

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ОБСЛЕДОВАННЫХ В ЦЕНТРЕ ЗДОРОВЬЯ

[*Л. А. Черепанова, Л. А. Строзенко, К. Г. Печкина, Ю. Ф. Лобанов, В. Э. Миллер*](#)

*ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
(г. Барнаул)*

Цель исследования: изучить распространенность генетических маркеров протромботических изменений у детей на базе центра здоровья. *Материалы и методы.* Генетическое исследование протромботических полиморфных маркеров генов-кандидатов у 208-ми детей из 3-х групп. *Результаты.* В 1-й группе — менее трёх признаков отягощенного тромбогенного анамнеза, во 2-й — наличие трёх и более признаков у каждого ребенка, 3-я группа — сочетание нерационального питания, малоподвижного образа жизни и вегетососудистой дистонии. *Заключение.* Формирование групп риска у детей — форма профилактических мероприятий грозных осложнений и последствий тромбоз-ассоциированных заболеваний у взрослых.

Ключевые слова: дети, тромбоз-ассоциированные заболевания, центры здоровья.

Черепанова Людмила Александровна — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: cherepanova80.80@mail.ru

Строзенко Людмила Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: strozen@mail.ru

Печкина Ксения Геннадьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: pec-kseniya@yandex.ru

Лобанов Юрий Федорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней № 2 ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: ped2@agmu.ru

Миллер Виталий Эдмундович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»

Введение. По данным ВОЗ, тромбоз-ассоциированные заболевания занимают одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости и смертности населения всего мира. Раньше тромбоз считался исключительно заболеванием старшего возраста, но в последние десятилетия появляется все больше сведений о том, что данная патология является актуальной проблемой у лиц молодого возраста, а также детей [1–4].

Тромбозы относятся к мультифакторным заболеваниям, в основе которых лежит взаимодействие как внешних, так и внутренних, генетически детерминированных факторов риска [4, 7, 8]. Особый интерес представляют полиморфизмы генов, кодирующих белки, принимающие участие в процессах тромбообразования. На сегодняшний день имеются сведения, что носительство полиморфизмов фактора V Лейден, протромбина и метилен-тетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T) могут значимо повышать риск тромбозов, однако роль этих полиморфизмов более показательна для взрослых пациентов. Учитывая данные литературы, есть основания полагать, что степень риска при носительстве тромбогенных полиморфизмов у детей и взрослых различается [5–7].

Материалы и методы. Проведено генетическое исследование 12-ти протромботических полиморфных маркеров генов-кандидатов [3]: ген метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T), ген метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (A1298C), ген метионинсинтазы MTR (A2756G), ген метионинсинтазыредуктазы MTRR (A66G), фактора II протромбина (G20210A); фактора V Лейден (G1691A); ген коагуляционного фактора VII — проконвертина (F7) — (G10976A), фактора XIII свертывания крови (G226A); фибриногена G(–455)A; ген гликопротеина (интегрин альфа-2) ITGA2 (C807T), тромбоцитарного рецептора фибриногена — ITGB3-*b* интегрин (T1565C), ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G(–675)5G. В исследование приняли участие 208 детей, обследованных в Центре здоровья.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования были рассчитаны частоты аллелей изученных полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и фолатного метаболизма. Результаты генотипирования выявили, что частота аллеля A2756G гена MTR ($p = 0,032$) и аллеля C1565 гена ITGB3 ($p = 0,012$) в популяции девочек статистически значимо выше по сравнению с мальчиками. Также определено, что доля аллеля 4G(–675) гена PAI-1 ($p = 0,028$) достоверно чаще выявлялась у мальчиков, в то время как доля аллеля 5G гена PAI-1 ($p = 0,032$) с большей частотой выявлена у девочек. Доля аллеля G(–455) гена FGB статистически чаще встречалась у мальчиков ($p = 0,042$), а аллеля A(–455) гена FBG — достоверно чаще у девочек ($p = 0,041$). Подобная ситуация наблюдается в гене ITGA2: аллель C807 достоверно чаще встречается в популяции девочек ($p = 0,001$), а аллель 807T — у мальчиков ($p = 0,002$). По остальным частотам аллелей в исследованных полиморфных вариантах генов статистически значимых различий не наблюдалось (табл. 1). Результаты генотипирования выявили, что у детей, обследованных в Центре здоровья, частоты аллелей исследованных полиморфных вариантов генов фолатного цикла статистических различий не имеют ($p > 0,05$).

Таблица 1

Распределение частот аллелей генов фолатного метаболизма и факторов свертывания крови у детей, обследованных в Центре здоровья

Локус	Аллели	Всего (%)	Девочки (%)	Мальчики (%)	<i>p</i>
MTHFR C677T	C T	188 (90,4) 20 (9,6)	109 (91,8) 10 (8,2)	79 (89,5) 10 (10,5)	0,470 0,023
MTHFR A1298C	A C	190 (91,4) 18 (8,6)	108 (91,2) 11 (8,8)	82 (91,5) 7 (8,5)	0,123 0,122
MTR A2756G	A G	189 (91,2) 19 (8,8)	105 (88,6) 14 (11,4)	84 (93,1) 5 (6,9)	0,141 0,032
MTRR A66G	A G	135 (65,3) 73 (34,7)	76 (64,2) 43 (35,8)	59 (66,1) 30 (33,9)	0,132 0,143
FII G20210A	G A	205 (98,7) 3 (1,3)	117 (98,7) 2 (1,3)	88 (98,7) 1 (1,3)	1,000 1,000
FV G1691A	G A	199 (95,7) 9 (4,3)	113 (95,6) 6 (4,4)	86 (95,8) 3 (4,2)	0,344 0,356
FVII G10976A	G A	204 (98,5) 4 (1,5)	116 (98,1) 3 (1,9)	88 (98,7) 1 (1,3)	0,527 0,561
FXIII G226A	G A	193 (93,1) 15 (6,9)	111(93,7) 8 (6,3)	82 (92,6) 7 (7,4)	0,091 0,097
FGB G(-455)A	G A	189 (91,3) 19 (8,7)	108 (91,0) 11 (9,0)	81 (91,5) 8 (8,5)	0,042 0,041
ITGA2 C807T	C T	172 (83,0) 36 (17,0)	106 (89,1) 13 (10,9)	66 (78,8) 23 (21,2)	0,001 0,002
ITGB3 T1565C	T C	203 (97,7) 5 (2,3)	115 (94,9) 4 (5,1)	88 (99,5) 1 (0,5)	0,342 0,012
PAI-1 4G(-675)5G	5G 4G	147 (70,8) 61 (29,2)	86 (72,3) 33 (27,7)	61 (69,7) 28 (30,3)	0,032 0,028

При анализе частоты встречаемости мутаций и полиморфных вариантов с учетом половых различий было выявлено (табл. 2), что мутация генотипа 807TT гена ITGA2 с большей частотой определялась у мальчиков-подростков ($p = 0,002$), гетерозиготная форма полиморфизма с большей частотой регистрировалась у девочек ($p = 0,001$), а генотип 807CC — у мальчиков ($p = 0,001$). Генотип 1565CC гена ITGB3 ($p = 0,012$) у девочек статистически значимо выше по сравнению с мальчиками. Мутация гена FGB (-455)AA и (-455)GA чаще встречалась у девочек ($p = 0,04$), а вариант (-455)GG — у мальчиков ($p = 0,04$). Полиморфизм 4G(-675)5G гена PAI-1 выявлялся: гетерозиготный вариант (-675)4G5G и гомозиготный вариант (-675)4G4G статистически значимо чаще встречался у мальчиков ($p = 0,02$), а гомозигота (-675)5G5G — у девочек ($p = 0,03$). По остальным полиморфным вариантам генов факторов свертывания крови статистически значимых различий не было выявлено.

Таблица 2

Распределение частот генотипов генов факторов свертывания крови у детей, обследованных в Центре здоровья

Ген	Генотип	Всего n = 208 (%)	Девочки n = 119 (%)	Мальчики n = 89 (%)	<i>p</i>
FII	20210GG 20210GA 20210AA	205 (98,7) 3 (1,3) 0	117 (98,7) 2 (1,3) 0	88 (98,7) 1 (1,3) 0	1,00 1,00 —

FV	1691GG 1691GA 1691AA	199 (95,7) 9 (4,3) 0	113 (95,6) 6 (4,4) 0	86 (95,8) 3 (4,2) 0	0,34 0,35 —
FVII	10976GG 10976GA 10976AA	165 (79,5) 39 (19,0) 4 (1,5)	95 (79,9) 21 (18,2) 3 (1,9)	70 (79,2) 18 (19,5) 1 (1,3)	0,49 0,57 0,56
FXIII	226GG 226GA 226AA	118 (57,1) 75 (36,0) 15 (6,9)	67 (57,0) 44 (36,7) 8 (6,3)	51 (57,1) 31 (35,5) 7 (7,4)	0,08 0,09 0,09
FGB	(-455)GG (-455)GA (-455)AA	148 (56,2) 75 (35,1) 15 (8,7)	93 (54,8) 45 (36,1)* 11 (9,0)*	55 (57,0)* 30 (34,5) 4 (8,5)	0,04 0,04 0,04
PAI-1	(-675)5G5G (-675)4G5G (-675)4G4G	40 (19,5) 107 (51,3) 61 (29,2)	28 (23,9)* 58 (48,4) 33 (27,7)	12 (16,5) 49 (53,2)* 28 (30,3)*	0,03 0,03 0,02
ITGA2	807CC 807CT 807TT	77 (37,4) 95 (45,6) 36 (17,0)	51 (42,9)* 55 (46,3)* 13 (10,9)	26 (33,6) 40 (45,2) 23 (21,2)*	0,001 0,001 0,002
ITGB3	1565TT 1565TC 1565CC	144 (69,4) 59 (28,4) 5 (2,2)	78 (65,8) 37 (29,1) 4 (5,1)*	66 (71,7) 22 (27,8) 1 (0,4)	0,345 0,342 0,012

Примечание: *p* — точный критерий Фишера, * — статистически значимые различия показателей у мальчиков и девочек

Частота гомозиготного аллеля 677T гена MTHFR у детей, обследованных в Центре здоровья, составила 9,6 % (табл. 3). Причем, у мальчиков статистически чаще (10,5 %) встречается данный вариант ($p = 0,023$). У девочек достоверно чаще (45,9 %) встречается вариант гетерозиготного аллеля C677T гена MTHFR ($p = 0,032$). Гомозиготный вариант C677T гена MTHFR в равной степени встречается как у мальчиков, так и у девочек. При анализе распространенности полиморфизма A1298C гена MTHFR, а также полиморфизма A66G гена MTRR установлено, что достоверных различий по половому признаку нет ($p > 0,05$). Гомозиготный вариант 2756A гена MTR также статистически значимых различий не имеет среди мальчиков и девочек. В то время как гетерозиготный вариант аллеля A2756G чаще (38,8 %) встречается среди лиц мужского пола ($p = 0,012$), а гомозигота 2756G гена MTR достоверно чаще (11,4 %) встречается у лиц женского пола ($p = 0,023$).

Таблица 3

Распределение частот генотипов генов фолатного обмена у детей, обследованных в Центре здоровья

Ген	Генотип	Всего n = 208 (%)	Девочки n = 119 (%)	Мальчики n = 89 (%)	<i>p</i>
MTHFR	677CC	97 (47,0)	55 (45,9)	42 (48,1)	0,356
	677CT	91 (43,4)	54 (45,9)*	37 (41,4)	0,032
	677TT	20 (9,6)	10 (8,2)	10 (10,5)*	0,023
MTHFR	1298AA	110 (53,0)	63 (53,5)	47 (52,7)	0,678
	1298AC	80 (38,4)	45 (37,7)	35 (38,8)	0,758
	1298CC	18 (8,6)	11 (8,8)	7 (8,4)	0,842
MTR	2756AA	115 (55,7)	68 (57,6)	47 (54,3)	0,062
	2756AG	74 (35,5)	37 (31,0)	37 (38,8)*	0,012
	2756GG	19 (8,8)	14 (11,4)*	5 (6,8)	0,023

MTRR	66 AA	37 (18,0)	20 (16,4)	17 (19,1)	0,548
	66 AG	98 (47,3)	56 (47,8)	42 (47,5)	0,674
	66 GG	73 (34,7)	43(35,8)	30 (33,9)	0,089

Примечание: точный критерий Фишера; * — статистически значимые различия показателей у мальчиков и девочек

Распределение частот аллелей и генотипов в изученных генах факторов свертывания крови проверено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Как видно из табл. 4, распределение частот шести генотипов генов факторов свертывания крови соответствует соотношению Харди-Вайнберга, т. е. наблюдаемое распределение генотипов *G20210A FII*, *G1691A FV*, *G10976A FVII*, *G226A FXIII*, *C807T ITGA2*, *4G (-675)5GPAI-1* согласуется с ожидаемыми частотами распределения, но обнаружено отклонение для частот генотипов *G(-455)A* гена *FBG* ($\chi^2 = 7,832$; $p = 0,02$) и *T(1565)C* гена *ITGB3* ($\chi^2 = 8,079$; $p = 0,01$). Фактическое распределение генотипа *(-455)GG* гена *FBG* достоверно снижено по сравнению с теоретическим, тогда как наблюдаемое распределение генотипа *(-455)AA* гена *FBG* повышено. Однако, фактическое распределение Htzg *TC* генотипа *T(1565)C* гена *ITGB3* статистически значимо выше по сравнению с теоретическим ($\chi^2 = 5,177$; $p = 0,023$) за счет избытка гетерозигот, в то время как гомозигота *TT* генотипа *T(1565)C* гена *ITGB3* статистически значимо выше по сравнению с наблюдаемым распределением.

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей генов факторов свертывания крови у детей, обследованных в Центре здоровья

Локус	Генотип	N.O., %	N.E., %	χ^2 , d.f. = 1
FII <i>G20210A</i>	GG	98,7	97,3	0,234 $p = 0,728$
	GA	1,3	2,7	
	AA	0	0	
FV <i>G1691A</i>	GG	95,7	96,8	0,456 $p = 0,642$
	GA	4,3	3,2	
	AA	0	0	
FVII <i>G10976A</i>	GG	79,5	80,1	0,745 $p = 0,864$
	GA	19,0	18,8	
	AA	1,5	1,1	
FXIII <i>G226A</i>	GG	57,1	58,2	0,823 $p = 0,212$
	GA	36,0	36,2	
	AA	6,9	5,6	
FGB <i>G(-455)A</i>	GG	56,2	60,9	7,832 $p = 0,021$
	GA	35,1	34,3	
	AA	8,7	4,8	
ITGA2 <i>C807T</i>	CC	37,4	38,0	0,843 $p = 0,345$
	CT	45,6	44,2	
	TT	17,0	17,8	

ITGB3 T1565C	TT	69,4	78,9	8,079 $p = 0,011$
	TC	28,4	19,9	
	CC	2,3	1,2	
PAI-1 4G(-675)5G	5G/5G	19,5	19,0	0,177 $p = 0,828$
	4G/5G	51,3	42,2	
	4G/4G	29,2	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

При исследовании частоты встречаемости генотипов и аллелей в популяции подростков установлено, что распределение частот трех генотипов C677T и A1298C гена MTHFR и генотипа A66G гена MTRR соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (табл. 5). Отклонение было зафиксировано только для частоты генотипов A2756G гена MTR ($\chi^2 = 4,342$; $p = 0,043$).

Таблица 5

Распространенность генотипов и аллелей генов фолатного обмена у детей, обследованных в Центре здоровья

Лocus	Генотип	N.O., %	N.E., %	χ^2 , d.f. = 1
MTHFR C677T	CC	47,0	50,0	0,352 $p = 0,078$
	CT	43,4	41,4	
	TT	9,6	8,6	
MTHFR A1298C	AA	53,0	49,7	0,971 $p = 0,074$
	AC	38,4	41,6	
	CC	8,6	8,7	
MTR A2756G	AA	55,7	62,4	4,342 $p = 0,043$
	AG	35,5	33,2	
	GG	8,8	4,4	
MTRR A66G	AA	18,0	19,2	0,813 $p = 0,254$
	AG	47,3	46,3	
	GG	34,7	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

Как видно из табл. 5, наблюдаемое распределение генотипов C677T и A1298C гена MTHFR, а также генотипа A66G гена MTRR согласуется с ожидаемыми частотами распределения. Для генотипа A2756G гена MTR выявлено, что фактическое количество Hmzg (AA) статистически значимо снижено по сравнению с теоретическим (55,7 и 62,4 % соответственно, $p = 0,043$), а наблюдаемая частота Hmzg (GG) гена MTR достоверно выше,

чем ожидаемая (8,8 и 4,4 % соответственно, $p = 0,0043$).

Выявленные отклонения по распределению генов факторов свертывания крови в популяции подростков можно рассматривать как возникшие в силу стохастических (случайных) причин. Но статистически значимое отклонение распределения от ожидаемого может быть обусловлено смещением выборки по каким-либо показателям важным для реализации функциональной значимости данных полиморфных вариантов [2, 4]. Также известно, что дефицит ферментов фолатного цикла приводит к снижению метилирования ДНК и, как следствие, к нарушению клеточного цикла, что способствует запуску патологических механизмов и появлению клинических симптомов [4].

На основании критериев включения и исключения, данных тромбогенного анамнеза и с учетом распределения полиморфных вариантов протромботических генов были сформированными три группы для исследования.

В группу без факторов тромбогенного риска вошли 17 человек, что составило 8,1 % от всех участников исследования. Из них было 10 девочек и 7 мальчиков. У детей данной группы были зафиксированы менее трёх признаков отягощенного тромбогенного анамнеза (табл. 6), а также отсутствовало носительство полиморфизмов генов фолатного обмена и факторов свёртывания крови.

Таблица 6

Характеристика группы без факторов тромбогенного риска

Признак	Всего (n = 17)	Девочки (n = 11)	Мальчики (n = 6)
Более трёх эпизодов кровоточивости в течение жизни	2 (11,7 %)	1 (9,1 %)	1 (16,7 %)
Наличие положительного тромботического анамнеза у кровных родственников	1 (5,9 %)	0	1 (16,7 %)
Наличие стеохондроза, ожирения и/или вегетососудистой дистонии	1 (5,9 %)	1 (9,1 %)	0
Наличие активного и/или пассивного курения	6 (35,3 %)	4 (36,4 %)	2 (33,3 %)
Занятия игровыми видами спортом	2 (11,7 %)	1 (9,1 %)	1 (16,7 %)
Малоподвижный образ жизни	2 (11,7 %)	1 (9,1 %)	1 (16,7 %)
Подверженность стрессовым ситуациям	1 (5,9 %)	1 (9,1 %)	0
Нерациональное питание	2 (11,7 %)	1 (9,1 %)	1 (16,7 %)
Отягощенный гинекологический анамнез у девушек	0	0	0

Как видно из табл. 6, статистически значимых различий между мальчиками и девочками в группе без факторов тромбогенного риска по признакам отягощенного тромбогенного анамнеза не было.

В соответствии с прогностической таблицей [7, 8], а также на основании данных о наличии трёх и более признаков отягощенного тромбогенного анамнеза были сформированы группа с временными факторами тромбогенного риска и группа с постоянными и временными факторами тромбогенного риска.

В группу детей с постоянными и временными факторами тромбогенного риска вошли 14 человек, что составило 6,7 % от общего количества исследованных. Из них было 10 девочек и 4 мальчика (табл. 7). По-другому эту группу можно назвать группой

высокого тромбогенного риска. У детей этой группы встречались сочетания нерационального питания, малоподвижного образа жизни и наличие вегетососудистой дистонии (21,2 %); подверженности стрессовым ситуациям, курения и наличие положительного тромботического анамнеза у кровных родственников (14,3 %); нерациональное питание, малоподвижного образа жизни и более трёх эпизодов кровоточивости в течение жизни (21,2 %).

Таблица 7

Характеристика группы с постоянными и временными факторами тромбогенного риска

Признак	Всего (n = 14)	Девочки (n = 10)	Мальчики (n = 4)
Более трёх эпизодов кровоточивости в течение жизни	4 (28,5%)	2 (20,0 %)	2 (50,0 %)
Наличие положительного тромботического анамнеза у кровных родственников	3 (21,4 %)	2 (20,0 %)	1 (25,0 %)
Наличие стеохондроза, ожирения и/или вегетососудистой дистонии	3 (21,4 %)	2 (20,0 %)	1 (25,0 %)
Наличие активного и/или пассивного курения	4 (28,5 %)	1 (10,0 %)	3 (75,0 %)*
Занятие игровыми видами спорта	1 (7,1 %)	1 (10,0 %)	0
Малоподвижный образ жизни	3 (21,4 %)	2 (20,0 %)	1 (25,0 %)
Подверженность стрессовым ситуациям	2 (17,2 %)	1 (10,0 %)	1 (25,0 %)
Нерациональное питание	5 (35,7 %)	3 (30,0 %)	2 (50,0 %)

Примечание: * — статистически значимые различия показателей у мальчиков и девочек ($p < 0,05$)

Как видно из табл. 7, в группе детей с постоянными факторами тромбогенного риска статистически чаще среди мальчиков встречалось наличие активного и/или пассивного курения ($p < 0,05$). По остальным признакам достоверных различий не было обнаружено.

В соответствии с прогностической таблицей были определены 14 человек (что составляет 6,7 % от общего количества исследованных детей), которые набрали прогностический коэффициент (ПК) равный или больше +13. По абсолютному критерию отнесения ребенка в группу высокого тромбогенного риска является наличие полиморфных вариантов гена фактора V Лейден (G1691A) генотипа GA, AA или гена протромбина FII (G20210A) генотипа AA. В исследовании было обнаружено 9 человек (4,3 %) с мутацией генотипа GA гена фактора V Лейден. Из них было 6 девочек и 3 мальчика. А также было определено 5 человек (2,4 %) с компаундами из гомозиготного аллеля TT генотипа C677T гена MTHFR и гомозиготного аллеля AA генотипа G(-455)A гена фибриногена FBG. Из них было 4 девочки и 1 мальчик.

Те дети, которые набирали по сумме при подсчете прогностического коэффициента от -12 до +12 баллов, были отнесены в группу с временными факторами тромбогенного риска. В группу детей с временными факторами тромбогенного риска вошли 177 человек, что составило 85 % от всех участников исследования. Из них было 98 девочек и 79 мальчиков. У каждого из детей данной группы зафиксировано либо наличие трёх и более признаков отягощенного тромбогенного анамнеза, либо наличие ПК от -12 до +12 баллов.

Таблица 8

Характеристика группы с временными факторами тромбогенного риска

Признак	Всего (n = 177)	Девочки (n = 98)	Мальчики (n = 79)
Более трёх эпизодов кровоточивости в течение жизни	42 (23,7 %)	20 (20,4 %)	22 (27,8 %)
Наличие положительного тромботического анамнеза у кровных родственников	36 (20,3 %)	11 (11,2 %)	25 (32,1 %)*
Наличие стеохондроза, ожирения и/или вегетососудистой дистонии	18 (10,2 %)	10 (10,2 %)	8 (10,1 %)
Наличие активного и/или пассивного курения	25 (14,1 %)	12 (12,2 %)	13 (16,5 %)
Занятия игровыми видами спорта	24 (13,6 %)	11 (11,2 %)	13 (16,5 %)
Повышенное артериальное давление	5 (2,8 %)	3 (3,1 %)	2 (2,5 %)
Малоподвижный образ жизни	42 (23,7 %)	20 (20,4 %)	22 (27,8 %)*
Подверженность стрессовым ситуациям	33 (18,6 %)	19 (19,3 %)	14 (17,7 %)
Нерациональное питание	121 (68,4 %)	58 (59,1 %)	63 (79,4 %)*

Примечание: * — статистически значимые различия показателей у мальчиков и девочек ($p < 0,05$)

Как видно из табл. 8, у мальчиков из группы с временными факторами тромбогенного риска статистически чаще встречались следующие признаки: нерациональное питание ($p < 0,05$), малоподвижный образ жизни ($p < 0,05$) и наличие положительного тромботического анамнеза у кровных родственников ($p < 0,05$). По остальным признакам достоверных различий не было выявлено.

Заключение. Таким образом, в деятельность работы Центра здоровья для детей на базе КГБУЗ «Городская детская поликлиника № 2» было внедрено исследование генетических полиморфизмов генов факторов свёртывания крови и генов фолатного обмена. Результаты генотипирования выявили, что частота аллеля A2756G гена MTR ($p = 0,032$) и аллеля C1565 гена ITGB3 ($p = 0,012$) в популяции девочек статистически значимо выше по сравнению с мальчиками. Также определено, что доля аллеля 4G(-675) гена PAI-1 ($p = 0,028$) достоверно чаще выявлялась у мальчиков, в то время как доля аллеля 5G гена PAI-1 ($p = 0,032$) с большей частотой выявлена у девочек. Доля аллеля G(-455) гена FGB статистически чаще встречалась у мальчиков ($p = 0,042$), а аллеля A(-455) гена FGB достоверно чаще у девочек ($p = 0,041$). Подобная ситуация наблюдалась в гене ITGA2: аллель C807 достоверно чаще встречается в популяции девочек ($p = 0,001$), а аллель 807T — у мальчиков ($p = 0,002$). Частоты аллелей исследованных полиморфных вариантов генов фолатного цикла статистических различий не имеют ($p > 0,05$).

Частота гомозиготного аллеля 677T гена MTHFR у детей, обследованных в Центре здоровья, составила 9,6 %. У девочек достоверно чаще (45,9 %) встречается вариант гетерозиготного аллеля C677T гена MTHFR ($p = 0,032$). Гетерозиготный вариант аллеля A2756G чаще (38,8 %) встречается среди лиц мужского пола ($p = 0,012$), а гомозигота 2756G гена MTR достоверно чаще (11,4 %) встречается у лиц женского пола ($p = 0,023$). Мутация генотипа 807TT гена ITGA2 с большей частотой определялась у мальчиков-подростков ($p = 0,002$), гетерозиготная форма полиморфизма с большей частотой регистрировалась у девочек ($p = 0,001$), а генотип 807CC — у мальчиков ($p = 0,001$). Генотип 1565CC гена ITGB3 ($p = 0,012$) у девочек статистически значимо выше по сравнению с мальчиками. Мутация гена FGB (-455)AA и (-455)GA чаще встречались

у девочек ($p = 0,04$), а вариант $(-455)GG$ — у мальчиков ($p = 0,04$). Полиморфизм $4G(-675)5G$ гена PAI-1 выявлялся: гетерозиготный вариант $(-675)4G5G$ и гомозиготный вариант $(-675)4G4G$ статистически значимо чаще встречался у мальчиков ($p = 0,02$), а гомозигота $(-675)5G5G$ — у девочек ($p = 0,03$).

Распределение частот аллелей и генотипов в изученных генах факторов свертывания крови и фолатного обмена было проверено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Определилось отклонение для частот генотипов $G(-455)A$ гена FBG ($\chi^2 = 7,832$; $p = 0,02$), $T(1565)C$ гена ITGB3 ($\chi^2 = 8,079$; $p = 0,01$), а также для генотипа $A2756G$ гена MTR ($\chi^2 = 4,342$; $p = 0,043$).

На основании критериев включения и исключения, данных тромбогенного анамнеза и с учетом распределения полиморфных вариантов протромботических генов были сформированными три группы для исследования. В группу без факторов тромбогенного риска вошли 17 (1,4 %) человек, что составило 8,1 % от всех участников исследования. У детей данной группы были зафиксированы менее трёх признаков отягощенного тромбогенного анамнеза, а также отсутствовало носительство полиморфизмов генов фолатного обмена и факторов свертывания крови. В группу детей с постоянными и временными факторами тромбогенного риска вошли 14 человек, что составило 6,7 %. Она характеризовалась тем, что встречались сочетания нерационального питания, малоподвижного образа жизни и наличие вегетососудистой дистонии (21,2 %); подверженность стрессовым ситуациям, курения и наличие положительного тромботического анамнеза у кровных родственников (14,3 %); нерациональное питание, малоподвижного образа жизни и более трёх эпизодов кровоточивости в течение жизни (21,2 %). У детей данной группы в 64,3 % случаев была определена мутация генотипа GA гена фактора V Лейден, а также 35,7 % детей были с компаундами из гомозиготного аллеля TT генотипа C677T гена MTHFR и гомозиготного аллеля AA генотипа $G(-455)A$ гена фибриногена FBG.

В группу детей с временными факторами тромбогенного риска вошли 177 человек, что составило 85 % (14,8 %) от всех участников исследования. У каждого из детей данной группы зафиксировано либо наличие трёх и более признаков отягощенного тромбогенного анамнеза, либо наличие ПК от -12 до +12 баллов.

Список литературы

1. Кочерова В. В. Особенности факторов риска у новорожденных с гипотрофическим и гипопластическим вариантом задержки внутриутробного развития / В. В. Кочерова, В. А. Щербак // Академический журн. Западной Сибири. — 2014. — Т. 10, № 3 (52). — С. 8–9.
2. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» / А. П. Момот [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010. — № 3. — С. 30–78.
3. Кильдиярова Р. Р. Справочник по лабораторным и функциональным исследованиям в педиатрии / Р. Р. Кильдиярова, П. Н. Шараев, Н. С. Стрелков. — М., 2009. — 128 с. — (Библиотека врача-специалиста. Педиатрия).
4. Первичная тромбопрофилактика у детей Алтайского края на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска : методические рекомендации для врачей-педиатров, клинических ординаторов и интернов / А. П. Момот [и др.] ; под научной ред. проф. А. П. Момота. — Барнаул, 2013. — 110 с.

5. Руководство по оценке процессов в профилактике неинфекционных заболеваний (CINDI). — ВОЗ : Копенгаген, 1999. — С. 1-10.
6. Краткосрочные экономические показатели Российской Федерации : статистический сб. — М. : Госкомстат России, 2008. — 343 с.
7. Врожденные и приобретенные факторы тромбогенного риска у девушек-подростков — жителей Алтайского края / Л. А. Строзенко [и др.] // Вестн. акушерства и гинекологии. — 2011. — № 6. — С. 220-225.
8. Факторы тромбогенного риска и состояние здоровья подростков г. Барнаула [Электронный ресурс] / Л.А. Строзенко [и др.] // Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. — 2012. — № 2. — Режим доступа : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=683). — Дата обращения : 08.09.2015.

RESULTS OF RESEARCH OF GENETIC MARKERS OF PROTHROMBOTIC CHANGES AT CHILDREN EXAMINED IN THE HEALTH CENTER

[*L. A. Cherepanov, L. A. Strozenko, K. G. Pechkina, Y. F. Lobanov, V. E. Miller*](#)

SBEI HPE «Altai state medical university» of the Russian Ministry of Health (Barnaul)

Research objective: to study prevalence of genetic markers the prothrombotic of changes at children on the basis of the center of health. *Materials and methods.* Genetic research the prothrombotic of polymorphic markers of candidate genes at 208 children from 3 groups. *Results.* In the 1st group there were less than three signs of the burdened thrombogenic anamnesis, in the 2nd — existence of three and more signs at each child, in the 3rd group — a combination of an irrational delivery, an inactive way of life and vegetovascular dystonia. *Conclusion.* Formation of groups of risk at children — a form of preventive actions of severe complications and consequences of clottage-associated diseases at adults.

Keywords: children, clottage-associated diseases, health centers.

About authors:

Cherepanova Lyudmila Aleksandrovna — assistant of children's propaedeutics chair at SBEI HPE «Altai state medical university» of Ministry of Health, office phone: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: cherepanova80.80@mail.ru

Strozenko Lyudmila Anatolievna — doctor of medical science, professor of children's propaedeutics chair at SBEI HPE «Altai state medical university» of Ministry of Health, office phone: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: strozen@mail.ru

Pechkina Ksenia Gennadyevna — candidate of medical science, assistant of children's propaedeutics chair at SBEI HPE «Altai state medical university» of Ministry of Health, office phone: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: pec-kseniya@yandex.ru

Lobanov Yury Fedorovich — doctor of medical science, professor, head of children's propaedeutics chair at SBEI HPE «Altai state medical university» of Ministry of Health, office phone: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: ped2@agmu.ru

Miller Vitaly Edmundovich — candidate of medical science, assistant professor of of children's propaedeutics chair at SBEI HPE «Altai state medical university» of Ministry of Health, office phone: 8 (3852) 36-91-59, e-mail: 222miller@mail.ru

List of the Literature:

1. Kocherova V. V. Features of risk factors at newborns with hypotrophic and hypoplastic option of delay of fetal development / V. V. Kocherova, V. A. Shcherbak // Academic journal

- of Western Siberia. — 2014. — Vol. 10, N 3 (52). — P. 8-9.
2. Protocol of maintaining the All-Russian register «Genetic Risk Factors of a Clottage at the Inhabitants Living in the territory of the Russian Federation, Clinical Phenotyping and a Thromboprophylaxis of Thromboembolic Episodes in Ontogenesis» / A. P. Momot [et al.] // Clottage, hemostasis and rheology. — 2010. — N 3. — P. 30-78.
 3. Kildiyarova R. R. The reference book on laboratory and functional researches in pediatrics / R. R. Kildiyarova, P. N. Sharayev, N. S. Strelkov. — M., 2009. — 128 p. — (Library of the specialist doctor. Pediatrics).
 4. Primary tromboprofilaktika at children of Altai Krai on the basis of identification and modification of constant and temporary factors of thrombogenic risk: methodical references for pediatricians, clinical interns and interns / A. P. Momot [et al.] ; under a scientific edition of the prof. A. P. Momot. — Barnaul, 2013. — 110 p.
 5. The guide to an assessment of processes in prophylaxis of noninfectious diseases (CINDI). — WHO : Copenhagen, 1999. — P. 1-10.
 6. Short-term economic indicators of the Russian Federation: statistical col. — M. : Goskomstat of Russia, 2008. — 343 p.
 7. The congenital and acquired factors of thrombogenic risk at teenage girls — residents of Altai Krai / L. A. Strozenko [et al.] // Bulletin of obstetrics and gynecology. — 2011. — N 6. — P. 220-225.
 8. Factors of thrombogenic risk and state of health of teenagers of Barnaul [electron resource] / L.A. Strozenko [et el.] // Medicine and education in Siberia : online scientific publication. — 2012. — N 2. — Access mode : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=683). — Access date : 08.09.2015.