов и желательно в другой лаборатории;

5. При выявлении маркеров тромботической готовности в системе гемостаза провести повторное исследование после курса профилактической терапии. При

планировании оперативного лечения, в послеоперационном периоде, при наличии травм средней, тяжелой степени обязательно проводится исследование системы гемостаза с контролем коагулограммы и проведение гепаринопрофилактики (по показаниям) [19, 20].

6. Профилактические прививки проводят согласно Национальному календарю.

7. Физкультурная группа определяется уровнем состояния здоровья ребенка [21].

См. приложение 2.

Заключение

Тромбозы относятся к мультифакторным заболеваниям, в основе которых лежит взаимодействие как внешних, так и внутренних, генетически детерминированных факторов риска (Баркаган З.С., 2001; Папаян Л.П., 2002). Возникновению артериальных и венозных тромбозов – чрезвычайно важная, но мало изученная в педиатрии проблема. Развитие у ребенка тромбозов любой локализации способно приводить к тяжелым последствиям, инвалидизации и даже к летальному исходу, что диктует необходимость своевременной диагностики данного состояния и поиска мер первичной тромбопрофилактики. Наблюдение таких детей соответствующими специалистами, своевременная модификация факторов риска и коррекция состояния тромботической готовности способны снизить вероятность развития и тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний и в более старшем возрасте.

До настоящего времени в России не проведено ни одного крупного популяционного исследования распространенности тромбогенных полиморфизмов ни у взрослых, ни у детей, отсутствует национальный Регистр пациентов, перенесших тромбоз, имеющих врожденные факторы тромбогенного риска.

Данное исследование выполнено в рамках Протокола ведения Всероссийского регистра: «Генетические факторы риска тромбозов у жителей, проживающих на территории Российской Федерации, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе».

Цель исследования: разработать и апробировать методологию первичной тромбопрофилактики сердечно-сосудистых заболеваний в онтогенезе.

Для достижения поставленной цели были обследованы 1306 подростков 15-16 лет с I и II группой здоровья, а так же подростки с III группой здоровья, у которых хронические заболевания находились в стадии стойкой клинической ремиссии.

Попарное сравнение частот аллелей и генотипических групп в разных популяциях проводили посредством точного критерия Фишера (ТКФ).

Соответствие распределения генотипических частот равновесию Харди-Вайнберга проверяли посредством критерия χ^2, используя при этом онлайн калькулятор (http://www.oege.org/software/hardy-weiberg.shtml).

Состояние генного разнообразия оценивали вычислением индекса относительного отклонения (D) наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой и показателя информационного содержания полиморфизма (PIC).

Индекс PIC (Polymorphic Information Content) характеризует уровень гетерозиготности локусов – продуктов амплификации, исходя из представления о том, что по каждому локусу исследованная группа находится в состоянии, соответствующем равновесию Харди-Вайнберга. Для индивидуальных локусов значение индекса рассчитывали по формуле, предложенной Botstein et al. (1980) для диаллельных локусов. По величине PIC – показателю информационного содержания полиморфизма оценивают информативность выбранного маркера, а также характеризуют дискриминационную силу локуса не только по количеству выявленных аллелей, но и по относительным частотам их встречаемости.

Для оценки значимости постоянных и временных факторов тромбогенного риска в прогнозировании развития тромботических осложнений использован метод, основанный на формуле Байеса, которая входит в математический аппарат теории вероятности и метод последовательного статистического анализа А. Вальда (1960). Для оптимизации альтернативной диагностики применена методика неоднородной последовательной процедуры (НПП), разработанная А.А. Генкиным и Е.В. Гублером (1973), которая позволяет определять диагностическую ценность признаков путем вычисления диагностических (или прогностических) коэффициентов и информативности.

В настоящей работе впервые у подростков Алтайского края изучена распространенность аллельных тромботических полиморфизмов и мутаций генов - участников системы гемостаза и фолатного цикла. В ходе исследования популяции подростков, рассчитаны частоты аллелей, изученных полиморфных

вариантов генов системы свертывания крови и фолатного метаболизма. Результаты генотипирования выявили, что частота минорного аллеля *A* 20210 гена *FII* (p=0,025) и минорного алелля *C* 1565 гена *GPIIIA* (p=0,010) в популяции девочек статистически значимо больше по сравнению с мальчиками. Доля редкого аллеля *4G*(-675) гена *PAI-1* достоверно чаще определялась у мальчиков (p=0,027), а доля мажорного аллеля *5G*(-675) гена *PAI-1* с большей частотой выявлялась у девочек (p=0,044). По остальным частотам аллелей в исследованных полиморфных вариантах генов системы свертывания крови и фолатного метаболизма статистически значимых различий не наблюдалось.

При анализе частоты встречаемости мутаций и полиморфных вариантов генов с учетом половых различий определено, что мутация генотипа 20210 *GG* гена *FII* с большей частотой определялась у мальчиков-подростков (p=0,025), гетерозиготная форма этого полиморфизма имела место преимущественно у девочек (p=0,025). Полиморфизм *G*1691*A* гена *FV* Leiden, мутация *G*(-455)*A* гена *FGB*, полиморфизм *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1* выявлялись с одинаковой частотой у мальчиков и девочек подросткового возраста (p>0,05). Генотип 10976 *GG* фактора *VII* чаще встречался у девочек (p=0,037), а у мальчиков отмечена большая частота гетерозиготного генотипа 10976 *GA* гена фактора *VII* (p=0,036).

В результате исследования генов фолатного метаболизма выявлено, что 40,5% подростков г. Барнаула Алтайского края являются гетерозиготными носителями полиморфизма *C*677*T* гена *MTHFR*. У подростков г. Барнаула частота минорного аллеля 677*T* гена *MTHFR* составила 9,0%. В ходе анализа установлено, что частота гетерозиготного генотипа 1298 *AC* гена *MTHFR* у обследованных подростков составила 39,5%, а генотипа 1298*CC* - 9,7%. Для полиморфного варианта *A*66*G* гена *MTRR* в проведенном нами исследовании была обнаружена высокая частота генотипа 66*GG* в популяции подростков (41,8%), по сравнению с частотами других популяций. Определено, что мутация генотипа 66*AG* гена *MTRR* с большей частотой определялась у девочек-подростков (p=0,038).

Распределение частот аллелей и генотипов в изученных генах факторов свертывания крови проверено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга.

Обнаружено, что распределение частот пяти генотипов генов факторов свертывания крови соответствует соотношению Харди-Вайнберга, однако, зафиксировано отклонение для частот генотипов *A*10976*G* гена *FVII* (χ^2=9,620; p=0,002) и *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1* (χ^2=5,173; p=0,023).

Распределение частот аллелей и генотипов фолатного цикла в популяции подростков так же проверено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга и установлено, что распределение частот двух генотипов *C*677*T* и *A*1298*C* гена *MTHFR* соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Отклонение было выявлено для частот генотипов *A*2756*G* гена *MTR* (χ^2=40,205; p=0) и *A*66*G* гена *MTRR* (χ^2 =63,541; p=0).

Выявленные отклонения по распределению генов факторов свертывания крови и генов фолатного метаболизма в популяции подростков, можно рассматривать как возникшие в силу стохастических (случайных) причин.

Исследование генного разнообразия в популяции подростков, выявило высокий уровень теоретической гетерозиготности по полиморфным вариантам генов фолатного метаболизма (от 0,332 до 0,492), что при диаллельном полиморфизме является показателем значительного разнообразия популяции, близкого к максимальному (0,5). Высокий уровень ожидаемой гетерозиготности по полиморфным вариантам генов факторов свертывания крови зафиксирован лишь для трех генов: *G*(-455)*A* гена *FGB* (0,343); *G*226*A* гена *FXIII* (0,362); *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1* (0,492). Гетерозиготность, обуславливает высокую жизнеспособность организмов, хорошую приспособляемость к изменяющимся условиям среды и имеет большое значение для экологической пластичности популяции. Другой показатель генного разнообразия – PIC (информационное содержание полиморфизма), дает представление, насколько информативен выбранный маркер. Так, генетические маркеры генов фолатного цикла оказались высоко информативными: маркер *C*677*T* (0,421) и *A*1298*C* (0,429) гена *MTHFR*; маркер *A*2756*G* (0,428) гена *MTR*; маркер *A*66*G* (0,457) гена *MTRR*, что согласуется с достаточно высокой степенью средней ожидаемой гетерозиготности по этим локусам. Напротив, умеренно информативными маркерами генов

факторов свертывания крови оказались: *G*(-455)*A FGB* (0,375); *G*226*A FXIII* (0,380). Однако, высокую информативность показал генетический маркер *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1* (0,488), что согласуется с очень высокой степенью теоретической гетерозиготности по этому гену (0,492). Остальные генетические маркеры факторов свертывания крови оказались мало информативными, что согласовалось с низкой степенью ожидаемой гетерозиготности (от 0,027 до 0,199).

Результаты молекулярно-генетического исследования показали отсутствие искомых мутаций и полиморфных вариантов генов лишь у 74 (5,7%) подростков. Единичный генетический полиморфизм одного из определяемых генов выявлен у 420 (32,2%), 2 - у 413 (31,6%), 3 - у 179 (13,7%), 4 – у 119 (9,1%), 5 – у 69 (5,3%), 6 – у 24 (1,8%), 7 – у 7 (0,5%) и 8 – у 1 (0,08%) обследованных. Интересно, что один генетический полиморфизм статистически значимо чаще встречался у мальчиков (p=0,002), напротив, четыре (p=0,005) и шесть (p=0,006) полиморфных вариантов с большей частотой определялись у девочек. Общая частота встречаемости генетических находок, имеющих отношение к повышению риска тромбоза, составила 94,3%.

Установлено, что носительство множественных протромботических полиморфизмов может значительно повышать риск развития сосудистых катастроф. Показано, что суммарная частота компаундов *G*1691*A FV* Leiden и *C*677*T MTHFR* значительно повышает риск развития венозных тромбозов у детей. В данном исследовании компаунды представленных полиморфных вариантов с одинаковой частотой определялись у мальчиков (1,9%) и девочек (1,5%), статистически значимых отличий не выявлено (p=0,668). Сочетание компаундов *C*677*T* гена *MTHFR* и Hmzg (*4G/4G)* вариант гена *PAI-1* чаще выявлялись у мальчиков (18,3%), чем у девочек (13,6%), (p=0,026). Носительство данных компаундов ассоциируется с риском развития атеротромбоза, инфаркта миокарда, ранним развитием ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у лиц мужского пола. При статистическом анализе определена значительная частота аллеля *4G* гена *PAI-1* у мальчиков-подростков (p=0,042), что дает основание предположить высокую вероятность развития сосудистых событий у мальчиков.

Таким образом, выявлено, что частоты минорных аллелей *A* 20210 гена *FII* и аллеля *C*1565 *GPIIIA* статистически значимо выше определялись в популяции девочек, напротив, доля аллеля *4G* гена *PAI-1* фиксировалась достоверно чаще у мальчиков. Установлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в популяции подростков по частотам генотипов *A*10976*G* гена *FVII* и *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1*, а также по генотипам фолатного метаболизма: *A*2756*G* гена *MTR* и *A*66*G* гена *MTRR.* Популяция подростков характеризуется высокой гетерозиготностью по полиморфным вариантам генов фолатного метаболизма и трем генам факторов свертывания крови: *G*(-455)*A* гена *FGB, G*226*A* гена *FXIII* и *4G*(-675)*5G* гена *PAI-1*. Высоко информативными маркерами генного разнообразия являются гены фолатного цикла и ген ингибитора активатора плазминогена *(PAI-1).* Полиморфные варианты генов повышенного риска к развитию тромбоза выявлены у 94,3% подростков. Сочетание компаунда *C*677*T* Htzg/ *4G*(-675)*5G* Hmzg с достоверной частотой выявлено в популяции мальчиков. Частоты генотипов фолатного цикла в популяции подростков г. Барнаула отличаются от европейских. Наблюдается высокий процент гомозиготного генотипа 66*GG* гена *MTRR* (41,8%) и частоты минорного аллеля *G* 66 гена *MTRR* (56,9%), что позволяет предположить адаптивное преимущество полиморфного варианта *A*66*G* в процессе эволюции или возможный «эффект основателя».

В рамках Протокола ведения Всероссийского регистра: «Генетические факторы риска тромбозов у жителей, проживающих на территории Российской Федерации, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» была разработана анкета, в которой учитывались дополнительные (после генетических исследований по определению носительства тромбогенных мутаций и полиморфизмов) факторы тромбогенного риска у детей. В анкете уточнялась информация о возможном наличии личного и семейного тромботического анамнеза, ряда форм соматической патологии и других факторов риска – курения, занятия игровыми видами спорта, страдания хронической инфекцией, полиглобулинемией и др.

Всего было проанкетировано 1306 подростков, из них: мальчиков – 580 (44,4%), девочек – 726 (55,6%), учащихся 9 – 11 классов школ г. Барнаула в возрасте 15-16 лет (средний возраст 15,4±1,4 года).

Проведенный анализ анкет и анамнестических данных позволил установить наличие у обследованных подростков следующих гендерных особенностей. Так, семейный тромботический анамнез чаще выявлялся у девочек (16,3% против 5,7% - у мальчиков, $p<0,001$). В структуре соматической патологии такие заболевания, как бронхиальная астма ($p=0,002$), синдром вегето-сосудистой дистонии ($p<0,001$) преобладали у мальчиков, у девочек чаще определялись заболевания щитовидной железы ($p=0,002$), хронический пиелонефрит ($p<0,001$), хронический гастродуоденит ($p=0,001$), остеохондроз ($p<0,001$). Повышенная заболеваемость ОРВИ также зафиксирована в группе девочек ($p=0,0003$).

Проявления мезенхимальной дисплазии, такие как плоскостопие ($p=0,006$) статистически выше определялось у мальчиков, напротив, нарушение осанки ($p<0,001$), миопия ($p=0,023$) достоверно чаще зафиксированы у девочек. Однако, сколиоз выявлен с одинаковой частой в обеих группах подростков ($p=0,200$). Интересно, что в группе мальчиков чаще регистрировались деформация грудной клетки (5,2% против 1,2% у девочек, $p<0,001$), дополнительная хорда (10,5% против 4,9% у девочек, $p=0,0005$), перетяжка желчного пузыря (9,5% против 2,6% у девочек, $p=0,001$).

Обнаружено, что ангиодисплазия (6,7% против 0,9% у мальчиков, $p<0,001$) и патологическая извитость сосудов (1,8% против 0,7% у мальчиков, $p=0,001$) с большей частотой определялись в группе девочек. У 6,2% мальчиков было выявлено варикоцеле, в основе которого лежит дисплазия соединительной ткани, что и обуславливает «слабость» венозной стенки.

Статистический анализ не выявил достоверных гендерных отличий распространенности таких проявлений синдрома мезенхимальной дисплазии, как пролабирование клапанов сердца (6,4% против 5,5% у девочек, $p=0,747$), нефроптоз (1,4% против 1,9% у девочек, $p=0,131$). У 11,0% девочек пубертатного

периода установлено нарушение менструального цикла, которое проявлялось в виде первичной аменореи, дисменореи и гиперполименореи.

Временный фактор риска такой, как курение, встречался одинаково часто, как у мальчиков (5,5%), так и у девочек-подростков (6,2%, p=0,638). Игровыми видами спорта сравнительно больше занималось мальчиков (28,6% и только 9,1% - девочек, p<0,001).

Обследованные подростки по уровню состояния здоровья были разделены на 3 группы. В первую группу здоровья были включены 115 (8,8%) абсолютно здоровых подростков: мальчиков – 61 (4,7%); девочек – 54 (4,1%). Вторую группу составили 678 (51,9%) детей (мальчиков – 306 (23,4%), девочек – 372 (28,5%). В третью группу здоровья были отнесены 513 (39,3%) подростков, из них: мальчиков – 213 (16,3%) и девочек - 300 (23%). Для проведения последующего статистического анализа подростков первой и второй групп («практически здоровые» дети) объединили в одну «I-II группу» здоровья.

Учитывая результаты молекулярно-генетического исследования по определению носительства обследованными подростками тромбогенных мутаций и полиморфизмов, особый интерес представляло изучение их распределения соотносительно групп здоровья.

Результаты распределения полиморфных вариантов генов системы свертывания крови у подростков «I-II группы» здоровья с учетом гендерных особенностей выявили, что у мальчиков-подростков статистически чаще встречается генотип 1565*TT* гена *GPIIIa* (p=0,046), а также генотипы 226*GG* (p=0,018) и 226*GA* (p=0,008) гена *FXIII*. У подростков, страдающих хроническими заболеваниями в стадии клинической ремиссии (III группа здоровья), различия по полу не наблюдаются, кроме преобладания частоты встречаемости гена *GPIIIa* у девочек (10,7%, против 6,2% у мальчиков, p<0,001). При изучении распределения генотипов генов фолатного метаболизма у подростков «I-II группы» здоровья определено, что у мальчиков достоверно чаще фиксировался гомозиготный вариант 66*GG* гена *MTRR* (66,3% против 40,2% у девочек, p<0,001), напротив, у девочек частота встречаемости гетерозиготного варианта 66*AG* гена *MTRR*

(36,0%, $p<0,001$) была значимо выше. Статистически значимых различий в распределении полиморфных вариантов генов фолатного цикла и гендерных особенностей у подростков III группы здоровья выявлено не было.

Нами проведено исследование распределения генотипов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма при соматических болезнях и синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков с учетом гендерных особенностей. В результате установлено, что при бронхиальной астме, хроническом пиелонефрите, хроническом гастродуодените, вегето-сосудистой дистонии и других проанализированных заболеваниях у подростков различий в частоте распределения полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма нет ($p>0,05$).

При синдроме мезенхимальной дисплазии у подростков имеются значимые гендерные различия в распределении полиморфных вариантов генов системы гемостаза (*FII, FVII, FXIII, PAI-1)* и системы фолатного метаболизма (*MTHFR* и *MTRR*), так при ювенильном остеохондрозе генотип 20210 *GG* гена *FII* достоверно чаще встречался у девочек (89,5% против 10,5% у мальчиков, $p=0,019$). При нарушении осанки у подростков генотип *4G(-675)4G* гена *PAI-1* в 6,5 раза чаще определялся в группе девочек (86,7% против 13,3% - у мальчиков, $p=0,027$). При сколиозе достоверные различия выявлены в распределении полиморфного варианта генотипа 20210 *GA* гена *FII* у девочек (83,3% против 16,7% у мальчиков, $p=0,001$). Однако, встречаемость полиморфизма 10976 *GA* гена *FVII* с большей частотой зафиксирована в группе мальчиков (54,2% против 45,8% у девочек, $p=0,019$).

Гендерные особенности в распределении полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма при сколиозе у подростков определены для Hmzg генотипа 1298 *CC* гена *MTHFR*, показатель которого был значимо выше в группе мальчиков (61,1% против 38,9% - у девочек, $p=0,042$). Напротив, Norm генотип 66 *AA* гена *MTRR* достоверно чаще выявлялся у девочек (58,1% против 41,9% - у мальчиков, $p=0,050$).

Половые различия в распределении полиморфных вариантов генов системы гемостаза у подростков были установлены при плоскостопии. Определено, что Htzg генотип 20210 *GA* гена *FII* статистически значимо выше выявлялся у девочек (88,9% против 11,1% - у мальчиков, p=0,037). Полиморфный вариант Htzg генотипа 66 *AG* гена *MTRR* при плоскостопии с большей частотой зарегистрирован в группе девочек (78,0% против 22,0% - у мальчиков, p=0,014). При миопии статистически значимые гендерные различия были выявлены в распределении Hmzg генотипа *4G*(-675)*4G* гена *PAI-1* в группе девочек (50,4%, p=0,005).

Таким образом, по данным анкетирования дополнительно выявлено, что у девочек чаще встречались: семейный тромботический анамнез, заболевания щитовидной железы, хронический пиелонефрит, хронический гастродуоденит, повышенная заболеваемость ОРВИ, нарушения осанки, миопия, ювенильный остеохондроз, ангиодисплазия и патологическая извитость сосудов, у мальчиков – бронхиальная астма, вегето-сосудистая дистония, плоскостопие, деформация грудной клетки, дополнительная хорда и перетяжка желчного пузыря. Частота встречаемости полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма в определенной степени сопряжена с группой здоровья и полом подростков. У девочек при нарушении осанки и миопии чаще выявлялся Hmzg генотип *4G*(-675)*4G* гена *PAI-1*, при сколиозе и плоскостопии преобладал Htzg генотип 20210 *GA* гена *FII,* а при плоскостопии Htzg генотип 20210 *GA* гена *FII* и Htzg генотип 66 *AG* гена *MTRR*. У мальчиков при сколиозе достоверно чаще регистрировали Htzg генотип 10976 *GA* гена *FVII* и Hmzg генотип 1298 *CC* гена *MTHFR*. Полиморфизмы изученных генов системы свертывания крови и фолатного цикла при соматических болезнях у подростков занимают нейтральную позицию и, вероятнее всего, непосредственного отношения к развитию данных болезней не имеют.

Следующим этапом исследования состояния здоровья подростков явилось определение показателей качества жизни детей и установление гендерных особенностей. На основании изучения качества жизни подростков проведен более

полный комплексный анализ физического, психологического и социального функционирования детей.

Гендерные особенности параметров качества жизни исследованы у 994 подростков в возрасте 15-16 лет, постоянно проживающих в г. Барнауле.

Сравнительный анализ степени нарушений по шкалам качества жизни у здоровых мальчиков и девочек позволил установить следующее. В группе девушек статистически значимо больше было число детей с низкими показателями (70 баллов и менее) по шкалам физического (14,6%, $p<0,001$), эмоционального (59,2%, $p<0,001$) функционирования и психосоциального здоровья (29,6%, $p=0,070$). Напротив, высокие значения ответов (интервал 100-91 балл) встречались со статистически значимой разницей чаще у мальчиков по шкалам физического (52,3%, $p<0,001$), эмоционального (21,2%, $p<0,001$), социального (60,3%, $p=0,036$) функционирования, а также психосоциального (22,5%, $p<0,001$) здоровья.

На основании оценки качества жизни здоровых подростков установлены «нормативные» значения показателей и выявлены подростки с низкими значениями (группа риска). Для определения критерия отнесения подростков в группу риска использована методика выделения уровней качества жизни и соответственного распределения по ним респондентов [Альбицкий В.Ю. и др., 2011]. В качестве критерия был определен общий балл, поскольку он является интегральной характеристикой качества жизни обследуемого. Распределение здоровых подростков с учетом значений общего балла по уровням качества жизни показало, что в группе с очень низкими показателями (70 и менее баллов) преобладает число девочек (19,6% против 7,5% мальчиков; $p<0,001$) (рис. 2). Данное значение общего балла было принято в качестве критерия отнесения подростков в группу риска.

Выделение здоровых подростков с низкими показателями качества жизни позволит обоснованно формировать группу медико-социального риска и определять индивидуальные превентивные и коррекционные мероприятия, направленные на реабилитацию этого контингента подростков. Для уточнения

ведущей причины низкого уровня качества жизни здоровых подростков, следует использовать междисциплинарный подход (педиатр, психолог, невролог, психиатр). Особое внимание должно быть уделено психологической коррекции выявленных отклонений и мониторингу качества жизни. Подростки подлежат взятию на учет подростковым врачом, а реализация намеченных мероприятий может быть успешно решена во вновь создаваемых центрах здоровья для детей.

Таким образом, изложенные выше данные убедительно свидетельствуют о наличии гендерных особенностей у подростков 15-16 лет г. Барнаула как в распределении по группам здоровья, так и в отношении ряда параметров качества жизни. Гендерные особенности качества жизни подростков, характеризуются преобладанием у мальчиков показателей по всем шкалам опросника, высоким (не зависимо от пола) уровнем социального и физического функционирования, а также низким уровнем у мальчиков – школьного, у девочек – эмоционального функционирования. Общий уровень качества жизни и состояния здоровья девочек 15-16 лет существенно ниже, чем у мальчиков. Качество жизни подростков с хроническими болезнями в стадии клинической ремиссии характеризуется высоким уровнем межличностного общения и превалированием у мальчиков физического и эмоционального функционирования, а также общего балла. Выявлена отчетливая тенденция к снижению качества жизни подростков с I по III группы здоровья при сохранении гендерных особенностей параметров качества жизни.

Определены «нормативные» значения показателей качества жизни здоровых подростков и предложен критерий для отнесения здоровых подростков с низкими параметрами в группу риска. С целью профилактики отдаленных последствий здоровые подростки с низким уровнем качества жизни подлежат взятию на учет подростковым врачом, диспансерное наблюдение следует организовать, используя междисциплинарный подход с привлечением невролога, психолога, психиатра и других специалистов.

Особый интерес представляло изучение влияния полиморфизма в генах системы фолатного цикла на качество жизни подростков.

Впервые выявлено, что у подростков - носителей аллелей *C* 677 и *T* 677 гена *MTHFR*, в основном, сохраняются гендерные особенности параметров качества жизни характерные для подростков 14-16 лет г. Барнаула. Вместе с тем, в группе носителей генотипа 677 *TT* гена *MTHFR* наблюдается нивелирование гендерных различий этих параметров, что может быть расценено, как негативное влияние генотипа на качество жизни подростков. Исследование качества жизни подростков с генотипом *A*1298*C MTHFR* выявило преобладание показателей у мальчиков практически по всем шкалам опросника: физическое и эмоциональное функционирование ($p<0,001$), психосоциальное здоровье ($p=0,021$) и общий балл ($p=0,003$). По социальному ($p=0,174$) и школьному функционированию ($p=0,304$) статистически значимых различий не наблюдалось.

Сравнительный анализ параметров качества жизни подростков с генотипом 1298 *AA* и носительством генотипа 1298 *AC* показал, что у мальчиков с аллелем *A* гена MTHFR по отношению к гетерозиготному варианту генотипа 1298 *AC* показатели качества жизни выше, чем у девочек, по 5 шкалам опросника ($p<0,001$), за исключением только школьного функционирования ($p=0,868$).

Интересно, что при носительстве минорного аллеля *C* 1298 гена *MTHFR* констатировано отсутствие гендерных статистически значимых различий по всем шкалам опросника, то есть наблюдается нивелирование гендерных различий показателей качества жизни.

Особый интерес представляла оценка параметров качества жизни детей при наличии компаунд-гетерозигот по аллелям *T* 677 и *C* 1298 (генотип 677*CT* / 1298*AC*).

Установлено, что показатели качества жизни мальчиков и девочек с носительством компаунд-гетерозигот *677CT/1298AC* имели статистически значимое различие по эмоциональному функционированию ($p=0,002$), психосоциальному здоровью ($p=0,036$) и общему баллу ($p=0,042$). Таким образом, при носительстве двух полиморфизмов *C*677*T* и *A*1298*C* гена *MTHFR* детерминируется более низкая ферментативная активность, чем у гетерозигот, по

любому из двух полиморфизмов, что сопровождается нивелированием гендерных особенностей и снижением показателей качества жизни у мальчиков.

Показано, что при наличии компаунд-гетерозигот 677*CT*/66*AG* показатели качества жизни мальчиков преобладали по физическому (p=0,050) и социальному (p=0,045) функционированию. По остальным шкалам опросника статистически значимых различий по отношению к девочкам не выявлено. Определено, что носительство двух полиморфизмов *C*677*T* и *A*1298*C* гена *MTHFR*, а так же наличие компаунд-гетерозигот 677 *CT MTHFR*/66 *AG MTRR* сопровождается нивелированием гендерных особенностей и снижением качества жизни у подростков.

С учетом анализа частоты встречаемости тромбогенных аллельных полиморфизмов, на основании данных литературы, результатов собственных исследований, личного клинического опыта, обследованные подростки были разделены на две условные группы: 1-я - группа высокого тромбогенного риска (ВТР) (n=102); 2-я - группа сравнения (ГС) (n=1204).

Определение прогностических признаков для отбора подростков в группу высокого тромбогенного риска выполнено посредством попарного сравнения частот признаков у подростков высокого тромбогенного риска и у подростков группы сравнения.

Использование точного критерия Фишера позволило установить у подростков группы высокого тромбогенного риска статистически значимое преобладание частот генотипов 4 генов факторов свертывания крови и частот генотипов 2 генов фолатного метаболизма. У 102 детей группы ВТР была определена большая частота (22,5%, p<0,001) носительства Htzg генотипа 20210 *GA* гена *FII* и лишь у 1,0% школьников она была зарегистрирована в группе сравнения (p<0,001). Все подростки, носители гетерозиготного генотипа 1691 *GA* гена *FV* были включены в группу ВТР. Следует отметить, что носительство Hmzg варианта 4G(-675)4G гена PAI-1, достоверно чаще (46,1%, p=0,005), встречалось у подростков группы высокого тромбогенного риска. Распределение Htzg генотипа 1565 *TC* гена *GPIIIa* достоверно чаще регистрировалось в группе ВТР

(35,7%, *p*=0,046). При сравнении частот генов фолатного метаболизма установлено, что частота Hmzg генотипа гена *MTHFR* у подростков ВТР (43,1%) была в 7,1 раза выше, чем в группе сравнения (6,1%, *p*<0,001). Полиморфный вариант Htzg генотипа 2756 *AG* гена *MTR* достоверно чаще определялся в группе высокого тромбогенного риска (43,5%, *p*=0,019)

Аналогичная ситуация наблюдалась также в отношении количества ген-генных ассоциаций: у подростков из группы ВТР ассоциации из 3 полиморфизмов составили 35,4% против 12,3% у подростков из ГС (*p*<0,001), из 6 полиморфизмов - соответственно 7,6% и 1,2% (*p*<0,001).

Из 28 проанализированных заболеваний статистически значимое преобладание показателей зафиксировано только в группе ВТР для ожирения (*p*=0,033), ювенильного остеохондроза (*p*=0,031) и вегетососудистой дистонии (*p*=0,014).

Установлено, что среди детерминантов генетической тромбофилии, наибольшую информативность имеют наличие гомозиготного варианта *677 TT* гена *MTHFR* [1,85 балла], гетерозиготного полиморфизма *20210 GA* гена *FII* [1,51 балла] и ассоциации полиморфизмов, особенно при наличии 7 ген-генных взаимодействий [0,88 балла].

Вместе с тем, временные прогностические признаки характеризуются низкими значениями информативности и процента риска. Так, частота ювенильного остеохондроза у подростков высокого тромбогенного риска (6,9%) была в 2,6 раза выше, чем у подростков группы сравнения (2,7%, *p*=0,031). При этом информативность по С. Кульбаку составила 0,09 бала, а процент риска был на уровне 1,3.

Расчет относительного риска (ОР) показал, что у подростков ВТР частота генетических полиморфизмов была статистически значимо выше, чем у подростков группы сравнения. Так, ОР полиморфного варианта 677 *TT* гена *MTHFR* составил 7,02 [95% ДИ: 5,13-9,60 (z=12,177; p<0,001)]; частота полиморфизма 2756 *GA* гена *MTR* у подростков высокого тромбогенного риска

была в 2 раза выше, чем у подростков группы сравнения [ОР=2,06; 95% ДИ: 1,24-3,42; (z=2,809; p=0,005)].

В результате расчета ОШ получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что носительство изученных генетических полиморфных вариантов генов ассоциировано с высокой вероятностью развития тромбозов у подростков ВТР по отношению к подросткам группы сравнения. Так, ОШ полиморфизма 677 *TT* гена *MTHFR* составило 11,58; 95% ДИ: 7,33-18,29 (z=10,506; p<0,001). Следовательно, вероятность развития тромбоза у подростков ВТР при носительстве гомозиготного варианта гена *MTHFR* в 11,58 раза выше, чем у подростков группы сравнения (p<0,001).

Представленные выше данные были использованы при разработке прогностической таблицы для формирования группы высокого тромбогенного риска. В прогностическую таблицу были включены наиболее информативные постоянные факторы риска (варианты генов *MTHFR, FII, FGB, MTR, GPIIIa, PAI-1*), ген-генные ассоциации - трех, шести, семи полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма, в число временных факторов риска вошли – ожирение, ювенильный остеохондроз, вегето-сосудистая дистония.

В результате клинической апробации таблицы, в группу высокого тромбогенного риска вошли 79 подростков, или 6,4% от общего числа обследованных.

Отобранные дети, подлежат включению в региональный регистр, последующему обследованию и проведению персонифицированных мероприятий первичной тромбопрофилактики. С этой целью привлечены Центры здоровья для детей в городах Алтайского края.

Рассчитаны величины чувствительности, специфичности, прогностической значимости признаков для прогнозирования и отбора подростков в группу высокого тромбогенного риска. Определено, что наиболее чувствительными признаками для включения подростков в группу ВТР, при исследовании генетических полиморфизмов, выявлены: генотип 677 (*TT*) гена *MTHFR* (Se=43,14; 95% ДИ: 33,37 – 53,32); генотип (-675) *4G4G* гена *PAI-1* (Se=46,08; 95%

ДИ: 36,16-56,23), гетерозиготный вариант 2756 (*AG*) гена *MTR* (Se=43,48; 95% ДИ: 23,22-65,49). Среди клинических признаков наибольшая чувствительность определена для вегето-сосудистой дистонии (Se=48,06). Показатель специфичности колебался от 67,77; 95% ДИ: 65,05-70,41 для гена *PAI-1* (-675) *4G/4G* до 99,92; 95% ДИ: 99,54-99,99 для ассоциации 7 ген-генных взаимодействий. Наиболее специфичными признаками явились: ассоциации полиморфизмов, особенно наличие 7 ген-генных взаимодействий (Sp=99,92), гетерозиготный полиморфизм 20210 (*GA*) гена *FII* (Sp=99,0) из соматической патологии – ожирение (Sp=99,83), остеохондроз (Sp=97,26).

Таким образом, в результате проведенных исследований научно обосновано и статистически доказано наличие в популяции подростков с высоким тромбогенным риском. Полученные нами данные позволили сформулировать методологию формирования групп высокого тромбогенного риска, разработать прогностические критерии, оформить их в виде прогностической таблицы для отбора подростков в группу высокого тромбогенного риска. Таблица характеризуется высокой величиной специфичности, средними величинами чувствительности и прогностической значимости положительного результата, при работе с которой может быть допущено не более 5% ошибочных решений.

После окончательного формирования группы ВТР с учетом не только постоянных, но и временных факторов тромбогенного риска, было проведено обследование в семьях детей из группы высокого тромбогенного риска (29 семей).

Всего обследовано 85 человек, из них: 29 подростков и 38 родственников – родителей подростков или второе (среднее) поколение, 18 человек старшего поколения (бабушки, дедушки). В среднем в каждой семье проходили обследование от 2 до 6 человек (3,0±2,7 человек).

Всем 85 членам семей выполнена молекулярно-генетическая диагностика носительства четырех тромбогенных полиморфизмов и мутаций, проведено исследование уровня гомоцистеина в сыворотке крови и показателей гемостаза.

При анализе частоты встречаемости генетических полиморфизмов в трех поколениях установлено, что полиморфный вариант генотипа 677 *TT* гена *MTHFR* с большей частотой определялся у подростков, чем у старшего поколения (*p*=0,033). Генетический полиморфизм *F V* Лейден, гетерозиготный вариант (1691 *GA)* встречался с достоверно значимой частотой у подростков (*p*=0,018), тогда как в старшем поколении варианта этой мутации обнаружено не было.

Помимо молекулярно-генетического исследования всем членам семьи и подросткам группы высокого тромбогенного риска было проведено исследование системы гемостаза с целью исключения тромботической готовности и своевременной коррекции.

По результатам исследования системы гемостаза подростков и членов их семей, изменений показателей выявлено не было. Все показатели находились в пределах установленной нормы. Однако, при сравнении показателей между тремя поколениями, выявлены статистически достоверные различия. У подростков определено снижение активности системы протеина С при сравнении с родителями (p=0,01) и старшим поколением (p=0,007).

Методом разностного анализа, проведен расчет уровня гомоцистеина в трех поколениях. Сравнительный анализ позволил выявить высокую концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови в группе подростков (8,9±3,7 мкмоль/л), которая была значимо выше, чем у родителей (3,5±2,6 мкмоль/л), (*p*=0,0004*)* и старшего поколения (4,0±2,4мкмоль/л), (*p*=0,009*)*. Уровень фибриногена (*p*=0,001) и СРБ (*p*=0,003) был достоверно ниже у подростков по сравнению с родителями и старшим поколением. Можно предположить, что с возрастом риск развития вялотекущих воспалительных процессов возрастает.

В общем анализе крови были зафиксированы достоверные различия в уровне гемоглобина, который был выше у родителей подростков *(p*=0,03), чем у самих подростков и старшего поколения (*p*=0,04).

Таким образом, при проведении исследования аллельных генетических полиморфизмов и системы гемостаза в семьях подростков группы высокого

тромбогенного риска, определено усиление тромботической готовности в младшем поколении по сравнению с предыдущими по частотам носительства гетерозиготного генотипа 1691 *GA* гена *FV* Лейден (p=0,018), гомозиготного генотипа *TT* 677 гена *MTHFR* (p=0,033), повышением уровня гомоцистеина (p=0,004) и снижением активности системы протеина С.

Учитывая полученные результаты, можно констатировать, что генетические полиморфизмы достоверно чаще встречаются в младшем поколении, чем у родственников I и II степени родства, т.е. генетический груз возрастает в последующих поколениях и происходит усиление тромботической готовности в младшем поколении.

Таким образом, в данном научном исследовании впервые разработана и внедрена новая методология формирования группы детей высокого тромбогенного риска. Предложен дифференцированный подход к модификации управляемых факторов риска и к управлению состоянием тромботической готовности. Создан и внедрен в клиническую практику на базе Центров здоровья Алтайского края персонифицированный протокол первичной тромбопрофилактики сердечно-сосудистых заболеваний в онтогенезе. Формируется и наполняется региональный Регистр подростков с высоким тромбогенным риском в онтогенезе. Осуществление первичной тромбопрофилактики у детей в онтогенезе позволит улучшить показатели здоровья детей и в перспективе повысить рождаемость, снизить инвалидизацию и смертность среди трудоспособного населения.

Учитывая то, что в России подобных крупных популяционных исследований по распространенности тромбогенных аллельных полиморфизмов ни у взрослых, ни у детей не проводилось, планируется дальнейшая разработка темы, масштабирование данного проекта на территории Алтайского края и его реализации в других регионах РФ.

Выводы:

1. В популяции подростков 15-16 лет частота встречаемости полиморфных вариантов генов повышенного риска развития тромбоза составляет 94,3%. В популяции мальчиков подросткового возраста с большей частотой выявлялся гомозиготный вариант 20210 *GG* гена *FII* (p=0,025) и гетерозиготный вариант 10976 *GA* гена фактора *VII* (p=0,036). В популяции девочек-подростков с большей частотой фиксировали полиморфный вариант *A*2756*G* гена *MTR* в гомозиготном состоянии (p=0,012) и полиморфный вариант *A*66*G* гена *MTRR* в гетерозиготном состоянии (p=0,037).

2. По результатам анкетирования подростков, установлено, что семейный тромботический анамнез в 2,8 раза чаще выявлялся у девочек (p=0,0001). Бронхиальная астма в 3,4 раза (p=0,002), синдром вегето-сосудистой дистонии в 1,3 раза (p=0,008) преобладали у мальчиков, у девочек чаще определялись в 4,2 раза заболевания щитовидной железы (p=0,0002), хронический пиелонефрит в 4,5 раза (p=0,0001), хронический гастродуоденит в 2,2 раза (p=0,008), миопия 1,2 раза (p=0,020), в 3,9 раз повышенная заболеваемость ОРВИ. Вредные факторы риска встречались одинаково часто, вне зависимо от пола, игровыми видами спорта сравнительно больше в 3,1 раз занимались мальчики (p=0,0001).

3. Снижение общего уровня качества жизни у девочек по шкалам опросника колебалось от 29,2% до 61,7% по отношению к мальчикам. Носительство генотипа 677 *TT* гена *MTHFR*, минорного аллеля 1298*C* гена *MTHFR*, а также сочетание компаунда полиморфизмов *C*677*T* и *A*1298*C* гена *MTHFR*, компаунд-гетерозигот 677 *CT MTHFR* / 66 *AG MTRR* сопровождается нивелированием гендерных особенностей и снижением качества жизни у здоровых подростков.

4. Разработаны критерии отбора для формирования группы высокого тромбогенного риска, в которую вошли 79 подростков, или 6,4% от общего числа обследованных. Наиболее информативными оказались постоянные факторы риска (варианты генов *MTHFR*, *FII*, *FGB*, *MTR*, *GPIIIa*, *PAI-1*), в число временных

факторов риска вошли – ожирение, ювенильный остеохондроз, вегето-сосудистая дистония.

5. Определено усиление тромботической готовности в младшем поколении по сравнению с предыдущими по частотам носительства гетерозиготного генотипа *FV* Лейден (p=0,018), гомозиготного генотипа *TT* 677 *MTHFR* (p=0,033), повышением уровня гомоцистеина (p=0,004) и снижением активности системы протеина С.

6. Создан и внедрен в клиническую практику на базе Центров здоровья города Барнаула Алтайского края персонифицированный протокол первичной тромбопрофилактики сердечно-сосудистых заболеваний в онтогенезе.

Практические рекомендации

1. Продолжить наполнение регионального Регистра путем дополнительного обследования подростков группы высокого тромбогенного риска и решения вопросов персонифицированной первичной тромбопрофилактики.

2. Врачам-педиатрам Центров здоровья, выявлять постоянные факторы тромбогенного риска в семьях подростков группы высокого тромбогенного риска (у родственников I-ой и II-ой степени родства), для уточнения их генетического профиля и своевременного применения мер профилактики в отношении риска возникновения тромбоза.

3. Подростков с низким уровнем качества жизни (общий балл менее 70), с целью профилактики отдаленных негативных последствий (депрессий, суицидов), включать в группу медико-социального риска для проведения индивидуальных реабилитационных мероприятий этого контингента подростков.

4. При диспансерном наблюдении подростков с низким уровнем качества жизни, использовать междисциплинарный подход с привлечением невролога, психолога, психиатра для уточнения ведущей причины низкого уровня качества жизни. Особое внимание уделять мониторингу качества жизни, оказанию семье медико-психологической помощи и организовать

психологическое сопровождение подростка. Реализовать намеченные лечебно-профилактические мероприятия в Центрах здоровья для детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, И. В. Качество жизни и социальная адаптация детей с бронхиальной астмой [Текст] /И.В. Александрович// Российский семейный врач. — 2005. Т. 9, №2. — С. 41-45.
2. Алексеева, Е. И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей [Текст] /Е.И. Алексеева// Качество жизни. — Медицина. - 2008. - С. 14-17.
3. Айламазян, Э.К. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений [Текст]/Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина //Акушерство и гинекология. – 2010. - № 3. – С. 3-9.
4. Алтухов, Ю.П. Генетические процессы в популяции [Текст] /Ю.П. Алтухов. - М.: ИКЦ Академкнига, 2003. – 431 с.
5. Альбицкий, В.Ю. Возможности использования критериев качества жизни для оценки состояния здоровья детей [Текст] /В.Ю.Альбицкий, И.В.Винярская //Российский педиатрический журнал. - 2007. - №5. - С.54-56.
6. Альбицкий В. Ю., Винярская И. В. Новый подход к комплексной оценке состояния здоровья детей с использованием критерия качества жизни [Текст] /В.Ю.Альбицкий, И.В.Винярская // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2007. - № 5. - С. 16-17.
7. Атраментова, Л.А., Филипцова О.В. Введение в психогенетику [Текст]: учебное пособие/ Л.А Атраментова, О.В. Филипцова. - М., «Флинта». – 2004. – 472 с.
8. Бадьина, О.С., Центр здоровья для детей – новые возможности профилактической работы в педиатрии [Текст] / О.С. Бадьина // Сб. мат. XVII съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2013. – С. 27.
9. Баймурадова, С. М. АФС и генетические формы тромбофилии у беременных с гестозами [Текст] / С. М. Баймурадова, В.О. Бицадзе, Т. Е.

Матвеева, О.С. Аляутдина, Л. И. Патрушев, А. Д. Макацария //Акушерство и гинекология. - 2004. - №2. – С. 21-27.

10. Баранов, А.А. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии [Текст] /Под ред. А.А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 608 с.
11. Баранов, А.А. Изучение качества жизни в педиатрии [Текст]/А.А.Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В.Винярская. – М.: Союз педиатров России, 2010. - 272 с.
12. Баранов, А.А. Изучение качества жизни детей — важнейшая задача современной педиатрии [Текст] /А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, С.А. Валиуллина [и др.] //Российский педиатрический журнал. — 2005. — № 5. — С. 30-34.
13. Баранов, А. А. Методы определения и показатели качества жизни детей подросткового возраста [Текст]: пособие для врачей /А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, С.А. Валиуллина [и др.]. - М., 2005. — 30 с.
14. Баранов, А.А. Итоги, задачи и перспективы изучения качества жизни в отечественной педиатрии [Текст] /А.А.Баранов, В.Ю.Альбицкий, И.В.Винярская [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — № 3. - С. 6-8.
15. Баранов, А.А. Государственная политика в области охраны здоровья детей: вопросы теории и практика [Текст]: монография /А.А. Баранов, Ю.Е. Лапин. – М.:ДЕПО, 2009. – С.188.
16. Баранов, А.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий [Текст] / А.А. Баранов, В.Р. Кучма [и др.]. - Москва: Научный центр здоровья детей РАМН, 2008. - 216 с.
17. Баранов, А.А. Состояние здоровья современных детей и подростков и роль медико-социальных факторов в его формировании [Текст] /А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева //Вестник РАМН. – 2009. – № 5. – С. 6–11.
18. Баранов, А.А. Клинические рекомендации [Текст] /Баранов А.А., Беленков Ю.Н., Гусев Е.И., Давыдов М.И. [и др.] //Стандарты ведения больных. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 928 с.

19. Баркаган, З.С. Геморрагические заболевания и синдромы [Текст]: монография /З.С. Баркаган. - М.: Медицина, 1988.-528 с.
20. Баркаган, З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе [Текст] / З.С. Баркаган // Консилиум. 2000. – №6. С.61-65.
21. Баркаган, З.С. Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах [Текст] / З.С. Баркаган, П.А. Воробьев, А.И. Кириенко // Отраслевой стандарт (ОСТ 91500.11.0007 – 2003). - М.: Издательство «Ньюдиамед», 2004. – 64 с.
22. Баркаган, З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилии [Текст] /З.С. Баркаган //Проблемы гематологии и переливания крови. - 1996. - №.3. - С.5-15.
23. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза [Текст] / Баркаган З.С., Момот А.П. - Москва: Ныодиамед, 2008. - 292 с.
24. Баркаган, З.С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов [Текст] /З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Ангиология и сосудистая хирургия. 2002. №1. С.65-71.
25. Батюшин, М.М. Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности, осложнившейся развитием почечной дисфункции [Текст] /М.М. Батюшин, Н.С. Врублевская, В.П. Терентьев //Клиническая нефрология. – 2010. - №5. – С. 41-44.
26. Белеванцева, А.В. Генетическая карта здоровья [Текст]: методическое руководство для врачей и пациентов /А.В. Белеванцева [и др.]. – М.: Новосибирск, 2010. – 21 с.
27. Бельков, В.В. Этот загадочный липопротеин (А). Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза [Текст] /В.В. Бельков. – Пущино: ЗАО ДИАКОН, 2008. – 56 с.

28. Белоусова, Т.В. Перинатальные аспекты тромбофилических состояний у беременных [Текст] /Т.В. Белоусова, И.О. Маринкин [и др.] //Сибирское медицинское обозрение. - 2010. - №.5. - С.61-63.
29. Белоусов, Д.Ю. Качество жизни, связанное со здоровьем детей: обзор литературы [Текст] /Д.Ю. Белоусов //Качественная клиническая практика. - 2008. - №2. – С.28-38.
30. Березовский Д.П. Молекулярно-генетические основы тромбофилий [Текст] /Д.П. Березовский, В.В. Внуков, И.В. Корниенко// Гематология и трансфузиология. – 2008, Т.53, № 6. – С. 36-41
31. Бескоровайная, Т. С. Влияние некоторых генетических факторов на нарушение репродукции у человека [Текст]/ Т. С. Бескоровайная: дисс. … канд. мед. наук. - М.: [б. и.], 2005. - 89с.
32. Богоявленский, В.Ф. Профилактика и лечение тромбофилии в практике семейного врача [Текст] / В.Ф. Богоявленский, Р.М. Газизов [и др.] //Казанский медицинский журнал. - 2004. - Т.6. - №85. - С.464-468.
33. Бокарев, К.Н. Тромбофилии, венозные тромбозы и их лечение [Текст] /К.Н. Бокарев, М.И. Бокарев // Клиническая медицина. - 2002. - №.5. - С.4-8.
34. Бокарев, К.Н. Тромбофилии [Текст] /К.Н. Бокарев, Л.В. Попова //Врач. - 2010. - №.5. - С.2-5.
35. Бочков, Н.И. Клиническая генетика [Текст] /Н.И. Бочков. - Москва: Гэотар-Мед, 2002. – 355 с.
36. Вайнер, А.С. Система фолатного обмена и врожденные пороки развития: эффект материнского генотипа [Текст] /А.С. Вайнер, Д.А. Жечев, А.Н. Ширшова, Е.А. Кудрявцева и др.//Мать и Дитя в Кузбассе. -2012. - №4 (51). – С. 7-12.
37. Вальд А. Последовательный анализ [Текст]: Пер. с англ. - М.: Физматлит, 1960. - 328 с.
38. Вашукова Е.С. Современные подходы к диагностике наследственных форм тромбофилии [Текст] /Е.С. Вашукова, А.С. Глотов, Т.Э. Иващенко, М.С.

Зайнулина и др. //Российский педиатрический журнал. – 2008. - № 5. – С.49-53.

39. Виноградов, В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов [Текст] / В.Л. Виноградов, С.А. Васильев// Тромбоз гемостаз и реология. - 2007. - №.3. - С.3-14.

40. Винярская, И.В. Показатели качества жизни здоровых подростков, проживающих в разных регионах России [Текст] /И.В. Винярская //Общественное здоровье и здравоохранение. – 2007. - №3. - С. 37-40.

41. Внуков, В.В. Молекулярно-генетические основы тромбофилии [Текст] /В.В. Внуков, К. В. Корниенко [и др.] //Гематология и трансфузиология. - 2008. - №6. - С.36-41.

42. Воробьев, А. И. Гиперкоагуляционный синдром в клинике внутренних болезней [Текст]: доклад на заседании МГНОТ 12 ноября 2008 г. // Московский доктор. Вестник Московского городского научного общества терапевтов. - 2009. - №.3(92). - С.4-5.

43. Гайфуллина, Р.Ф. Роль генетического полиморфизма в патогенезе цереброваскулярных заболеваний [Текст] /Р.Ф. Гайфуллина, М.Н. Катина, Ф.Ф. Ризванова [и др.] //Казанский медицинский журнал. - 2012.-N 4.- С.663-667.

44. Гомелля, М.В. Изменчивость генетических маркеров протромботических нарушений у детей [Текст] /М.В. Гомелля, С.Е. Большаков // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - Т.8. - №91. - С.5-7.

45. Горовенко, Н.Г. Влияние полиморфизма С677Т гена MTHFR на фолатный статус и уровень гомоцистеина в сыворотке крови детей с когнитивными расстройствами [Текст] /Н.Г. Горовенко, Н.В. Ольхович, З.И. Россоха и др. // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии, клинической иммунологии и медицинской генетики.- Киев-Луганск, 2010.- С.61-70.

46. Гречанина, Е.Я. Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот [Текст] / Е.Я. Гречанина, Р. Маталон, Ю.Б. Гречанина, И.В.

Новикова и др. // Российский вестник перинаталогии и педиатрии. – 2009. - №1. – С.53-61.

47. Гречанина, Е.Я. Распространенность полиморфизмов С677Т MTHFR и A66G MTRR генов системы фолатного цикла в популяции Восточной Украины [Текст] /Е.Я. Гречанина, В.А. Гусар // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии, клинической иммунологии и медицинской генетики.- Киев-Луганск, 2010.- С.91-97.
48. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях [Текст]: учеб.-метод, пособие /Е.В. Гублер, А.А. Генкин. - Л.: Медицина, 1973. – 144 с.
49. Давыдов, М.И. Здоровье детей и подростков – системообразующий фактор государственной политики в сфере здравоохранения и образования, национальной безопасности России [Текст] /М.И. Давыдов ///Здоровье и образование детей – основа устойчивого развития российского общества и государства. Научная сессия академий 5–6 октября 2006 г. М.: Наука, 2007. – С. 11–18.
50. Джанджгава, Ж. Г. Неудачи ЭКО и материнская тромбофилия [Текст] / Ж. Г. Джанджгава, В. О. Бицадзе // Проблемы репродукции. - 2005. - №5. – С. 41-43
51. Долгих, Т.И. Полиморфизмы генов системы гемостаза у лиц с отягощенным наследственным анамнезом по тромбофилии [Текст] / Т.И. Долгих, Н.А. Магда //Тромбоз гемостаз и реология. - 2009. - №.2. - С.60-63.
52. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза [Текст] / под общ. ред. В.В. Долгов, П.В. Свирин. - Москва - Тверь: Триада, 2005. - 227 с.
53. Жарков, П.А. Влияние носительства протромботических полиморфизмов на риск развития венозного тромбоза у детей [Текст] /П.А. Жарков, Е.В. Ройтман, П.В. Свирин, Л.Е. Ларина [и др.] //Гематология и трансфузиология. – 2012. - т.57, № 4. – С. 27-32.

54. Жарков, П.А. Влияние носительства протромботических полиморфизмов на риск развития тромбозов у детей [Текст]: автореф. дис. …. канд. мед. наук/ П.А. Жарков. – Москва, 2013. – 24 с.

55. Жданова, Л.В. Исследование антител к фосфолипидам у детей с тромбозами, неврологическими и гематологическими заболеваниями: автореф. дисс…. канд. мед. наук [Текст] / Л.В. Жданова; 2009. – 24 с.

56. Жданова, Л.В. Причины ишемических инсультов у детей и подростков [Текст] /Л.В. Жданова, М.Ю. Щербакова, Г.М. Решетняк, Л.И. Патрушев [и др.] //Педиатрия. – 2011. -Том 90, № 5. – С. 88-90.

57. Животова Е.В., Перспективы профилактической работы в условиях центров здоровья для детей [Текст] / М.В. Лавыгина, М.Ю. Галактионова // Сб. мат. XVII съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2013. – С. 218.

58. Жиляева, Т.В. Нарушения обмена фолатов в свете дизонтогенетической гипотезы этиологии шизофрении /Т.В. Жиляева //Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, № 1. – С.88-94.

59. Засухина, Г.Д. Полиморфизм генов и поражение внутренних органов у детей с синдромом Дауна [Текст] /Г.Д. Засухина, Л.А. Курбатова, Ж.М. Шагирова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. -№ 3. – С.71-73.

60. Зайнулина М.С. К вопросу о механизмах развития тромбофилии при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты и гестозе [Текст]/ С. С. Зайнулина: материалы VII Российского форума «Мать и дитя». – М., 2005. - 74 с.

61. Зайчик, А. Ш. Основы патохимии [Текст]/ А. Ш. Зайчик, Л. П.Чурилов: учебник для студентов медицинских вузов. – СПб.: ЭЛБИ – СПб., 2001. – 688 с.

62. Зорилова, И.В. Генетически обусловленные тромбофилические состояния как фактор риска ишемических нарушений мозгового кровообращения у

пациентов молодого возраста [Текст] /И.В. Зорилова, С. Н. Иллариошкин, О.Ю. Реброва, Б.А. Кистенев [и др.] //Инсульт. – 2006. - №18. – С. 17-25.

63. Зыков, В.П. Ишемический инсульт у детей [Текст]: учебное пособие/ В.П. Зыков. - М.: Москва, 20011. - 72 с.
64. Зыков, В.П. Ишемический инсульт у детей [Текст] / В.П. Зыков, Л.В. Ушакова //Российский медицинский журнал. - 2008. - №.6. - С.27-31.
65. Калашникова, Е. А. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции [Текст] / Е. А. Калашникова, С. Н. Кокаровцева // Медицинская генетика. – 2005. - №8. – С.386-391.
66. Капустин, С.И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоэмболизма [Текст]: автореф. дисс…. д-ра. мед. наук /С.И. Капустин. – Санкт-Петербург: [б. и.], 2007.- 45 с.
67. Капустин, С.И. Наследственная тромбофилия как полигенная патология [Текст] /С.И. Капустин // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2006. — №.2. - С.24-34.
68. Козлова, Т.В. Наследственные дефекты в системе гемокоагуляции как факторы риска тромбообразования. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии варфарином [Текст]: автореф. дисс…. д-ра. мед. наук/ Т.В. Козлова. - Москва, 2006. – 48 с.
69. Козловская, Н.Л. Генетическая тромбофилия и почки [Текст] / Н.Л. Козловская, Л.А. Боброва //Клиническая нефрология. — 2009. - №.3. - С.23-32.
70. Колесникова, М.А. Центры здоровья для детей – «школы» здорового образа жизни [Текст] /М.А. Колесникова, И.И. Мироненко //Актуальные вопросы педиатрии: Мат. краевой итоговой педиатр. конф. под ред. Миллера В. Э. – Барнаул, 2012. – С. 90-91.

71. Косова, С.А. Опыт работы детских центров здоровья в РФ [Текст] / С.А. Косова // Сб. мат. XVII съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2013. – С. 289.
72. Костюченко, Г.И. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике [Текст]: пособие для врачей Г.И. Костюченко, З.С. Баркаган.- М., 2004.- 135 с.
73. Косянкова, Т.В. Гены синтаз оксида азота: полиморфизмы в Сибирских популяциях и их функциональное значение [Текст]: автореф. дисс…. канд. мед. наук /Т.В. Косянкова. – Томск, 2002. - с. 22.
74. Кульбак, С. Теория информации и статистика [Текст]: Пер. с англ. - М.: Наука, 1967. - 408 с.
75. Лемаева, И.В. Тромбоэмболия легочной артерии и флеботромбозы у пациентов с тромбофилическими состояниями. Факторы риска, диагностика, лечение [Текст]: автореф. дис….канд. мед. наук / И.В. Лемаева. – Москва, 2010. – 24 с.
76. Львова, О.А. Генетически детерминированные нарушения гемокоагуляции как причина ишемических инсультов у детей [Текст] /О.А. Львова, О.П. Ковтун, Д.А. Чегодаев //Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2011. - №12. – С.3-9.
77. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений [Текст]: рук. для врачей /А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе [и др.]. – Москва: "Медицинское информационное агентство", 2007. - 1064 с.
78. Махмутова, Ж.С. Популяционно-генетический анализ полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы при дефектах невральной трубки в Казахской популяции [Текст]: автореф. дис….канд. мед. наук /Ж.С. Махмутова. – Москва, 2007. – 24 с.
79. Мари, Р. Биохимия человека [Текст]/ Р. Мари, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. - М.: Мир, 1993. – С. 303-305.

80. Миктадова, А.В. Полиморфизм генов фолатного цикла и предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям [Текст] /А.В. Миктадова, К.А. Коваленко, Е.В. Машкина, Т.П. Шкурат //Главный врач юга России. – 2011. - №4 (27). – С.16-18.

81. Михалева, М.А. Оценка качества жизни здоровых школьников г. Барнаула/ Е.Б. Склярова, Ю.Ф. Лобанов, В.А. Устькачкинцев [Текст] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2009. - № 4. - С. 101-103.

82. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики [Текст]. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.

83. Момот, А.П. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [Текст] /А.П. Момот, Е.В.Ройтман, В.А. Елыкомов [и др.] //Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. - №3. – С. 30 – 78.

84. Мухин, Н. А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [Текст]/ Н. А. Мухин, С. В. Моисеев, В. В. Фомин //Клиническая медицина. – 2001. - №6. - С.7-14.

85. Никольский, М. А. Качество жизни и психосоциальные особенности у детей с бронхиальной астмой [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - С.- Пб., 2005. - 24 с.

86. Новик, А.А. Исследование качества жизни в педиатрии [Текст]: учебно-метод, пособие /А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М.: РАЕН, 2008. – 104 с.

87. Патология гемостаза принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики [Текст] / Под ред. Момот А.П., - Санкт-Петербург: ФормаТ, 2006.-208 с.

88. Овчаренко, С. И. Тромбофилия как причина тромбоза легочных артерий [Текст] /С.И. Овчаренко, Е.А. Сон [и др.] // Трудный пациент. - 2008. - Т.2-3. - №6. - С. 10-14.

89. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья [Текст]: методические рекомендации /В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, А.С. Глотов [и др.]; под ред. В.С. Баранова, Э. К. Айламазяна. – СПб.: «Изд-во Н-Л», ООО, 2009. – 68 с.

90. Павленко, О.А. Распространенность, клиническое и прогностическое значение полиморфизма генов II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов с хронической болезнью почек [Текст] /О.А Павленко, Т.А. Колосовская, О.Ф. Сибирева, Е.Ю. Хитринская [и др.]//Бюллетень сибирской медицины.- 2009. - № 4(2). – С. 80-85.

91. Павленко, Т.Н. Состояние здоровья и качество жизни девочек подросткового возраста г. Оренбурга [Текст] /Т.Н. Павленко, Е.А. Калинина, И.И. Винярская //Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 9-12.

92. Павленко, Т.Н. Состояние здоровья и качество жизни детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения [Текст] /Т.Н. Павленко, И.В. Винярская, Ю.М. Мурзина [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2008. - № 4. - С. 47-50.

93. Подчерняева К.С. Тромбоз в педиатрической практике [Текст] /К.С. Подчерняева //Врач. -2006. - №9. - С.20-23.

94. Приказ Минздравсоцразвития России № 597н от 19 августа 2009 г. Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака.

95. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст]: медицинская статистика /О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.

96. Рычкова, С.В. Качество жизни детей школьного возраста и влияние на него хронической гастродуоденальной патологии [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.-С.-Пб., 2009. - 48 с.

97. Савельев, В.С. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [Текст] / В.С. Савельев, Е.И. Чазов, Е.И. Гусев, А.И. Кириенко [и др.].- М.: Издательство Медиа Сфера, 2010. – 53 с.

98. Свирин, П.В.Факторы патологического тромбообразования у детей и подростков с тромбозами, не связанными с катетеризацией сосудов [Текст] /П.В. Свирин, В.В. Вдовин [и др.] // Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. - 2009. -Т.87.-№4.-С.73-79.

99. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности [Текст]: монография /А.П. Момот [и др.]. - Барнаул: Изд-во Алтайского гос. ун-та, 2011. – 138 с.

100. Спиридонова, М. Г. Популяционное исследование частоты полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в Якутии [Текст]/ М. Г. Спиридонова, В. А. Степанов, Н. Р. Максимов и др.// Генетика. – 2004. –Т. 40, №5. - С. 704-708.

101. Спиридонова, М. Г О роли полиморфных вариантов гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / М. Г. Спиридонова, В. А. Степанов, В. П. Пузырев //Клиническая медицина. – 2001. - №2. – С.10-16.

102. Спиридонова, М. Г. Анализ генных комплексов подверженности к коронарному атеросклерозу [Текст]/ М. Г. Спиридонова, В. А. Степанов, В. П. Пузырев и др.// Генетика. – 2002. – Т. 38, №3. – С. 383-392.

103. Строзенко, Л.А. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья и поведения современных девочек-подростков г. Барнаула [Текст] /Л.А. Строзенко, Ю.Ф. Лобанов //Мир науки, культуры и образования. – 2010. - № 4 (23). – С. 123-125.

104. Строзенко, Л.А. Врожденные и приобретенные факторы тромбогенного риска у девушек-подростков – жителей Алтайского края [Текст] /Л.А. Строзенко, Л.Н. Клименов, Ю.Ф. Лобанов, Г.В. Сердюк, А.П. Момот, М.Л. Филиппенко //Вестник «Акушерство и гинекология». – 2011. - № 6. – С. 220-225.

105. Строзенко, Л.А. Факторы тромбогенного риска и состояние здоровья подростков г. Барнаула [Текст] /Л.А. Строзенко, А.П. Момот, Ю.Ф. Лобанов, И.А. Тараненко, Г.В. Сердюк //Медицина и образование в Сибири. - 2012. - № 2. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http:// ngmu.ru./cozo/mos.

106. Строзенко, Л.А. Гендерные особенности качества жизни и состояния здоровья подростков[Текст] /Л.А. Строзенко, В.В. Гордеев, Ю.Ф., Лобанов, И.В. Винярская //Российский педиатрический журнал. – 2013. - № 3. – С. 51-54.

107. Строзенко, Л.А. Качество жизни подростков при наличии полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) [Текст] /Л.А. Строзенко, В.В. Гордеев, А.П. Момот Сборник материалов XVII съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 14-17 февраля. – М., 2013. – С. 614.

108. Стуров, В.Г. Нарушения конечного этапа свертывания крови у детей и подростков с синдромом системной мезенхимальной дисплазии [Текст]: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук /В.Г. Стуров. – Новосибирск, 2007. - 53 с.

109. Суханова, Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях [Текст]: автореф.дис. ... д-ра. мед. наук /Г.А. Суханова. Москва, 2004. - 45 с.

110. Терлецкая, Р.Н., Проблемы и перспективы развития детских центров здоровья [Текст] / Р.Н. Терлецкая, С.В. Щербакова // Сб. мат. XVII съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2013. – С. 643.

111. Трифонова, Е.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности [Текст] / Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, Т.А. Агаркова, Н.А. Габитова, В.А. Степанов // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 2. – С. 8-15.

112. Трифанова, Е.А. Генетическое разнообразие и неравновесие по сцеплению в локусе метилентетрагидрофолатредуктазы [Текст] /Е.А. Трифонова, М.Г. Спиридонова, В.А. Степанов //Генетика. – 2008.-Т.44, № 10. - С. 1410-1419.

113. Урсуленко, Е.В. Современный взгляд на тромбофилию [Текст] / Е.В. Урсуленко, Н.Н. Мартынович // Сибирский медицинский журнал. — 2010. - Т.3, №94.-С.127-129.

114. Федота, А.М. Полиморфизм С677Т гена MTHFR у больных псориазом [Текст] /А.М. Федота, П.П. Рыжко, Л.В. Рощенюк, В.М. Воронцов и др. //Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия: биология. -2010. - №920. – С. 37-41.

115. Фетисова, И.Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека [Текст] /И.Н. Фетисова, А.С. Добролюбов, М.А. Липин, А.В. Поляков // Вестник новых медицинских технологий. – 2007.- Т.10, №1. – С. 91-96.

116. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины [Текст]: учебное пособие / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. Пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

117. Чугунова, О.Л. Артериальный тромбоз редкой локализации – инфаркт почки у детей [Текст] /О.Л. Чугунова, А.И. Гуревич, М.В. Шумилина // Российский Вестник перинатологии и педиатрии - 2011. - № 5.- С.32-37.

118. Шахматов, И.И. Влияние различной продолжительности однократной физической нагрузки и иммобилизации на реакции системы гемостаза [Текст] /И.И. Шахматов //Фундаментальные исследования.-2010.-№3.-С.144-150.

119. Шевела, А.И. Флеботромбоз и врожденная тромбофилия [Текст] /А.И. Шевела, В.А. Егорова, К.С. Севостьянова [и др.]//Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011.- Т.17, №2. – С.95-99.

120. Шумилина, М.В. Анализ функционального состояния почек и почечной гемодинамики у детей с наследственной тромбофилией [Текст]: автореф. дис…канд. мед. наук/М.В. Шумилина. – Москва, 2011. – 24 с.

121. Щербакова, М.Ю. Антифосфолипидный синдром у детей с соматической патологией [Текст] /М.Ю. Щербакова, Т.М. Решетняк [и др.] // Педиатрия им. Г.Н.Сперанского.- 2008. - Т.4. - №87. - С.119-1124.

122. Яруллина, Г.Р. Опыт работы центра здоровья для детей в республике Татарстан [Текст] / Р.Ф. Шавалиев // Сб. мат. XVI конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2012. – С. 888.

123. Adcock, D. Pediatric thrombosis [Text] /D. Adcock // Clinical Hemostasis Review -2003. -№.17.- P.5.

124. Akbulut, S. Increased levels of homocysteine in patients with ulcerative colitis [Text] /S. Akbulut, E. Altiparmak [et al.] // World J Gastroenterol. - 2010. - Vol. 16. - №19. -P.2411-2416.

125. Agniesika, S.M. Inherited thrombophilia in women with recurrent miscarriages and pregnancy loss in anamnesis – own experience [Text] / S.M. Agniesika [et al.] // Ginekol. Pol.-2008.-Vol. 79, №9. - P.630-634.

126. Akbarian, S. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development [Text] / S. Akbarian, W. J. Bunnty [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry.-1993.-Vol.50, №4.-P.169-177.

127. Asselbergs, F. N. Effects of lymphotoxin-alpha gene and galectin-2 gene polymorphisms on in flamatory biomarkers, cellular adhesion molecules and risk of coronary heart disease [Text] / F. N. Asselbergs, J.K. Pai [et al.] // Clin, Sci. - 2007. - Vol.5. - №112. – P. 291-298.

128. Attio, J. Addendum to: The as sociation between adverse pregnancy

outcomes and maternal factor V Leiden genotype. A meta-analysis [Text] / J. Attio, T. Duclding [et al.] //Thromb. Haemost. - 2004. - Vol.92, №2.-P. 434.

129. Aubard, Y. Hyperhomocysteinemia and pregnancy: review of our present understanding and therapeutic implications [Text]/ Y. Aubard, N. Darodes //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2000. – Vol. 93. – P. 157-165.
130. Aziiar, J. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation in young adults with cryptogenic ischemic stroke [Text] /J. Aziiar, X. Mira [et al.] // Thromb. Haemost. -2004. - Vol.91. - №5. - P.1031-1034.
131. Bakkaloglu, S.A. Experiencewith multiplestent implantations in primary antiphospholipid syndromein childhood- a case report [Text] / S.A. Bakkaloglu, M.S. Keefer [et al.] // Clin Exp Rheumatol. - 2009. - Vol.27. - №4. - P.664-667.
132. Balci, Y.I. Nonstroke arterial thrombosis in children: Hacettepe experience [Text] / Y.I. Balci, I.S. Una [et al.] // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2008.-Vol.19-№6-P.519-524.
133. Balm, G. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs [Text] /G. Balm, C. Altay [et al.] // Am J Hematol.-2002.-Vol.71, -№2.-P.89-93.
134. Beer, J.H. Genetics of platelet receptor single-nucleotide polymorphisms: clinical implications in thrombosis [Text] /J.H. Beer, S. Pederiva [et al.] // Ann Med. - 2000. -Vol.32. Suppl 1.- P.10-14.
135. Benedetto, C. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias [Text] / C. Benedetto, L. Marozio // Ann N Y AcadSci.-2010.-Vol.1205.-P.106-117.
136. Benz, K. Thrombotic microangiopathy: new insights [Text] /K. Benz, K. Ainarm//Curr Opin Nephrol Hypertens. - 2010. -Vol.19. - №3. - P.242-247.
137. Bereczky, Z. Protein C and protein S deficiencies: similarities and differences between two brothers playing in the same game [Text] / Z. Bereczky K.B. Kovacs [et al.] // Clin Chem Lab Med. - 2010. - Vol.48 Suppl 1. - P.53-66.

138. Bernardi, F. Factor VII gene polymorphisms contribute about one third of the factor VII level variation in plasma [Text] / F. Bernardi, G. Marchetti [et al.] // Arterioscler Thromb Vase Biol. - 1996. - №16. - P.72-76.

139. Bernard, T.J. The roles of anatomic factors, thrombophilia, and antithrombotic therapies in childhood-onset arterial ischemic stroke [Text] / T.J. Bernard, M.J. Manco-Johnson [et al.] //Thromb Res. -2011.-Vol.127.-№l.-P.6-12.

140. Bertina, R.M. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C [Text] / R.M. Bertina, B.P. Koeleman [et al.] // Nature. - 1994. - Vol. 369. №6475.-P.64-67.

141. Bezemerl, D. No association between the common MTHFR 677C>T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study [Text]/ D. Bezemerl, C.J. Doggen [et al.]//Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 96. - №167. – P. 497-501.

142. Boog, G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young offsprings: is there a relationship? [Text] / G. Boog // J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2004. - Vol.15 - №2. - P.130-136.

143. Botto, L. D. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review [Text] / L. D. Botto, Q. Yang // Am. J. Epidemiol. - 2000. – Vol.151. – P.862-877.

144. Brattstrom, L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease. The result of a metaanalysis [Text] / L. Brattstrom, D. Wilcken, J. Ohrvik et al. // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - P. 2520-2526.

145. Bullinger, M. Quality of life and chronic conditions: the perspective of children and adolescents in rehabilitation [Text] / M. Bullinger, U. Ravens-Sieberer //Prax. Kinderpsychol. Kinderpsychiatr. — 2006. — V. 55, № 1. -P. 23-35.

146. Butz, A., Pham L, Lewis L. et al. Rural children with asthma: impact of a parent and child asthma education program [Text] / A. Butz, L. Pham, L. Lewis [et al.] //J. Asthma. — 2005. — V. 42, № 10. - P. 813-821.

147. Cakmak, S.K. Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients [Text] / S.K. Cakmak, U. Gul [et al.]// J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2009. - Vol.23. -№3.-P.300-303.
148. Calhoon, M.J. High prevalence of thrombophilic traits in children with family history of thromboembolism [Text] / M.J. Calhoon, C.N. Ross [et al.] // J Pediatr. - 2010. -Vol.157.-№3.-P.485-489.
149. Cannon, M. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review [Text] /M. Cannon, P.B. Jones [et al.] // Am. J. Psychiatry. - 2002.- Vol.159. - №10. - P.1080-1092.
150. Cappello, M. Genetic predisposition to thrombophilia in inflammatory bowel disease [Text] /M. Cappello, S. Grimaudo [et al.] // J Clin Gastroenterol. - 2011. - Vol.45. - №3. - P.25-29.
151. Carp, H. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. [Text] /H. Carp, O. Salomon, D. Seidman, R. Dardik et al. // Hum. Reprod. – 2002. Vol.17(6). – P.1633-1637.
152. Carraro, P. Guidelines for the laboratory investigation of inherited thrombophilias. Recommendations for the first level clinical laboratories [Text] / P. Carraro //Clin Chem Lab Med. -2003. -T.41. -№3. -P.382-391.
153. Castro, R. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C-T and 1298A-C mutations are associated with DNA hypomethylation. (Letter) [Text] / R. Castro, I. Rivera, P. Ravasco [et al.] // J. Med. Genet. - 2004. – Vol.41. – P.454-458.
154. Cattaneo, M. The G20210A mutation of the protrombin gene in patients with previous first episodes of deep-vein thrombosis: prevalence and as sociation with factor V G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677 T and plasma prothrombin levels [Text] / A.R. Chade, A. Lerman [et al.] //Hypertension. - 2005. -Vol.45. - №6. – P.1042-1049.
155. Chalmers, E. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management [Text] / E. Chalmers, P. Cooper [et al.] // Arch Dis Child. - 2011 Published Online.
156. Chamlin, S. L., Cella D., Frieden I. J. et al. Development of the

Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale: initial validation of a quality-of-life measure for young children with atopic dermatitis and their families [Text] / S. L. Chamlin, D. Cella, I. J. Frieden [et al.] //J. Invest. Dermatol. - 2005. - V. 125, № 6. -P. 1106-1111.

157. Chopra, N. Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, and thrombosis risk in patients with antiphospholipid antibodies [Text] / N. Chopra, S. Koren [et al.] // J Rheumatol.- 2002. - Vol.29. - №8. - P.1683-1688.
158. Christensen, B. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects [Text] / B. Christensen, L. Arbour, P. Tran // Am. J. Med. Genet. -1999.- Vol.84. - P.151-157.
159. Chu, P.L. Clinical characteristics of patients with segmented, renal infarction [Text] / P.L. Chu, Y.F. Wei [et al.] // Nephrology (Carlton). - 2006. - Vol.2. - №4. - P.336-340.
160. Cdm, en S. A rare case of acute renal infarction due to atrial fibrillation mimicking renal colic [Text] / S. en Cdm, G. Asian // Int Urol Nephrol. - 2005. - Vol.37. - №4.-P.791-792.
161. Clarke, R. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease [Text] / R. Clarke, J.F. Peden [et al.] // N Engl J Med.- 2009. - Vol.361. -№26.-P.2518-2528.
162. Copelovitch, L. The thrombotic microangiopathies [Text] / L. Copelovitch, B.S. Kaplan // Pediatr Nephrol. - 2008. - Vol.23. - №10. - P.1761-1767.
163. Coppens, M. Inherited thrombophilias [Text] / M. Coppens, S.P. Kaandorp [et al.] // ObstetGynecol Clin North Am. - 2006. - Vol.33. - №3. - P.357-374.
164. Couturaud, P. Predictors of thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism [Text] /P. Couturaud, C. Kearon // Curr Opin Pulm Med. - 2010. - Vol.16. -№5.-P.453-458.
165. Cronbach, L.J. Coefficient alpha and the internal structure of tests [Text] / L.J. Cronbach //Psychometrica. - 1951. - V. 16, № 3. - P. 297-334.
166. Cunningham, T.E. Lipoprotein(a) identifies cardiovascular risk in childhood:

The Australian Aboriginal Birth Cohort Study [Text] / T.E. Cunningham, S.M. Sayers [et al.] // JPaediatr Child Health. - 2011.- Vol.47. - №5. - P.257-261.

167. Dalen, J.E. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? [Text] / J.E. Dalen // Am J Med. - 2008. - Vol.121. - №6. - P.458-463.
168. de Moerloose, P., Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review [Text] / P. de Moerloose, F. Boehlen // Semin Hematol. - 2007. - Vol.44. - №2. - P.106-113.
169. Demuth, K. Opposite effects of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation on carotid artery geometry in asymptomatic adults [Text] / K. Demuth, N. Moatti, O. Hanon [et al.]// Ibid. - 1998. – Vol. 18. – P. 1838-1843.
170. De Veber, G. Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches [Text] / G. De Veber // Semin Thromb Hemost. - 2003. - Vol.29. - №6. -P.567-573.
171. Di Minno, M.N. Homocysteine and arterial thrombosis:Challenge and opportunity [Text] / M.N. Di Minno, E. Tremoli [et al.] // Thromb Haemost. - 2010. - Vol.103. - №5. -P.942-961.
172. Dietrich, J.E. Thrombophilias in adolescents: the past, present and future [Text] / J.E. Dietrich, S.P. Hertweck // Curr Opin Obstet Gynecol. - 2008. - Vol.20. - №5. -P.470-4.
173. Dietrich, J.E. Efficacy of family history in determining thrombophilia risk [Text] / J.E. Dietrich, S.P. Hertweck [et al.] // J Pediatr Adolesc Gynecol. - 2007. - Vol.20. - №4. -P.221-224.
174. Dilley, A. Mutations in the factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss [Text] / A. Dilley, C. Benito,W. C. Hooper [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2002. – Vol.11(3). – P.176-182.
175. Dintaman, J. Case of adolescent with Paget-Schroetter syndrome and underlying thrombophilia due to an elevated lipoprotein (A) [Text]/ J.

Dintaman, C. Watson [et al.]// Pediatr Blood Cancer. - 2007. - Vol.49. - №7. - P.1036-1038.

176. Dionisio, N. Homocysteine, intracellular signaling and thrombotic disorders [Text] / N. Dionisio, I. Jar din [et al.] // Curr Med Chem. - 2010. - Vol.17. - №27. - P.3109-3119.
177. Dirisamer, A. Elevated Lp(a) with a small apo(a) isoform in children: risk factor for the development of premature coronary artery disease [Text] / A. Dirisamer, H. Widhalm [et al.] // Acta Paediatr. - 2008. - Vol.97. - №12. - P.1653-1657.
178. Djordjevic, V. An overview of genetic risk factors in thrombophilia [Text] / V. Djordjevic, L. Rakicevic [et al.] // Srp Arh Celok Lek. - 2010. - Vol.138 Suppl 1. - P.79-81.
179. Domanovits, K. Acute renal infarction. Clinical characteristics of 17 patients [Text] / K. Domanovits, M. Paulis [et al.] // Medicine (Baltimore). - 1999. - Vol.78.- №6.-P.386-394.
180. Dubin, R. Kidney function and multiple hemostatic markers: cross sectional associations in the multi-ethnic study of atherosclerosis [Text] / R. Dubin, M. Cushman [et al.] //BMCNephrol. -2011. -Vol.12. - №1. -P.3.
181. Durmazlar, S.P. Hyperhomocysteinemia in patients with stasis dermatitis and ulcer: a novel finding with important therapeutic implications [Text] / S.P. Durmazlar, A. Akgul [et al.] // J Dermatolog Treat. - 2009. - Vol.20. - №6. - P.336-339.
182. Dykes A.C. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state [Text] / A.C. Dykes, I.D. Walker [et al.]// Br J Haematol. - 2001. - Vol.113. - №3.- P.636-641.
183. Edelberg, J.M. Lipoprotein (a) in the regulation of fibnnolysis [Text] / J.M. Edelberg, S. V. Pizzo //JAtherosclerThromb.-1995.-Vol.2.Suppll.-P.5-7.
184. Eichinger, S. Consequences of thrombophilia screening for life quality in

women before prescription of oral contraceptives and family members of VTE patients [Text] / S. Eichinger // Hamostaseologie. - 2009. - Vol.29. - №1. - P. 110-111.

185. Essentials of medical genetics for health professionals [Text] /edited: Guilder L.M., Martin S.A.,Jones & Bartlett Learning, 2011. - 236 p.
186. Fell, D. Disruption of thy midylate synthesis and glycine-serine interconversion by L-methionine and L-homocystine in Raji cells [Text] / D.Fell, J. Selhub // Biochim. Biophys. Acta. – 1990. –Vol.1033. - P.80-84.
187. Fletcher, O. MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease? [Text] / O. Fletcher, A. M. Kessling // Hum. Genet. – 1998. – Vol.103. – P.11-21.
188. Franchis, R. Elevated total plasma homocysteine and 677 C>T mutation of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in thrombotic vascular disease [Text] / R. Franchis, F. Mangini, A. D'Angelo [et.al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 59. – P. 262-264.
189. Friso, S. A1298C methylenetetrahydrofolate reductase mutation and coronary artery disease: relationships with C677T polymorphism and homocysteine/folate metabolism [Text] / S. Friso, D. Girelli, E. Trabetti [et al.] // Clin. Exp. Med. - 2002. – Vol.2. –P. 7-12.
190. Gardemann, A. The TT genotype of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism is associated with the extent of coronary atherosclerosis in patients at high risk for coronary artery disease [Text] / A. Gardemann, H. Weidemann, M. Philipp et.al. // Eur. Heart J. - 1999. - Vol.20. - P. 584-592.
191. Goyette, P. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) [Text] / P. Goyette, A. Pai, R. Milos [et al.]// Mamm. Genome. -1998. – Vol.9. - P.652-656.
192. Goyette, P. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of eDNA, mapping and mutation identification [Text] / P. Goyette, J.S. Simmer [et al.] // Nat Genet. -1994.-Vol.7. - №2. -С.195-200.
193. Grechanina, E. Genetic Polymorphisms of Methylenetetrahydrofolate Reductase

(MTHFR), Methionine Synthase Reductase (MTRR), and Reduced Folate Carrier-1 (RFC-1) in a High Neural Tube Defect Risk Population [Text] / E. Grechanina, R.K. Matalon, B.B. Holmse [et al.] // J. Inherit. Metab.Dis. – 2007. – Vol.30, No1. – P.30.

194. Gushman, M. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology [Text] / M. Gushman, E. O' Meara [et al.] //Blood. - 2009. - №114.- P. 2878-83.
195. Guzman, N. Frequency of prothrombotic risk factors in patients with deep venous thrombosis and controls: their implications for thrombophilia screening in Chilean subjects [Text] / N. Guzman, L.A. Salazar // Genet Test Mol Biomarkers. - 2010. - Vol. 14. - №5. – P. 599-602.
196. Hankey, G. J. Homocysteine and vascular disease [Text] / G. J. Hankey, J. W. Eikelboom // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 407-413.
197. Hanta, I. Plasma homocysteine level and 677C-->Tmutation on the MTHFR gene in patients with venous thromboembolism [Text] / I. Hanta, Y. Soyclas [et al.] //Bralisl I ,ek Lisly. - 2010. - Vol. 111.- №2. - P.70-73.
198. Hassold, T. J. Maternal folate polymorphisms and the etiology of human nondisjunction [Text] / T. J. Hassold, L. C. Burrage, E. R. Chan [et al.]// Am. J. Hum. Genet. – 2001.-Vol. 69. – P.434-439.
199. Heir, J.A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management [Text] / J.A. Heir // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. - 2007.-P. 127-35.
200. Heit, J.A. Genetic variation within the anticoagulant, procoagulant, fibrinolytic and innate immunity pathways as risk factors for venous tromboembolism [Text]/ J.A. Heit, J.M. Cunningnam [et al.]//J. of Thrombosis and Haemostasis. – 2011.- № 9. – P. 1133-1142.
201. Ho, W.K. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review [Text] / W.K. Ho, G.J. Hankey [et al.] // Arch Intern Med. - 2006. - Vol. 166. - №7. - P.729-736.

202. Hobbs, C. A. Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome [Text] / C. A. Hobbs, S. L. Sherman, P. Yi et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol.67. - P.623-630.

203. Hohlagschwandtner, M. Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage [Text]/ M. Hohlagschwandtner, G. Unfried, G. Heinze et al. // Fertil. Steril. – 2003. – Vol.79(5). – P.1141-1148.

204. Hopewell, J.C. Lipoprotein(a) Genetic Variants Associated with Coronary and Peripheral Vascular Disease, But Not with Stroke Risk in the Heart Protection Study [Text] / J.C. Hopewell, R. Clarke [et al.] // Circ Cardiovasc Genet. - 2011.- №4. - P.68-73.

205. Huang, C.C. Clinical characteristics of renal infarction in an Asian population [Text] / C.C. Huang, W.L. Chen [et al.] // Ann Acad Med Singapore. - 2008. - Vol.37. - №5.-P.416-420.

206. Ichihara, M. Blood flow occlusion via ultrasound image-guided high-intensity focused ultrasound and its effect on tissue perfusion [Text] / M. Ichihara, K. Sasaki [et al.] //Ultrasound Med Biol. - 2007. - Vol.33. - №3. - P.452-459.

207. Ichinose, A. Hypeiiipoprotein (a)-emia determined by geneti polymorphisms in apolipoprotein (a) gene [Text] / A. Ichinose // Brain Nerve. - 2008. - Vol.60. - №11. -P. 1307-1317.

208. Isotalo, P. A. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations [Text] / P. A. Isotalo, G. A. Wells, J. G. Donnelly // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol.67 - P.986-990.

209. Johnsen, S.J. Thrombotic microangiopathy and the antiphospholipid syndrome [Text] / S.J. Johnsen, I. Valborgland [et al.] // Lupus. - 2010. - Vol.19. - №13. - P.1569-72.

210. Journeycake, J.M. Coagulation disorders [Text] / J.M. Journeycake, G.R. Buchanan // Pediatr Rev. - 2003. -Vol.24. - №3. - P.83-91.

211. Keijzer, M. B. A. J. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) and inherited thrombophilic

factors in recurrent venous thrombosis [Text] / M. B. A. J. Keijzer, M. den Heijer, H.J. Blom [et al.]// Thromb. Hemost. – 2002. – Vol. 88. – P. 723-728.

212. Kamphuisen, P.W. Thrombophilia screening: a matter of debate [Text] / P.W. Kamphuisen, F.R. Rosendaal // Neth J Med. - 2004. -Vol.62. - №6. - P.180-187.
213. Katzav, A. The pathogenesis of neural injury in animal models of the antiphospholipid syndrome [Text] / A. Katzav, Y. Shoenfeld [et al.] // Clin Rev Allergy Immunol. -2010. - Vol.38. - №2-3. - P.196-200.
214. Williams Hematology. /edited: Kaushansky K., Lichtman M.A. [et al.] — McGraw-Hill Professional, 2010. - 2460 p.
215. Kavaler, E. Renal artery thrombosis in the newborn infant [Text]/ E. Kavaler, T.W. Hensle //Urology. - 1997. - Vol.50. - №2. - P.282-284.
216. Keeling, D. Thrombophilia screening or screaming [Text] / D. Keeling // J Thromb Haemost. - 2010.-Vol.8.-№6. -P.- 191-1192.
217. Kenet, G., Lutkhoff L.K. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies [Text]/ G. Kenet, L.K. Lutkhoff [et al.] //Circulation. - 2010. -Vol.121. - №16. – P. 1838-1847.
218. Practical hemostasis and thrombosis [Text] / edited: Key N., Makris M. [et al.] - Wiley-Blackwell, 2009. - 328 p.
219. Khan, S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia [Text] / S. Khan, J.D. Dickerman // Thromb J. - 2006. -Vol.4.- P.15.
220. Khor, B. Laboratory tests for protein C deficiency [Text] / B. Khor E.M. Van Cott // Am Hematol.-2010.-Vol.85.-№6.-P.440-442.
221. Koek, G.H. [Three patients with a kidney infarct] [Text] / G.H. Koek, D.E. Blockmans [et al.] //Ned Tijdschr Geneeskd. - 1998. - Vol.142. - № 45. - P.2473-2476.
222. Kokturk, N. Hyperhomocysteinemia Prevalence Among Patients With Venous

Thrornboembolism [Text] / N. Kokturk, A. Kanbay [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost. -2011. - Vol.17. - №5. - P.487-493.

223. Kumar, K. S. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss [Text] / K. S. Kumar, V. Govindaiah, S. E. Naushad [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2003. – Vol.23. – P.55-58.
224. Kunicki, T.J. The influence of platelet collagen receptor polymorphisms in hemostasis and thrombotic disease [Text] / T.J. Kunicki // Arterioscler Thromb Vase Biol. -2002.-Vol.22.-№l.-P.14-20.
225. Kupesiz, O.A. Fibrinolytic parameters in children with noncatheter thrombosis: a pilot study [Text]/ O.A. Kupesiz, M.B. Chitlur [et al.]// Blood Coagul Fibrinolysis. — 2010.-Vol.21.-№4.-P.313-319.
226. Khammers, T. Screening for thrombophilia [Text] / T. Khammers, C.M. Schambeck //Hamostaseologie. - 2008. -Vol.28. - №3. - P.135-140.
227. Manual of Pediatric Hematology and Oncology [Text] /edited: Lanzkowsky P.,- Academic Press 2005. - 856 p.
228. Lawson, S.E. Congenital thrombophilia and thrombosis: a study in a single centre [Text] / S.E. Lawson, D. Butler [et al.] // Arch Dis Child. - 1999. - Vol.81. - №2. – P. 176-178.
229. Leclerc, D. Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria [Text] / D. Leclerc, A. Wilson, R. Dumas [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1998. – Vol.95. -P.3059-3064.
230. Lindhoff-Last, E. Evidence-based indications for thrombophilia screening [Text]/ E. Lindhoff-Last, B. Luxembourg // Vasa. - 2008. - Vol.37. - №1. - C.19-30.
231. Linnemann, B. Are patients with thrombophilia and previous venous thromboembolism at higher risk to arterial thrombosis? [Text] / B. Linnemann, M. Schindewolf [et al.] //Thromb Res. - 2008. - Vol.121. - №6. - P.743-750.
232. Lip, G.Y. Lipoprotein (a) and vascular disease: thrombogenesis and atherogenesis [Text] / G.Y. Lip, A.F. Jones // QJM. - 1995. - Vol.88. - №8. -

P.529-539.

233. Lippi, G. Screening and therapeutic management of lipoprotein(a) excess: Review of the epidemiological evidence, guidelines and recommendations [Text] / G. Lippi, M. Franchini [et al.] // Clin Chim Acta. - 2011. - Vol.412 - №11-12.-P.797-801.
234. Lissak, A. Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss [Text] / A. Lissak, A. Sharon, O. Fruchter [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999.- Vol.181. - P.126-130.
235. Lussana, F. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET) [Text]/ F. Lussana, F. Dentali [et al.] // Thromb Res. - 2009. - Vol.124. - №5. - P. l9-25.
236. Malarstig, A., Hamsten A. Genetics of atherothrombosis and thrombophilia [Text]/ A. Malarstig, A. Hamsten// Curr Atheroscler Rep. -2010. -Vol.12. -№3. -P.159-166.
237. Manco-Johnson, M.J. Pediatric thrombophilia and thrombosis: an historical perspective [Text] / M.J. Manco-Johnson // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. - 2008.- P.227.
238. Manco-Johnson, M.J. Etiopathogenesis of pediatric thrombosis [Text] / M.J. Manco-Johnson //Hematology.-2005.-Vol.l0.Suppl 1.- P.167-170.
239. Mannucci, P.M. Venous thrombosis and anticoagulant therapy [Text] /P.M. Mannucci, L. Poiler //British Journal of Haematology. - 2001. - Vol.114. - №2. - P.258-270.
240. Margetic, S. Review: Diagnostic algorithm for thrombophilia screening [Text] / Margetic S. //Clin Chem Lab Med. - 2010. -Vol.48. - №1. - P. 27-39.
241. Marks, S.D. Neonatal renal venous thrombosis: clinical outcomes and prevalence of prothrombotic disorders [Text] / S.D. Marks, M.P. Massicotte // J Pediatr. -2005. - Vol.146. -№6. - P.811-816.
242. Martinelli, I. Rebuttal to: Pros and cons of thrombophilia testing—cons [Text] /

I. Martinelli // J Thromb Haemost. - 2003. -Vol.1. - №6. - P.1311-1312.

243. Martinelli, M. C677T variant form at the MTHFR gene and CL/P: a risk factor for mothers? [Text] / M. Martinelli, L. Scapoli, F. Pezzetti et al. // Am. J. Med. Genet. - 2001- Vol.98. - P.357-360.
244. McCormick, S.P. Lipoprotein(a): biology and clinical importance [Text] / S.P. McCormick // Clin Biochem Rev. - 2004. - V.25. - №1. - P.69-80.
245. Morita, H. Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease [Text] / H. Morita, J. Taguchi, H. Kurihara [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol.95. – P. 2032-2036.
246. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine [Text] / edited: McPhee S.J., Hammer G.D., - The McGraw-Hill Companies, 2010. - 752 p.
247. Miyaki, K. Genetic polymorphisms in homocysteine metabolism and response to folate intake: a comprehensive strategy to elucidate useful genetic information [Text] /K. Miyaki // J Epidemiol. - 2010. - Vol.20. - №4. - P. 266-70.
248. Miyakis, S. International consensus statement on anupdate of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [Text] / S. Miyakis, M.D. Lockshin [et al.] // J Thromb Haemost. - 2006. - Vol.4. - №2. - P.295-306.
249. Mizutani, Y. [Case of cerebral venous thrombosis with a high plasma lipoprotein (a) level] [Text] / Y. Mizutani, A. Takano [et al.] // Rinsho Shinkeigaku. — 2010. - Vol.50. -№6.-P.404-408.
250. Morita, H. Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease [Text] / H. Morita, J. Taguchi, H. Kurihara [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol.95. – P. 2032-2036.
251. Motulsky, A. G. Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. (Editorial) [Text] / A. G. Motulsky // Am. J. Hum. Genet. - 1996. – Vol.58. – P.17-20.
252. Mudd, S. H. The natural history of homocystinuria due to cystathioine beta-syntetase deficiency [Text] / S. H. Mudd, F. Skovby, H. L. Levy [et al.] //Am. J.

Hum. Genet. – 1985. – Vol.37. – P.1- 31.

253. Mulder, R. Low cut-off values increase diagnostic performance of protein S assays [Text]/ R. Mulder, M.K. Ten Kate [et al.] // Thromb Haemost. - 2010. - Vol.104. -№3.-P.618-625.

254. Murphy, R. P. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. [Text]/ R. P. Murphy, C. Donoghue, R. J. Nallen [et al.]// Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. –Vol.20(1). –P.266-270.

255. Muszbek, L. Antithrombin deficiency and its laboratory diagnosis [Text] / L. Muszbek, Z. Bereczky [et al.] //Clin Chem Lab Med. -2010. -Vol.48. Suppl 1.- P.67-78.

256. Muwakkit, S.A. Renal venous thrombosis in a newborn with prothrombotic risk factors [Text] / S.A. Muwakkit, R. Saab [et al.] // Blood Coagul Fibrinolysis. - 2009. - Vol.20. -№6.-P.458-460.

257. My ones, B.L. Update on antiphospholipid syndrome in children [Text] / B.L. My ones // Curr Rheumatol Rep. - 2011. - Vol.13. - №1. - P.86-89.

258. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification [Text] // Am J Kidney Dis. - 2002. - №39. – P. 1-266.

259. Nochy, D., Daugas E. et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome [Text]/ D. Nochy, E. Daugas [et al.] // J Am. Soc Nephrol. - 1999. - Vol.10. -№3.-P.507-518.

260. Northup, P.G. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease [Text] / P.G. Northup, V. Sundaram [et al.] // J Thromb Haemost. - 2008. - Vol.6. - №1. - P.2-9.

261. Nowak-Gotti, U. Arterial ischemic stroke in neonates, infants, and children: an overview, of underlying conditions, imaging methods, and treatment modalities [Text] / U. Nowak-Gottl, G. Gunther [et al.] // Semin Thromb Hemost. - 2003. -Vol.29.-№4.-P.405-414.

262. Nowak-Gottl, U. Thrombophilia in the young [Text] / U. Nowak-Gottl, K.

Kurnik [et al.] //Hamostaseologie. - 2008. - Vol.28. - №1-2. – P.16-20.

263. Nuss, R. Childhood thrombosis [Text] / R Nuss, T. Hays [et al.] // Pediatrics. - 1995. - Vol.96. -№2.- T.l.-P.291-294.

264. Nzerue, C.M. [ldquo] Black swan in thekidney [rd quo]: Renal involvement in the antiphospholipid antibodysyndrome [Text] / C.M. Nzerue, K. Hewan-Lowe [et al.] // Kidney Int. - 2002. - Vol.62. - №3. - P.733-744.

265. O'Leary, V. B. MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? [Text] / V. B. O'Leary, A. Parle-McDermott, A. M. Molloy [et al.] // Am. J. Med. Genet.- 2002 –Vol.107. - P.151-155.

266. Özer, I. Retrospective Approach to Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutations in Children [Text] / I. Özer, M. Özçetin, H. Karaer [et al.] // Pediatric Neurology. - 2011. - Vol. 45. – P. 34-38.

267. Oschman, A. Venous thromboembolism in the pediatric population [Text]/ A. Oschman, R.J. Kuhn // Orthopedics. - 2010. - Vol.33. - №3. - P.I80-184.

268. Pastinen, T. Array-based multiplex analysis of candidate genes reveals two independent and additive genetic risk factors for myocardial infarction in the Finnish population [Text]/ T. Pastinen, M. Perola [et al.] // Hum Mol Genet. — 1998. -Vol.7.-№9.-P.1453-1462.

269. Pavone, V. Spine and brain malformations in a patient obligate carrier of MTHFR with autism and mental retardation [Text]/ V. Pavone, D. Praticò Andrea [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2012. – Vol. 114. – P. 1280-1282.

270. Pediatric Hematology /edited: Arceci R.J., Harm I.M. et ah, - Wiley-Blackwell, 2006. - 840 p.

271. Pihusch, R. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester [Text]/ R. Pihusch, T. Buchholz, P. Lohse [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2001. – Vol. 46(2). – P.124-131.

272. Poort, S.R. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis [Text] / S.R.

Poort, F.R. Rosendaal [et al.] // Blood. -1996. - Vol.88. - №10. - P.3698-3703.

273. Raffini, L. Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? [Text] / L. Raffini //Hematology Am Soc Hematol Educ Program. - 2008. C.228-235.
274. Rasche, H. Haemostasis and thrombosis: an overview [Text] / H. Rasche // European HeartJournal Supplements. - 2001. - Vol.3. - № 1. - P.13-17.
275. Reiner, A.P., Siscovick D.S. et al. Platelet glycoprotein gene polymorphisms and risk of thrombosis: facts and fancies [Text] / A.P. Reiner, D.S. Siscovick [et al.] // Rev Clin Exp Hematol. - 2001.- Vol.5. - №3. - P.262-287; discussion 311-312.
276. Rezaie, A.R. Regulation of the protein C anticoagulant and anti-inflammatory pathways [Text] /A.R. Rezaie// Curr Med Chem. - 2010. - Vol.17. - №19. - P.2059-2069.
277. Richardson, M.W. Thrombosis in children: current perspective and distinct challenges [Text] / M.W. Richardson, G.A. Allen [et al.] // Thromb Haemost. - 2002. - Vol.88. -№6.-P.900-911.
278. Riddel, J.P.J. Theories of blood coagulation [Text] / J.P.J. Riddel, B.E. Aouizerat [et al.] // J Pediatr Oncol Nurs. - 2007. - Vol.24. - №3. - P.123-131.
279. Ridker, P.M. Assessment of genetic markers for coronary thrombosis: promise and precaution [Text] / P.M. Ridker, M.J. Stampfer // Lancet. - 1999. - Vol.353. - №9154. -P.687-688.
280. Rodriguez Corchero, J. Infarto renal segmentario como causa de dolor agudo en flanco [Text] / J. Rodriguez Corchero, A. Villodres Duarte [et al.] // Arch Esp Urol. — 2004. — Vol.57. -№7.-P.756-759.
281. Rosendaal, F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease [Text] / F.R. Rosendaal // Lancet. - 1999.-Vol.353.-№9159.-P.I 167-1173.
282. Rozen, R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) [Text] / Rozen R. //Thromb. Haemost. – 1997. Vol.78. – P.523–526.
283. Sadeghian, S. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary

artery disease [Text] /S. Sadeghian, F. Fallahi [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. - 2006. -№6.- P.38.

284. Sauls, D.L. Homocysteinylated fibrinogen forms disulfide-linked complexes with albumin [Text] / D.L. Sauls, M. Warren [et al.] // Thromb Res. - 2011. - Vol.127. - №6. -P.576-581.
285. Schneppenheim, R. Thrombosis in infants and children [Text] / R. Schneppenheim, J. Greiner //Hematology Am Soc Hematol Educ Program. - 2006. P.86-96.
286. Serban, C. Serum lipoprotein (a) levels in patients with arterial hypertension [Text] / C. Serban, T. Nicola [et al.] // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. - 2010.-Vol.1.-14.-№3.-P.798-802.
287. Seth, T. Thrombosis in neonates and children [Text] / T. Seth // Eastern Journal of Medicine. -2009.-№14.- P.36-45.
288. Shah, S.R. Acute superior mesenteric vein thrombosis associated with factor V 'Leiden' gene mutation [Text] / S.R Shah, A.D. Gupta [et al.] // J Assoc Physicians India.-2003. -№51.- P.611-613.
289. Shetty, S. Thrombophilic dimension of Budd chiari syndrome and portal venous thrombosis - A concise review [Text] / S. Shetty, K. Ghosh // Thromb Res. - 2010.- Vol.127.-№6.-P.505-512.
290. Singh, K. Mutation C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with male infertility in an Indian population. [Text] / K. Singh, S. K. Singh, R. Sah [et al.] // Int. J. Androl. – 2005. – Vol.28, №2. –P.115-119.
291. Slooter, A.J. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke [Text] / A.J. Slooter, F.R. Rosendaal [et al.] // J Thromb Haemost. - 2005. -Vol.3. -№6. -P.1213-1217.
292. Soare, A.M. Deficiencies of proteins C, S and antithrombin and factor V Leiden and the risk of ischemic strokes [Text] / A.M. Soare, C. Popa // J Med Life. - 2010.-Vol.3.-№3.-P.235-238.

293. Sofi, F.Lipoprotein (a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis [Text] /F. Sofi, R. Marcucci [et al.] // Am J Med. - 2007. - Vol.120. - №8. - P.728-33.

294. Standeven, K.F. Heritability of clot formation [Text] / K.F. Standeven, S. Uitte de Willige [et al.] //Semin Thromb Hemost. - 2009. - Vol.35. -№5. - P.458-467.

295. Staples, J. Progressive kidney disease in three sisters with elevated Hpoprotein(a) [Text] / J. Staples, P. Taylor [et al.] // Nephrol Dial Transplant. - 2008. - Vol.23. - №5. -P.1756-1759.

296. Stegnar, M. Review: Thrombophilia screening - at the right time, for the right patient, with a good reason [Text] / M. Stegnar // Clin Chem Lab Med. - 2010. - Vol.48 Suppl 1.- P.105-113.

297. Stella, C.L. Thrombophilia and adverse maternal-perinataloutcome: controversies in screening and management [Text] / C.L. Stella, H.Y. How [et al.] // Am J Perinatol. - 2006. - Vol.23. - №8. - P.499-506.

298. Stuppia, L. The methylenetethrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and male infertility in Italy [Text]/ L. Stuppia, V. Gatta, O. Scarciolla [et al.] // Endocrinol. Invest. – 2003. – Vol.26, №7. – P.620-622.

299. Stylianou, K. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura associated with oral contraceptives and factor V Leiden: a case report [Text] /K. Stylianou, G. Tsirakis [et al.] // Cases J. - 2009. - Vol.2.- P. 6611.

300. Sticker, C. The TT genotype of the C677T polymorphism in the methylentetrahydrofolate reductase as a risk factor in thrombotic microangiopathies: results from a pilot study [Text] / C. Sucker, C. Kurschat [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost.-2009.-Vol.15.-№3.-P.283-8.

301. Sucker, C. The G1691A mutation of the factor V gene (factor V Leiden) and the G20210A mutation of the prothrombin gene as risk factors in thrombotic microangiopathies [Text] /C. Sucker, C. Kurschat [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost. - 2009. - Vol.15. -№3. - P.360-363.

302. Tavil, B. Antiphospholipid antibodies in Turkish childrenwith thrombosis [Text] / B. Tavil, E. Ozyurek [et al.] // Blood Coagul Fibrinolysis. - 2007. - Vol.18. - №4. -P.347-52.

303. Thomas, D.C. Use of pathway information in molecular epidemiology [Text] / D.C. Thomas, D.V. Conti [et al.] // Hum Genomics. - 2009. - Vol.4. - №1. - P.21-42.

304. Thornburg, C.D. Thrombophilia screening in asymptomaticchildren [Text] / C.D. Thornburg, N. Dixon [et al.] // Thromb Res. - 2008. -Vol.121. -№5. - P.597-604.

305. Tormene, D. Thrombosis and thrombophilia in children: a systematic review [Text] / D. Tormene, S. Gavasso [et al.] // Semin Thromb Hemost. - 2006. - Vol.32. - №7. -P.724-8.

306. Trampus-Bakija, A. Pediatric thrombosis [Text] /A. Trampus-Bakija // Clin Chem Lab Med. - 2010. -Vol.48SupplL- P.97-S104.

307. Trenor, C.C. Thrombosis and thrombophilia: principles for pediatric patients [Text] /C.C.Trenor // Blood Coagul Fibrinolysis. -2010. -Vol.21 Suppl 1. - P. 11-15.

308. Tripodi, A. Issues concerning the laboratory investigation of inherited thrombophilia [Text] /A. Tripodi // Mol Diagn. - 2005. - Vol.9. - №4. – P.181-6.

309. Tripodi, A. Laboratory investigation of thrombophilia [Text] / A. Tripodi, P.M. Mannucci //Clin Chem. - 2001. - Vol.47. - №9. – P.1597-606.

310. Tsai, J. Induction of cyclin. A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells [Text] / J. Tsai, H. Wang, M.Perrella et. al. // J. Clin. Invest. - 1996. - Vol. 97. – P.146-153.

311. Tsimikas, S. Oxidation-specific biomarkers, lipoprotein(a), and risk of fatal and nonfatal coronary events [Text] / S. Tsimikas, Z. Mallat [et al.] // J Am Coll Cardiol.-2010.-Vol.56.-№12. -P.946-55.

312. Tuckuviene, R. Predictive value of pediatric thrombosis diagnoses in the Danish National Patient Registry [Text] / R. Tuckuviene, S.R. Kristensen [et al.] //Clin Epidemiol.-2010.-№2.- P.107-22.

313. Turner, L. Plasma homocysteine and lipoprotein(a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants [Text] /L. Turner, A. Serdaroglu [et al.] // Acta Paediatr. - 2002. - Vol.91. - №9. - P.923-6.

314. Tybjaerg-Hansen,A. Acommon mutation (G-455—> A) in the beta-fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. A study of 9,127 individuals based on the Copenhagen City Heart Study [Text] / A. Tybjaerg-Hansen, B. Agerholm-Larsen [et al.] // J Clin Invest. -1997. - Vol.99. - №12. - P.3034-9.

315. Undas, A. Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein C [Text] / A. Undas, E. B. Williams, S. Butenas [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 4389-4397.

316. Uthman, I., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. // Semin Arthritis Rheum. - 2006. - Vol.35. - №6. - P.360-7.

317. Van der Gaag, M. S. Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine [Text] / M. S. Van der Gaag, J. B. Ubdink, P. Silanaukee et. al. // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1522.

318. Van der Put, N. M. A second common mutation in the methylen-etetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neuraltube defects? [Text] / N. M. Van der Put, F. Gabreels, E. M. Stevens et al. //Am. J. Hum. Genet.-1998. – Vol.62. – P.1044-1051.

319. Van Otten, S.H. Acute pulmonary embolism in childhood [Text] / S.H.Van Otten, M. Peters //Thromb Res. -2006.-T.I 18. -№1.- P. 13-25.

320. Varga, E.A. Genetic counseling for inherited thrombophilias [Text] /E.A. Varga //J ThrombThrombolysis. - 2008. - Vol.25. - №1. - P.6-9.

321. Varni, J.W. The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with Attention – Deficit/Hyperactivity Disorder: a population-based study [Text] / J.W. Varni, T.M. Burwinkle //Health Qual. Life Outcomes.-2006. - V.21, №4. P.26.

322. Varni, J.W. The PedsQL™ in pediatric rheumatology: Reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Rheumatology Module [Text] /J.W. Varni, M. Seid, T. S. Knight [et al.] // Arthr.and Rheum.-2002.-V.46.-P. 714-725.

323. Vijayakumar,V.Quality of life after community-based rehabilitation for blind personsin a rural population of South India [Text] /V. Vijayakumar, R.K. John, D. Datta [et al.] // IndianJ. Ophthalmol. - 2004. - V. 52, № 4. - P. 331-335.

324. Von Rueden,U. Socioecono micdeter minantsof health related quality of life in childhood and adolescence: results from a European study [Text] /U. Von Rueden, A. Gosch, L. Rajmil [et al.] //J. Epidemiol. Community Health. — 2006. — V. 60, №2.-P. 130-135.

325. Walker, P. Screening, testing, or personalized medicine: where do inherited thrombophilias fit best? [Text] /P. Walker, A.R. Gregg // Obstet Gynecol Clin North Am. -2010. - Vol.37. - №1. - P.87-107.

326. Weisberg, I. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity [Text] / I. Weisberg, P. Tran, B. Christensen [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 1998. – Vol.64. -P.169-172.

327. Wilson, A. A Common Variant in Methionine Synthase Reductase Combined with Low Cobalamin (Vitamin B12) Increases Risk for Spina Bifida [Text] / A. Wilson, R. Platt, Q. Wu [et al.] //Mol. Genet. Metab. – 1999. – Vol.67. – P.317-323.

328. Wu, O. Is screening for thrombophilia cost-effective? [Text] /O. Wu, L.A. Greer // Curr Opin Hematol. - 2007. - Vol. 14. - №5. - P.500-503.

329. Wu, X. Meta-analysis of genetic studies from journals published in China of ischemic stroke in the Han Chinese population /X. Wu, J. Li [et al.] //Cerebrovasc Dis.- 2008. - Vol.26. - №1. - P.48-62.

330. Wysocki, T. Paternal involvement in the management of V pediatric chronic diseases: associations with adherence, quality of life, and health status [Text] /T. Wysocki, L. Gavin //J. Pediatr. Psychol. - 2006. - V. 31, № 5. -P. 501-511.

331. Young, G. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies [Text] / G. Young, M. Albisetti [et al.] // Circulation. - 2008. - Vol.118. - №13. - P.1373-82.

332. Zangari, M.Thrombophilia [Text]/M. Zangari, F. Elice [et al.] // DrugTarget Insights -2008. -№3.- P.87-97.

333. Zetterberg, H. No association between the MTHFR A1298C and transcobalamin C776G genetic polymorphisms and hyperhomocysteinemia in thrombotic disease [Text] / H. Zetterberg, A. Coppola, A. D'Angelo et al. // Thromb. Res. – 2002.- Vol.108. – P.127-131.

334. Zhu, H. Homocysteine remethylation enzyme polymorphisms and increased risks for neural tube defects [Text]/ H. Zhu, N.J. Wicker, G.M. Shaw [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2003. – Vol.78. – P.216-221.

Приложения

Приложение 1

Анкета участника

заполните, пожалуйста, наибольшее число пунктов анкеты, при необходимости воспользуйтесь помощью врача

Дата и место заполнения анкеты:_____

1. Фамилия □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
2. Имя □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
3. Отчество □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
4. Дата рождения: □□ день □□ месяц □□□□ год
5. Национальность матери: _____
6. Национальность отца: _____
7. Группа крови □ - Первая □- Вторая □ - Третья □ - Четвертая □ - Не знаю
8. Рост □□□ см
9. Вес □□ кг
10. Номер страхового свидетельства ФОМС серия□□□□□□№ □□□□□□□□□□
код страхователя □□□□□□□□□□□□□□□□
11. Номер контактного телефона анкетируемого *(для приглашения на консультацию гематолога в случае выявления генетических полиморфизмов высокого тромбогенного риска)*
12. Домашний адрес, телефон:_____
_____
_____

13. **Проявления мезенхимальной дисплазии** (да, нет, нужное подчеркнуть):
Первое появление кровоточивости:
ранний детский до 3 лет
детский до 14 лет
после 14 лет

Частота появления кровотечений:
один раз в неделю
один раз в месяц
один раз в 6 месяцев
один раз в год
реже одного раза в год.

обильные, длительные менструации (если да, указать число дней и с какого года)_____
_____

□наличие носовых, десневых кровотечений, спонтанной синячковости, при удалении зубов, при порезах (если да, то с какого возраста)_____

тяжелое кровотечение при операции, в родах, преждевременные роды при ритуальных обрезаниях (у мальчиков), из пуповинного остатка, повышенная кровоточивость у кровных родственников (если да, то степень родства: брат, сестра, сын, дочь, отец, мать, дедушка, бабушка).

14. **Тромботический анамнез** с указанием года и возраста анкетируемого на момент состоявшегося тромбоза (да, нет, нужное подчеркнуть),

наличие тромбоза - тромбофлебит, флеботромбоз, инсульт (ишемический, гемор-рагический), транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз сосудов сетчатки, артериальный тромбоз верхних, нижних конечности, тромбозы другой локализации, тромбозы, возникшие при онкологических заболеваниях, после операции, травм, стресса, при занятиях спортом, на фоне приема гормональных контрацептивов, во время беременности, в послеродовом периоде, при лечении гепарином, варфарином, химиотерапии новообразований, приеме эритропоэтина.

15. **Тромботический анамнез у кровных родственников** до 50 лет (да, нет, степень родства: брат, сестра, сын, дочь, отец, мать, дедушка, бабушка – нужное подчеркнуть).

- тромбофлебит, флеботромбоз, инсульт (ишемический, геморрагический), транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз сосудов сетчатки, артериальный тромбоз верхних, нижних конечности, тромбозы другой локализа-ции, тромбозы, возникшие после операции, травм, стресса, при занятиях спортом, во время беременности, в послеродовом периоде на фоне гепаринотерапии, при приеме варфарина.

16. **Соматические заболевания** (отметить при наличии):

- бронхиальная астма
- узловой зоб, кистозный зоб, диффузный зоб (с гипер- или гипотиреозом, нужное подчеркнуть)
- хронический пиелонефрит
- миокардиодистрофия
- аритмия, если есть то какая _____
- ожирение, если есть, то какой степени _____
- гипертоническая болезнь
- остеохондроз
- порок сердца, если есть то какой _____
- сахарный диабет, если есть то какого типа _____
- диабетическая нейропатия
- диабетическая ангиоретинопатия
- варикозная болезнь
- посттромбофлебитический синдром
- системная красная волчанка
- нейроэндокринный синдром
- ревматоидный артрит
- геморрагический васкулит
- рецидивирующая пневмония

17**. Патология развития соединительной ткани** (отметить при наличии):

- астеническая конституция
- гипермобильность суставов
- деформация грудной клетки

□- сколиоз
□- повторяющиеся вывихи суставов
□- крыловидные лопатки
□- плоскостопие
□- деформация грудной клетки
□- нестабильность шейного отдела позвоночника
□- нефроптоз, если есть какой степени_____
□- пролабирование клапанов сердца
□- дополнительная хорда
□- перетяжка желчного пузыря
□- ангиодисплазия
□- телеангиоэктазия
□- патологическая извитость сосудов
□- миопия
- гиперэластичность кожи

18. **Аллергологический анамнез**
□ непереносимость лекарственных препаратов (если да, указать каких)_____
□ непереносимость пищевых продуктов (если да, указать каких)_____
□ аллергические реакции на пыльцу растений
□ повышенная реакция на укусы насекомых

19. **Вирусинфицирование**
□- вирусный гепатит (если есть, то какой - А, В, С)
□- герпетическая инфекция (если есть то какая - 1 или 2 типа)
□- вирус Эпштейн-Барра

20. **На момент анкетирования установлен диагноз тромбофилии** (да, нет, какой)
_____
_____
_____
_____
_____

21. **Курение** (да, нет, подчеркнуть нужное, до 15 сигарет в день, более 15 сигарет в день)

<u>Дополнительно для девушек и женщин:</u>

22. **Гинекологический анамнез** (подчеркнуть при наличии нарушений):
□- нарушение менструального цикла, в том числе после перенесенного стресса (гиперполименорея, метроррагии, аменорея)
□- апоплексия яичников (болевая, геморрагическая, геморрагическая, рецидивирующая формы)
□- анатомические особенности строения матки (гипоплазия, седловидная, двурогая, с перегородкой, удвоение матки)
□- эндометрит
□- аднексит
□- поликистоз яичников

□- герпес (1 или 2 типа, нужное подчеркнуть)
□- миома матки
□- аденомиоз
□- поликистоз яичников
□- гиперплазия эндометрия
□- бесплодие (первичное, вторичное, неудачи в цикле ВРТ)
- оперативные вмешательства на внутренних половых органах – гистерэктомия и др._____
_____

23. **Наличие урогенитальной инфекции** (отметить при наличии):
□ нарушение менструального цикла, в том числе после перенесенного
□- хламидии
□- уреоплазма
□- микоплазма
□- гарднереллез
□- трихомониаз
□- сифилис
□- герпес (если да указать -1 типа или 2 типа)
□- цитомегаловирусная инфекция

24. **Контрацептивный анамнез**: (отметить при наличии):
□- логест, жанин, линденет, ярина, джаз, другие
_____
□ длительность приема контрацептива (подчеркнуть нужное - до года, более 1 года)
□ Осложнения при приеме контрацептива (подчеркнуть нужное - частые изменения артериального давления, головные боли, обмороки, набор веса, боли в икроножных мышцах, тромбозы, если да то какие):
_____

25. **Акушерский анамнез**
□ число беременностей
□ число родов
□ число медабортов
□ выкидыши до 12 недель (если да, указать число)
□ выкидыши после 12 недель (если да, указать число)
□ антенатальная гибель плода (если да, указать число)
□ утрата жизни ребенком в период новорожденности (если да, указать число)
□ наличие поражения центральной нервной системы у новорожденного (да, нет)
□ преждевременные роды (если да, указать число и сроки)
□ синдром задержки развития плода (да, нет)
□ патологическая плацентация (да, нет)
□ ретрахориальная гематома (да, нет)
□ преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (да, нет, сроки: _____)
□ гестоз средней или тяжелой степени тяжести (если да, подчеркнуть степень тяжести, поздний, ранний гестоз)

 патологическая плацентация - краевое предлежание хориона, краевое предлежание плаценты, центральное предлежание плаценты, низкая плацентация (да, нет, нужное подчеркнуть)
 неэффективность программ высоких репродуктивных технологий при бесплодии - ЭКО (да, нет, число неудач):
_____)
 пороки развития плода (да, нет, какие:
_____)
 синдром задержки развития плода – I, II, III (да, нет, нужное подчеркнуть)
 наличие осложненного акушерского анамнеза у кровных родственников – два и более выкидыша, преждевременных родов, антенатальной гибели плода (да, нет, не знаю, нужное подчеркнуть)
 вес ребенка (детей) при рождении _____
 синдром задержки развития плода – I, II, III (да, нет, нужное подчеркнуть)

Спасибо за Ваше участие! При возникновении вопросов Вы можете связаться с нами по e-mail:

Приложение 2

Модификация управляемых факторов риска с учетом выявленных отклонений в состоянии здоровья.

Управляемые факторы риска	**Коррекция факторов тромбогенного риска**	
	Немедикаментозная	**Медикаментозная**
1.Гипергомоцистеинемия (взрослые >15 мкмоль/л; до 5 мкмоль/л для детей до 10 лет; до 7 мкмоль/л для детей 10-15 лет).	Диета с ограничением продуктов, содержащих метионин (мясные, молочные продукты, орехи, соя).	Назначение витаминно-фолатного комплекса (Ангиовит или фолиевая кислота). Ангиовит принимается курсами: взрослые по 1 таб. х 2 раза в день на 2-3 месяца, затем по 1 таб. ч/з день в течение 1 месяца. Детям (с массой тела до 35 кг) по 1 таб. день. Контроль уровня гомоцистеина 1-2 раза в год.
2. Высокий уровень СРБ (>5 мг/л), гиперфибриногенемия (>5,0 г/л), лейкоцитоз (> 8,0 х 10^9/л)	Выявление очага инфекции, санация, закаливание, вакцинация.	Антибактериальная и противовоспалительная терапия в возрастных дозировках; применение эндотелиопротекторов.
3. Уровень D-димеров более 300 нг/мл	Обследование: онколога с целью исключения онкологической патологии; сосудистого хирурга для исключения ТГВ.	Профилактический курс НМГ (фраксипарин) п/к инъекции в профилактических дозах (0,1-0,3 мл) 1 раз в сутки 10-14 дней с последующим повторным определением уровня D-димеров после лечения. Если на фоне лечения сохраняется повышение уровня D-димеров, повторный курс НМГ 10-14 дней.
4. Полиглобулинемия	Гирудотерапия, цитаферез	Использование препаратов, влияющих на реологические свойства крови, препараты гемореологического действия (препарат «Трентал»).
5. Артериальная гипертензия	1.Исключение отрицательных психоэмоциональных стрессовых ситуаций. 2. Ограничение (или полное исключение) времени пребывания за компьютером	Стабилизация артериального давления, медикаментозная коррекция АД: лечение рекомендуют начинать с применения малых доз. Основные ß-

	и у телевизора. 3. Соблюдение режима дня, достаточный сон. 4. Коррекция диеты (снижение избыточной массы тела). 5. Ограничение потребления поваренной соли. 6. ЛФК, дозированные физические нагрузки. 7. У подростков - полный отказ от вредных привычек, в первую очередь от курения.	адреноблокаторы, применяемые у детей: Атенолол – 0,7 мг/кг сут.доза 1 раз; пропранолол (анаприлин, обзидан) – 0, 5 мг/кг сут. доза 3-4 раза; пиндолол (вискен) – 0,05 мг/кг сут.доза 1 раз. Основные ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: каптоприл (капотен) – 0,5 мг/кг сут. доза 3 раза; эналаприл – 0,02 мг/кг сут. доза 1 раз; рамиприл – 0,01 мг/кг сут. доза 1 раз. Лечение проводят курсами продолжительностью не менее 1 мес с постепенным уменьшением дозы. В год обычно проводят два курса [22, 23, 24].
6. Ожирение	1. Психотерапия, иглорефлексотерапия. 2. Диетотерапия. Физиологическая диета до стабилизации массы тела, затем диета № 8. При хорошей переносимости 1-2 раза в неделю разгрузочные дни. 3. Лечебная физкультура, массаж, душ Шарко, дождевой, восходящий с изменяющейся температурой воды.	1. Поливитамины: пангексавит (табл.) детям 1-3 лет по ½ таб. 2 раза в день, 3-7 лет по 1 табл. 2 раза в день, старше 7 лет 1 табл. 3 раза в день; декамевит, гендевит, ревит, курс – 2-4 недели, перерывы между курсами – 1-3 месяца. 2. Метионин (табл. 0,25 г) детям 3-4 лет по 0,25 г, 5-6 лет 0,3 г, старше 7 лет – 0,5 г 3-4 раза в день, курс 10-30 дней; никотиновая кислота (табл. 0,05 г) по 0,005-0,03 г 2-3 раза в день. 3. Лечение неврологических нарушений: дегидратационная терапия: диакарб (табл. 0,25 г) по 0,25-0,5 г в сутки 3 дня подряд с перерывом в 1 день – 3 курса или по 0,25-0,5 г 2 дня в неделю в течение 1-2 мес. Курсы повторяют 2-3 раза в год. В дни назначения диакарба: панангин (др) по 1др. 3 раза в день; аспаркам (табл.) 1 табл. 3 раза в день. 4. Улучшение трофических

		процессов в клеточных структурах мозга: а) ноотропные препараты – глутаминовая кислота (табл. 0,25 г) по 0,5 г 3 раза в день, курс 2-3 мес; пирацетам, ноотропил (капс. 0,4 г, табл. 0,2 г) по 0,4 г 2 раза в день, курс 2 месяца. б) препараты, нормализующие церебральное кровообращение: кавинтон, винпоцетин (табл. 0,005 г) по 5-10 мг 3 раза в день, курс 2-3 месяца. 5) физиопроцедуры. Контроль избыточной массы тела с тем, чтобы ИМТ находился в диапазоне от 18,5 до 24,5 кг/м^2; [24, 25, 26, 27].
7. Сахарный диабет	Диета № 9. Суточная калорийность рассчитывается по формуле: 1000ккал+100х (где х – число лет). Занятие физкультурой в подготовительной группе – при легких и среднетяжелых формах диабета; ЛФК – при тяжелой форме.	Подбор препаратов, нормализующих уровень глюкозы (инсулинотерапия), [15, 24, 25, 26, 27].
7. Курение	Психотерапия; иглорефлексотерапия.	Медикаментозная коррекция
8. Длительная гиподинамия	ЛФК – физкультурные упражнения; свободная одежда, своевременное утоление жажды.	При наличии венозного застоя (варикозная болезнь) – применение НМГ в профилактической дозе на время гиподинамии.
9. Статические виды нагрузки – силовые, игровые виды спорта	Дозированная динамическая нагрузка (плавание, лыжные прогулки, коньки).	Противопоказаны: бокс, тяжелая атлетика, кикбоксинг, баскетбол, волейбол.
10. Комбинированные оральные контрацептивы	Методы барьерной контрацепции: 1. ВМС; 2. изделие № 2.	КОК – противопоказаны, замена на другие не комбинированные противозачаточные гормональные препараты.

Управляемость факторами тромбогенного риска различна, и она должна рассматриваться с точки зрения, как этиологии, так и патогенеза тромбообразования. Возможности современной медицины ограничены в радикальном исправлении врожденных

дефектов – мутации фактор V Лейден, протромбина и прочего. Однако, замещение дефицита физиологических антикоагулянтов, назначение фолатно-витаминного комплекса при гипергомоцистеинемии и другие виды патогенетической терапии, имеющиеся в арсенале клиницистов, позволяют модифицировать врожденную предрасположенность к тромбозу, снижая вероятность его манифестации.

Приложение 3

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ ПАЦИЕНТА ГРУППЫ ВЫСОКОГО ТРОМБОГЕННОГО РИСКА

Регистрационный номер **Врач: Ф.И.О.**

ФИО (пациента)**:** **Обследование:** первично

Дата рождения (возраст): **Пол:**

Диагноз: обследование по добровольному согласию

I. Результат генетического исследования

Ген	**Генотип**		
	Гомозигота Частый аллель	**Гетерозигота**	**Гомозигота редкий аллель**
F II G20210→A Ген протромбина	**G/G**	**G/A**	**A/A**
F V G1691→A Ген V фактора свертываемости крови	**G/G**	**G/A**	**A/A**
F VII G10976→A Ген VII фактора свертывания крови	**G/G**	**G/A**	**A/A**
F XIII G226→A Ген XIII фактора свертывания крови	**G/G**	**G/A**	**A/A**
FGB G-455→A Ген I фактора свертывания крови	**G/G**	**G/A**	**A/A**
Ингибитора активатора плазминогена I типа (-675 5G > 4G)	**5G/5G**	**4G/5G**	**4G/4G**
ITGB3-b T1565→C Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена	**T/T**	**T/C**	**C/C**
ITGA2-a2 C807→T Гена тромбоцитарного рецептора к коллагену	**C/C**	**C/T**	**T/T**
MTHFR C677 →T Ген метилентетрагидрофолат редуктазы	**C/C**	**C/T**	**T/T**
MTHFR A1298 →C Ген метилентетрафолатредуктазы	**A/A**	**A/C**	**C/C**

MTR A2756 → G Ген B12 –зависимой метионин-синтазы	**A/A**	**A/G**	**G/G**
MTRR A66 → G Ген метионин синтазы редуктазы	**A/A**	**A/G**	**G/G**

Обвести генотипы, соответствующие полученному результату исследования

Заключение:

_____
_____
_____
_____
_____
_____

II. Расчет прогностического коэффициента тромбогенного риска
Оценка постоянных и временных факторов тромбогенного риска (в баллах)

№ п/п	Прогностический признак	Градация Признака	Прогностический коэффициент (баллы)
1.	MTHFR -677 TT	Есть Нет	+8 -2
2.	FII 20210 GA	Есть Нет	+13 -1
3.	MTR 2756 GA	Есть Нет	+4 -2
4.	GPIII 1565 CT	Есть Нет	+3 -1
5.	PAI-1 -675 4G4G	Есть Нет	+2 -1
6.	FGB -455 (A/A)	Есть Нет	+6 -1
7.	Ожирение	Есть Нет	+4 0
8.	Остеохондроз	Есть Нет	+4 0
9.	Вегето-сосудистая дистония	Есть Нет	+1 -1
	Итого:		

Диагноз:

_____
_____
_____
_____
_____

Группа здоровья_____
Физкультурная группа_____
Группа диспансерного учета_____

III. Оценка состояния тромботической готовности:

Исследование системы гемостаза

_____

_____

_____

Исследование уровня гомоцистеина

_____

_____

_____

_____

IV. Исследование носительства аллельных полиморфизмов генов-участников системы гемостаза у родственников I и II-ой степени родства:

носительство аллельных полиморфизмов генов системы гемостаза _____

исследование системы гемостаза _____

V. Индивидуальный протокол первичной тромбопрофилактики

1. Режим

_____

_____

2. Диета

_____

_____

3. Немедикаментозная корректировка здоровья:

_____

_____

_____

_____

_____

4. Медикаментозная корректировка здоровья:

_____

_____

_____

5. План диспансерного наблюдения

А) Частота осмотра педиатром _____

Б) Частота осмотра узкими специалистами _____

В) Лабораторные и инструментальные исследования _____

Г) Методы корректировки здоровья _____

Д) Прививки _____

Е) Беседы с родителями _____

Список сокращений

АДФ – аденозиндифосфат
АТ III – антитромбин III
АФС – антифосфолипидный синдром
ВА – волчаночный антикоагулянт
ВРТ – высокие репродуктивные технологии
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
ВТР – высокий тромбогенный риск
ГП – генетический паспорт
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИМ – инфаркт миокарда
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
ОК – оральные контрацептивы
ПК – прогностический коэффициент
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – тромботическая готовность
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФВ – фактор Виллебранда
hsСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
Х-ЛПВП – холестерин – липопротеиды высокой плотности
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
ЭТ-1 – эндотелин-1

F II – протромбин (II фактор свертывания крови)
F V – коагуляционный фактор V Лейден
F VII – VII фактор свертывания крови
F XIII – XIII фактор свертывания крови
FGB – фибриноген (фактор I свертывания крови)
GpIIIa - тромбоцитарный рецептор фибриногена –ITGB3-b интегрин
GpIa - тромбоцитарный рецептор к коллагену – ITGA2-a2 интегрин
MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктаза
MTR - метионин-синтаза
MTRR - метионин-синтаза-редуктаза
PAI -1 - ингибитор активатора плазминогена I типа
TAFI – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
TFPI – ингибитор внешнего пути свертывания
TPA – тканевой активатор плазминогена