

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Пономарёв Виктор Сергеевич

**ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ
НА ФОНЕ НОСИТЕЛЬСТВА ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ
ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ**

3.1.21 Педиатрия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Строзенко Л. А.

Барнаул – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Представление о тромбофилических состояниях и факторах риска тромбообразования	13
1.2 Особенности геморрагического синдрома на фоне дисплазии соединительной ткани.....	24
1.3 Гомоцистеин – предиктор сосудистых осложнений.....	28
1.4 Исследования качества жизни у подростков.....	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Описание изученной когорты подростков.....	42
2.2 Сведения об обследовании.....	43
2.3 Формирование исследуемой группы.....	44
2.4 Средства изучения.....	44
2.4.1 Диагностическая тактика исследования однонуклеотидных замен исследуемых генов.....	45
2.4.2 Определение показателей качества жизни.....	48
2.5 Выявление особенностей дисфункции соединительной ткани.....	49
2.6 Методы статистического анализа результатов.....	51
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.....	53
3.1 Данные анамнеза и объективного обследования.....	53
3.2 Результаты исследования лабораторных показателей у детей с проявлением геморрагического синдрома.....	62
3.3 Носительство однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз.....	66
3.4 Носительство однонуклеотидных замен в генах, контролирующих фолатный обмен.....	81
3.5 Комбинации протромботических полиморфных генетических вариантов.....	91

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЕМ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ НОСИТЕЛЬСТВА ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ЗАМЕН В ГЕНАХ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ФОЛАТНЫЙ ОБМЕН И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА.....	102
4.1 Показатели качества жизни детей с наличием и отсутствием кровоточивости.....	102
4.2 Исследования уровня качества жизни у детей с проявлением геморрагического синдрома и с учетом уровня гомоцистеина в сыворотке крови.....	108
ГЛАВА 5 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ ТРОМБОГЕННОГО РИСКА В РЕАЛИЗАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЕМ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....	114
5.1 Значимость аспектов тромбогенного риска в реализации болезней кровообращения.....	114
5.2 Составление прогностической шкалы для отбора пациентов в группу риска.....	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	135
ВЫВОДЫ.....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Геморрагический синдром (ГС) у детей – одна из актуальных проблем педиатрии, которая ассоциируется с тяжелыми осложнениями и серьезными нарушениями здоровья ребенка [48]. В связи с этим изучение клинических проявлений данного синдрома у пациентов, проживающих на территории РФ, является важным вопросом для педиатров, гематологов, гастроэнтерологов, пульмонологов и генетиков [123]. Геморрагический синдром является распространенной и часто несвоевременно диагностируемой или сопутствующей патологией у разного рода пациентов. Развитие геморрагического синдрома у детей разных возрастов ассоциируется с тяжелыми осложнениями, серьезными нарушениями здоровья и снижением показателей выживаемости, особенно при сочетании с различной патологией [63].

На консультативный приём к педиатру, гематологу нередко направляются дети и подростки с частым появлением синяков, петехий, носовых кровотечений без убедительной связи с травмами и без признаков коагулопатий [22].

По данным некоторых авторов, дети, страдающие врожденными тромбофилиями, могут в определенные периоды детства страдать проявлениями повышенной кровоточивости. Вероятность сочетания и чередования у пациента эпизодов кровоточивости и тромботических нарушений, создающей основу для тромботических нарушений во все последующие периоды жизни [107].

В настоящее время актуальным вопросом является роль генетических факторов в развитии тромбозов. Во многих случаях тромбообразования удаётся выявить различные полиморфизмы генов, кодирующих белки, участвующие в процессах свёртывания крови [152]. Состояние, при котором отмечается склонность к возникновению тромбозов, называется «тромбофилией» [71]. З. С. Баркаган, основоположник российской гематологии, профессор: «...под тромбофилией предложено понимать все наследственные (генетически

обусловленные) и приобретенные (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, для которых свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов». [116]. Применительно к возникновению острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), инфарктов, транзиторной ишемической атаки (ТИА) генетические полиморфизмы тромбофилии хорошо изучены. К сожалению, не совсем полно они изучены и проанализированы у детей с клиникой геморрагического синдрома.

Степень разработанности темы

В современной литературе имеются данные о том, что патологическая склонность живых существ к повышенному тромбообразованию и/или внутрисосудистому свертыванию крови называется тромбофилией [33; 37; 59; 66; 83]. Рядом авторов установлено, что у людей со склонностью к артериальным и венозным тромбозам присутствуют разнообразные варианты генетических полиморфизмов, регулирующих гемостаз и фолатный метаболизм [77]. Наследственная тромбофилия представляет собой нарушение свертываемости крови, связанное с повышенной предрасположенностью к развитию тромбозов [88]. Однако данных о влиянии генетических полиморфизмов тромбофилии и однонуклеотидных замен генов фолатного обмена на развитие тромботических событий у детей с проявлением геморрагического синдрома на данный момент представлено недостаточно.

Цель исследования

Установить клинические и лабораторные особенности геморрагического синдрома у детей при носительстве генетических протромботических полиморфизмов и определить их прогностическую значимость в реализации сосудистых событий.

Задачи исследования

1. Выявить клинические и лабораторные проявления геморрагического синдрома у детей.
2. Изучить частоту встречаемости генетических протромботических полиморфизмов у детей с геморрагическим синдромом и установить особенности у лиц разного пола.
3. Определить роль протромботических полиморфных вариантов генов в развитии тромботических событий у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости и разработать способ прогнозирования риска сосудистых осложнений.
4. Оценить качество жизни детей с геморрагическим синдромом на фоне носительства генетических протромботических полиморфизмов и уровня гомоцистеина в крови.

Научная новизна

Впервые среди детей с проявлениями кровоточивости показана роль влияния тромбогенных однонуклеотидных замен в генах системы гемостаза, генов фолатного метаболизма на развитие тромботических событий.

Обнаружено, что встречаемость редкого аллеля A(-455) гена FGB, минорного аллеля T(807) гена ITGA2 и минорного аллеля 4G(-675) PAI-1 чаще регистрировалась у детей с проявлением кровоточивости при сравнении с группой контроля ($p<0,05$).

Зафиксировано, что комбинация из 7 гетерозигот в компаудном состоянии значимо выше выявлялась в группе детей с проявлением кровоточивости ($p=0,024$). У детей с проявлением геморрагического синдрома в большинстве случаев встречается сочетание патологического гомозиготного генотипа PAI-1 с гетерозиготными и нормальными гомозиготными полиморфизмами F7 и F13 факторов ($p<0,05$).

Определено, что уровень качества жизни (КЖ) детей с проявлением геморрагического синдрома ниже, чем у здоровых по шкале социального (13,3), психосоциального здоровья (12,0) и эмоционального функционирования (11,8), ($p<0,05$).

Прием препаратов фолиевой кислоты у группы детей с геморрагическим синдромом уменьшает величину гомоцистеина в плазме крови и существенно приводит к увеличению критериев качества жизни по шкалам социального функционирования (93,9 балла против 75,5 балла, $p=0,027$), психосоциального здоровья (81,6 балла против 68,4 балла, $p=0,025$) и общего балла (80,5 балла против 68,1 балла, $p=0,023$).

Теоретическая и практическая значимость

Результаты, полученные в ходе исследования, пополняют современные теоретические данные о распространенности генетических полиморфизмов и их влияние на реализацию тромботических событий у детей с клиническим проявлением геморрагического синдрома. Расширены теоретические знания о комбинациях полиморфных генов тромбофилии среди детского населения. Установлено, что у детей с наличием кровоточивости возможна реализация тромбозов при носительстве ген-генных ассоциаций полиморфизмов генов тромбофилии, генов ферментов фолатного цикла, а также мультифакторной патологии которая включает: сопутствующие соматические заболевания, нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, проявление дисплазии соединительной ткани.

Разработанная прогностическая шкала способствует объективной оценке степени риска сосудистых осложнений у детей, что дает возможность своевременно установить диагноз, выбрать оптимальную тактику ведения пациентов и снизить нежелательные последствия. Предложенный способ прогнозирования, разработанный на основании выявленных клинических, лабораторных и генетических предикторов, позволяет с высокой степенью

вероятности прогнозировать развитие сосудистых осложнений.

Полученные результаты при оценке предикторов тромбогенного риска и разработанная прогностическая шкала предоставляют возможность для своевременной профилактики сосудистых событий. Апробированный метод необходимо использовать в работе при формировании профилактических и лечебных программ в педиатрии с целью повышения оказания медицинской помощи.

Методология и методы исследования

За основу методологической базы для проведенного исследования были взяты научные труды зарубежных и отечественных специалистов (педиатров, гематологов, генетиков и неврологов) в области изучения системы гемостаза, диагностики тромбофилических состояний и генетической предрасположенности к тромбофилии. Для выполнения поставленных задач были сформированы группы пациентов с наличием и отсутствием геморрагического синдрома для исследования распространенности однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз и фолатный обмен.

Определение однонуклеотидных замен проводилось в лаборатории молекулярной генетики. В основе исследования применялся метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TagMan зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Определение уровня гомоцистеина проводилось на иммунохимическом анализаторе Alinity i (Abbott, США) методом хемиллюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (ХИАМ).

Сформированы и зарегистрированы электронные базы данных, лично произведена статистическая обработка материала с использованием методов описательного и аналитического анализа и дано разъяснение полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с проявлением геморрагического синдрома наиболее часто встречаются минорный аллель А гена (-455) FGB, минорный аллель Т гена 807 ITGA2, минорный аллель 4G гена (-675) PAI-1 ($p<0,05$). Установлена высокая частота носительства гомозиготного генотипа 807 ТТ гена ITGA2-тромбоцитарного рецептора к коллагену и гомозиготного генотипа 4G(-675)4G гена PAI-1 у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости. Выявлено, что у мальчиков с наличием кровоточивости значимо чаще регистрируются минорный аллель С гена 1565 GPIIIa, а у девочек с большей частотой определяются минорный аллель А гена (-455) FGB G, минорный аллель Т гена 807 ITGA2 ($p<0,05$).

2. Определены диагностические признаки, разработана методика и прогностическая шкала для отбора детей в группу риска по возникновению сосудистых осложнений у пациентов с проявлением геморрагического синдрома.

3. Параметры качества жизни детей с проявлением геморрагического синдрома ниже, чем у здоровых детей по всем шкалам опросника ($p<0,05$). У детей с проявлениями кровоточивости прием витамина В9 уменьшает величину гомоцистеина в плазме крови и существенно приводит к увеличению критериев качества жизни по шкалам социального функционирования, психосоциального здоровья и общего балла ($p<0,05$).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели и задачам, полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия, в частности, пунктам 3 и 5. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности.

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности результатов, полученных в ходе выполнения работы, определяется анализом первичной медицинской документации. Все этапы обследования больных и динамическое наблюдение отражены в электронной базе данных. В работе использованы статистические методы, адекватные поставленным цели и задачам исследования. Сформулированные выводы логически вытекают из анализа полученных результатов.

Основные результаты работы были представлены на:

- IV Дальневосточном международном Медицинском конгрессе (г. Хабаровск, 02-14 октября 2023 г.),
- XXII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 20-22 сентября 2023 г.),
- Итоговой конференции НОМУИС «Неделя науки АГМУ» (Барнаул, 25 мая 2023 г.),
- XII Международном интеллектуальном конкурсе студентов, магистрантов, аспирантов, докторантов «Discovery Science: University – 2023» (Москва, 20 апреля 2023 г.),
- XVII Всероссийском форуме «Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний» (Санкт-Петербург, 21-22 апреля 2023 г.),
- Всероссийском конгрессе «Наследие профессора Н. П. Шабалова: константы и переменные педиатрии» (Санкт-Петербург, 21-22 апреля 2023 г.),
- Международной научной конференции молодых учёных «Ломоносов – 2023» (Москва, 10-21 апреля 2023 г.),
- Региональной конференции «Неделя науки АГМУ» (Барнаул, 15 февраля 2023 г.),
- Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых

ученых «Студеникинские чтения – 2022» (Москва, 2 декабря, 2022 г.),

- Региональной научно-практической конференции «Молодежь – Барнаул» (Барнаул, 7 ноября, 2022 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 научных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Получены свидетельства о регистрации баз данных «Скрининговое исследование подростков Алтайского края на выявление признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани» (№2023620379 от 26.01.2023 г.), «Скрининговое исследование мальчиков-подростков Алтайского края на выявление признаков тромбофилии» (№2023621527 от 16.05.2023 г.), «Определение уровня качества жизни у детей, проживающих на территории Алтайского края» (№2023623617 от 24.10.2023 г.).

Личный вклад соискателя в разработку темы

Автор индивидуально проводил отбор детей в изучаемые группы, осуществлял обработку материала первичной медицинской документации. Детям исследуемой группы проведены амбулаторные консультации на приеме у врача-педиатра и гематолога. Произведен анализ лабораторных, генетических и инструментальных методов обследования. Для проведения молекулярно-генетического анализа диссертантом был наложен процесс забора и доставки биоматериала в лабораторию. Кроме того, были оформлены и зарегистрированы электронные базы данных. При помощи описательных и аналитических методов произведены статистические расчеты и даны их объяснения.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность КДЦ ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Полученные данные включены в учебный процесс специалитета по специальности 31.05.02 Педиатрия ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Объём и структура диссертации

Диссертационное исследование представляет собой рукопись, которая изложена на 172 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 51 таблицей, 6 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы в количестве 225, включающего 157 отечественных и 68 зарубежных источников.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Представление о тромбофилических состояниях и факторах риска тромбообразования

Дефекты свертывания крови, передающиеся по наследству, известны современной медицине уже достаточно много времени. Развитие длительных, опасных для жизни кровотечений – это результат их активного взаимодействия. Отечественные и зарубежные ученые стали активно обращать свое внимание на различные отклонения в системе гемостаза лишь два последних десятилетия. Патология в системе гемостаза нередко дает различные тромботические осложнения. В процессе исследования этой проблемы ученые обнаружили значительное увеличение прижизненного закрытия сосудов артериального и венозного русла кровяными сгустками [106; 165; 199].

Взаимодействие внешних и внутренних наследственно обусловленных факторов риска способствуют возникновению тромбозов, которые можно отнести к мультифакторной патологии [9; 86; 143; 144; 159].

Лидирующее место в списке заболеваемости занимают тромбоз-ассоциированные состояния [36; 71].

Тяжелые сосудистые катастрофы увеличивают численность смертности среди всего населения в мире. Ранее существовало такое мнение, что тромботическим атакам были подвержены только люди старческого и пожилого возраста. В последнее время все больше появляется информации о том, что тромбозы являются актуальной проблемой среди лиц молодого возраста [22; 79; 118; 161; 162; 174].

В детском и подростковом возрасте тромбозы достаточно редкое явление [1; 41; 191; 197]. В настоящее время прослеживается тенденция к их увеличению среди молодой части населения земного шара. Статистические данные по венозным тромбозам среди детского населения составляют 0,7-1,9 случаев на 100000 человек, а у новорожденных данные состояния колеблются около 5,1 на

100 тыс. При этом второй пик заболеваемости приходится на период полового созревания. Кроме того, по сравнению с данными, полученными в девяностых годах, недавно опубликованные материалы в США Raffini, Setty и др. показали резкое увеличение заболеваемости венозными тромбозами у детей в стационаре (188 на 100 тыс. выписанных) [54; 62; 91].

Венозные тромбозы у детей – тяжелое заболевание, отдаленные последствия которого показывают отсутствие рассасывания тромба в 50% случаев и дают развитие постстромботического синдрома более чем у одной трети пациентов [58; 130; 134; 161; 162; 163].

Венозная тромбоэмболия у детей является серьезной проблемой с высокой смертностью и может вызывать острые и хронические осложнения, такие как: тромбоз легочного ствола, цереброваскулярные события и постстромботический синдром [65; 84; 153; 168].

До настоящего времени результаты единичных исследований показывали риск возникновения рецидива венозных тромбоэмболий, связанных с такими патогенными факторами, как наследственная тромбофилия или без нее. Эти данные противоречивы или неубедительны, в основном, из-за недостаточной статистической мощности [190].

Венозная тромбоэмболия возникает при активации одного или нескольких компонентов триады Вирхова: изменения кровотока (реология, стаз), повреждение эндотелия или гиперкоагуляция крови [117; 147].

Одной из наиболее частых причин возникновения инвалидности и детской смертности в развивающихся и развитых странах мира являются венозные тромбоэмболии. Такие статистические данные приводит Всемирная организация здравоохранения. Среди детского населения эта проблема так и остается до конца неизученной, так как она ранее считалась патологией взрослого населения [141; 169; 185].

Риск повторных эпизодов тромбозов среди детского населения остается в среднем в 11,4% случаев [68].

За последние десятилетия количество детей с венозными тромбозами той

или иной локализации значительно увеличилось [85; 127].

В развитии сосудистых катастроф, не считая основных причин, которые могут приводить к грозным сосудистым событиям, важное место занимает «фоновое» неблагополучное состояние, как тромбофилия [15; 71; 90].

Тромбофилией называют патологическую склонность живых существ к повышенному тромбообразованию. Изменение процессов регуляции в сложном каскаде реакций системы гемостаза или нарушение функционирования его отдельных звеньев повышает склонность к появлению тромбов. Тромбофилия, по своей сути, является патологическим процессом, но не является болезнью. Данное состояние вызывается взаимодействием врожденных и приобретенных предикторов риска образования тромбозов с возможным осложнением в виде тромбозов сосудов [33; 37; 59; 66; 83].

Тромбофилия носит длительный, бессимптомный характер или проявляется развитием тромбозов сосудов. Склонность к тромбообразованию может носить генетический характер и имеет второе название «состояние тромботической готовности». Тромбофилия имеет комплексный патогенез, для возникновения тромбоза необходимо одномоментное воздействие на организм наследственных и приобретенных факторов риска развития тромбозов. Некоторые патологические состояния: травмы, инфекционные процессы, хирургические операции могут быть пусковым механизмом возникновения тромбозов и реализацией наследственно обусловленной тромбофилии [46; 56; 68; 71; 80].

Рядом авторов установлено, что у людей со склонностью к артериальным и венозным тромбозам присутствуют разнообразные варианты полиморфных генов [77]. Данные гены кодируют белки, которые принимают участие в различных механизмах свертывания крови под воздействием факторов, действующих из внешней среды. В настоящее время в возникновении тромбозов у лиц детского возраста доказана роль низкого уровня естественных антикоагулянтов, наличие антрафосфолипидных антител, повышения уровня гомоцистеина, дисбаланс различных фракций липопротеидов с тенденцией к их повышению, носительство протромботических полиморфизмов тромбофилии [137; 166]. Наследственная

тромбофилия представляет собой нарушение свертываемости крови, связанное с повышенной предрасположенностью к развитию тромбозов [88]. При наличии четкого семейного анамнеза по тромбофилии (ранний инсульт и инфаркт миокарда <45 лет, эпизоды тромбофлебита или легочной эмболии после родов) следует рассмотреть возможность проведения исследования на предмет выявления ее маркеров для диагностики наследственных заболеваний [20; 87].

После появления генетических методов исследования изучение патогенеза и этиологии большинства состояний, в том числе и тромбофилий, стало более комплексным и глубоким [89]. Максимальное значение начали придавать процессам передачи, хранения и реализации наследственной информации. В нашем случае известно, наследственно обусловленная тромбофилия является результатом аллельных генов, которые кодируют звенья системы гемостаза в человеческом организме [13; 72]. Основными функциями этих звеньев является: фибринолиз, коагуляция и антикоагуляция. Наиболее распространенными причинными факторами тромбофилии являются низкий уровень протеина С, антитромбина III, протеина S, а также выявленная группой ученых в 1993 г. мутация, которая затем получила название Лейденовской (Leiden, G1691A гена FV) или устойчивость человеческого организма к протеину С в активированном состоянии. В человеческом организме сформировалась группа патофизиологических комбинаций генов, обусловленная к повышенной, патологической склонности образования тромбозов: полиморфизм G20210A гена протромбина, полиморфизм C677T гена метиленгидрофолатредуктазы [10; 53; 70; 104].

В современной медицине совокупность полиморфных вариантов генов и патологии в системе гемостаза приобретает большое практическое значение в связи с возможным выявлением процессов тромбообразования у больных с наследственно обусловленными изменениями свертывания крови [59; 77; 95].

Случаи возникновения тромбозов у лиц детского возраста чаще всего происходят по причине генетически обусловленных состояний, таких как мутация фактора V Leiden (FV Leiden). Данная мутация характеризуется резистентностью

к активированному протеину С, носительством полиморфизма протромбина (FII) 20210 G > A, влияющего на повышение уровня его самого в сыворотке крови и носительство полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T, который способствует повышенному содержанию ГЦ в плазме крови. Объем исследования других полиморфизмов свертывающей системы крови, вызывающих венозные тромбозы у детей, до сих пор остается недостаточно изученным. Данные об их наличии и распределении среди людей, проживающих на территории нашей страны, опубликованы лишь в единичных работах [17; 32; 52].

Мутация в гене V фактора свертывания крови G1691A (Лейденская) выступает в роли одной из самых важных тромбогенных мутаций. Люди, которые являются носителями этой мутации, входят в группу высокого тромбогенного риска с развитием таких грозных сосудистых осложнений – это инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоэмболии вен и артерий. По данным различных источников, среди всего населения Европы у 4-6% отмечается наличие гетерозиготной, Лейденской мутации V фактора свертывания системы гемостаза, что увеличивает риск развитие тромбозов от 3 до 7 раз, а у людей с редким гомозиготным (патологическим) вариантом этой данной мутации этот риск увеличивается в 80 раз [11; 55; 59; 77; 100].

Мутация фактора протромбина – G20210A протромбин, как и преимущественно все факторы свертывания синтезируется в печени в неактивном виде и переходит в активную форму при взаимодействии с витамином К [71]. X и V – активированные факторы свертывания – способствуют переходу протромбина в тромбин на фосфолипидных мембранах клеток [184]. Затем тромбин способствует переходу фибриногена в фибрин с появлением кровяного сгустка и активацией V, VII, VIII, XI, XIII факторов свертывания и стимулирует агрегационную функцию тромбоцитов [129]. Данный вид мутации способствует повышению фактора протромбина в сыворотке крови в 1,5-2,0 раза в сравнении с нормальными значениями. Результат всех этих действий может вызвать усиление внутрисосудистого свертывания крови и усиление венозного тромбоза в 3-4 раза.

[200]. Тип, при котором наследуется данная мутация, называется аутосомно-доминантным. Последствиями мутации протромбина является цереброваскулярные и тромбоокклюзионные осложнения. Развитие тромбоза глубоких вен у некоторых пациентов является результатом гетерозиготного носительства этой мутации и дает достаточно большой процент осложнений в виде возникновения ТЭЛА, чем люди с мутацией V фактора свертывания. Для носителей мутации G20210A характерны тромбоэмболии с постоянным, рецидивирующим течением. Хочется отметить, что пациенты с врожденными дефектами свертываемости крови, в частности, с мутацией гена FII встречаются относительно редко, и, как правило, у них не имеется значительных различий, в сравнении с другими фенотипами заболеваний системы гемостаза, которые осложняются развитием тромбозов [172; 201].

Полиморфизм G10976A, расположенный в гене VII компонента свертывания крови, способствует снижению его активности и уменьшает риск тромбообразования [193]. Одну из основополагающей ролей в возникновении активной формы фибрина играет VII фактор свертывания крови. Синтез данного гликопroteина проходит в печени при участии витамина К. Ген FVII фактора свертывания крови находится на 13 хромосоме (13 q34) [121]. Полиморфизм G10976A гена FVII является наиболее изученным. Мутация в этом гене характеризуется заменой гуанина (G) на аденин (A) в положении 10976 полипептидной цепи белка [11]. Наиболее частым виновником уменьшения активности FVII фактора свертывания является генотип A/A [129]. При этом в сравнении с диким типом (генотип G/G) функциональная активность фермента снижается на 72% [192]. Гетерозиготный вариант A/G снижает количество VII фактора в плазме крови [189]. По литературным данным, в европейской популяции гетерозиготное носительство выявляется у 10-20% коренного населения.

Полиморфизм 675 5G/4G в гене SERPINE1(PAI-1). Суперсемейство белков серпинов имеет в своем составе ингибитор активатора плазминогена I типа. Ингибирование урокиназного и тканевого активатора плазминогена происходит

при его участии [196].

Полиморфизм 5G(-675)4G возникает вследствие инсерции гуанина и в результате образуется повтор из 4 или 5 последовательностей нуклеотидов. Данный полиморфный ген имеет гомозиготный мутантный вариант 4G/4G [59].

Он вызывает повышенную экспрессию генов и может выступать фактором риска возникновения тромбов в венозном и артериальном русле, а также ишемии и инфаркта миокарда из-за механизмов, снижающих фибринолиз в сыворотке крови. Распространенность патологической гомозиготной мутации 4G/4G гена PAI 1 у европейской части населения варьирует от 5 до 8%.

Полиморфизм G455A в гене фибриногена. Один из ключевых факторов процессов свертывания крови является фибриноген. Без него процессы свертывания крови невозможны. При наличии у человека полиморфизма G455A происходит увеличение содержания фибриногена в плазме крови, что может быть основной причиной тромбообразования как у взрослых, так и у лиц молодого возраста [194].

Полиморфизмы рецепторов гликопротеинов. Гликопротеиновые рецепторы располагаются на мембранах тромбоцитов и выполняют важные функции адгезии и агрегации [102]. Наиболее изучаемым полиморфным локусом является ген GPIIIa. Смена лейцинина на пролин в последовательности аминокислот возникает вследствие замены в этом гене нуклеотидов тимина (T) на цитозин (C). Повышенный риск тромбообразования имеют люди, у которых тромбоциты содержат аллель C. Это приводит к повышению агрегационной функции красных кровяных телец, что увеличивает риск тромбообразования [55].

Люди, которые являются носителями полиморфизма мембранныго гликопротеина C807T, подвержены усиленной адгезии тромбоцитов, что увеличивает риск развития тромботических осложнений. Распространенность данного аллеля составляет 20-40% среди лиц в европейской популяции [180]. Исследования, проходящие в Европе, которые охватили 2237 немецких мужчин, показали достаточно высокую выявляемость аллеля – 807T у пациентов, имеющих в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, в сравнении с

контрольной группой. Женщины в возрастной категории до 45 лет и мужчины до 50 лет имеют трехкратное повышение риска развития ишемического инсульта при обнаружении у них 807 Т-аллеля. На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что формирование венозных и артериальных тромбозов в молодом возрасте может быть обусловлено носительством аллеля 807Т [142; 171].

Полиморфизм G226A. В процессе свертывания крови активация XIII фактора происходит при воздействии на него тромбина. Одной из важных функций XIII фактора свертывания является процесс регуляции образования тромбов и регулирования адгезивной функции тромбоцитов к нитям фибрина [34].

Полиморфизм XIII фактора свертывания характеризуется заменой нуклеотида гуанина (G) на аденин (A) в 226 положении. Эти механизмы изменяют последовательность аминокислот рядом с сайтом распада А-субъединицы, при этом стабилизация фибринового сгустка может нарушаться. Активность XIII фактора повышается при неизменной его концентрации в плазме крови. При помощи электронного микроскопа было установлено, что синтез тонких волокон нитей фибрина является результатом носительства полиморфного варианта XIII фактора свертывания. В дальнейшем было установлено, что эти патогенетические механизмы приводят к снижению процессов свертывания крови [179].

Полиморфизмы ферментов фолатного метаболизма. Около 60% жителей Европы являются гетерозиготными носителями полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Гомозиготная мутация данного фермента выявлена у 15% населения в европейской популяции. Одну из ключевых ролей в процессе метаболизма фолиевой кислоты несет ген, который кодирует аминокислотную последовательность фермента MTHFR [195].

Снижение метилирования ДНК является результатом дефицита этого фермента. Данное состояние приводит к активации многих клеточных генов и к активному появлению онкогенов. Кроме этого, отмечается повышение накопления гомоцистеина в сыворотке крови [14; 28].

На сегодняшний момент известны два полиморфных варианта гена MTHFR,

выявляющиеся в человеческой популяции с большой частотой, – это полиморфизм A1298C (замена нуклеотида аденин (A) на цитозин (C) в позиции 1298) и полиморфизм C677T (замена нуклеотида цитозин (C) на тимидин (T) в позиции 677). Снижение концентрации фолиевой кислоты, накопления гомоцистеина в организме являются результатом неправильной работы данных ферментов. У гомозиготных носителей варианта 677 Т/Т в исследованиях *in vitro* выявлено снижение активности фермента на 70%, а у гетерозигот – на 35%. Аллель 677 Т в сравнении с другими вариантами больше распространен в популяции с высокой гетерогенностью. В европейских странах его частота встречаемости колеблется от 19% (в Великобритании) до максимальных значений 55% (в Испании). У людей с гомозиготным носительством полиморфизма Т/Т MTHFR отмечается увеличение ГЦ в плазме крови почти в десятикратном размере. Это обусловлено тем, что активность фермента снижается до уровня 35% от среднего значения. Все это в совокупности значительно повышает риск возникновения тромбозов [25; 74; 125; 164].

По данным некоторых литературных источников, обнаружена связь тяжелых сосудистых катастроф у людей с носительством полиморфизма C667T. Имеются данные, что у гомозигот по мутантному аллею увеличивается риск возникновения тромбозов [71].

Патогенетические механизмы полиморфизма A1286C приводят к замене остатка глутаминовой кислоты на аминокислоту – аланин, которая относится к этому ферменту, а конкретно к его регуляторной области. Лица, которые являются носителями этого полиморфизма, имеют снижение активности фермента, но менее выраженную, чем лица с полиморфизмом 677С. Люди, сочетающие в себе генотип 677CT/1298AC (компаунд-гетерозиготами) имеют снижение его ферментативной активности на 40-50%, а показатели биохимических исследований примерно сравнимы с показателями гомозиготных носителей аллеля 677 Т. Таким образом, можно сказать, что у гомозиготных и гетерозиготных людей по данному полиморфизму имеется тенденция к уменьшению активности фермента MTHFR [76].

Исследователь Bicer M. и соавт. сделали выводы: «Пациенты с наследственно обусловленным типом кровоточивости в виде гемофилии в сочетании с носительством гомозиготной мутации MTHFR более подвержены кровотечениям, чем пациенты без этого полиморфизма. Есть предположение, что присутствие гомозиготного полиморфного варианта гена MTHFR 677 T/T более часто способствует развитию тромбоза у пациентов, страдающих гемофилией А» [90].

Патогенные генетические варианты, при которых патогенетические процессы способствуют замене аденина (A) на гуанин (G) в позиции 66, содействуют возникновению полиморфизма гена фермента фолатного цикла метионин-сингтазы-редуктазы (MTRR A66G). Она также является одной из частых причин повышения уровня гомоцистеина в сыворотке крови. При этом меняются биологические и химические функции энзима MTRR, а также замещение одной аминокислоты на другую (изолейцина на метионин). Человеческий метаболизм не может протекать без переноса метильных групп, при снижении механизмов метилирования.

Как уже было отмечено ранее, у гетерозиготных носителей мутации A66G отмечается нарушение расположения аминокислот в полипептидной последовательности энзима MTRR. Эти изменения ведут к снижению функциональных возможностей ферментов и способствуют развитию метаболических нарушений, связанных с повышением уровня гомоцистеина. Повреждающее действие гомоцистеина на эндотелий сосудов ведет к процессам повышенного тромбообразования [124].

Возникновение большого количества патологических процессов может быть связано с нарушением реакций, протекающих в цикле Кребса. Ферменты фолатного цикла принимают непосредственное участие в данном механизме [26].

Процессы тромбообразования среди взрослого и детского населения могут запускать также и приобретенные факторы тромбогенного риска, включая катетеризацию центральных вен, злокачественные новообразования, ожирение, инфекции, кардиомиопатию и нефротический синдром. Стоит отметить, что

наличие хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, предрасполагает развитие эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистой патологии в раннем детском возрасте с последующим развитием тромбозов [128; 198].

Врожденные пороки сердца (ВПС) представляют собой основной фактор риска тромбозов у детей. Гипоперфузия печени в результате нарушения функции сердца вызывает дефицит антикоагулянтов. Кроме того, многие пациенты с ишемической болезнью подвергаются операциям на открытом сердце и нуждаются в установке центрального венозного катетера. Доказано, что сосудистые аномалии и пороки развития, в частности, венозные мальформации могут повышать риск развития тромбоза [175; 188].

За последние два десятилетия частота тромбозов среди подростков увеличилась не только из-за развития методов диагностики, но и из-за роста хронических состояний, ожирения, использования оральных контрацептивов. Ожирение увеличивает риск тромботических осложнений за счет нескольких механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию, усиление активности коагуляционного каскада, ингибирование фибринолитического процесса и окислительного стресса. У детей такие состояния, как ожирение и малоподвижный образ жизни (при длительном использовании видеоигр) могут выступать в роли дополнительных факторов, ведущих к образованию тромбов [168].

В исследовании Muhammed Wahhaab Sadiq выявил: «Приблизительно 95% педиатрических пациентов с наличием в анамнезе тромбозов различной локализации имели сопутствующие соматические или хирургические заболевания: кардиомиопатии, онкологические заболевания, инфекции, аутоиммунные расстройства, которые могли вызвать события тромбообразования». Эти факторы риска имеют сходство с отчетами ранее проведенных научных работ. В исследовании, которое было проведено в Великобритании, с участием 76 человек в возрасте от 12–17 лет, с диагностированным в анамнезе тромбозом, факторами тромбогенного риска выступали: гиподинамия (45%), тромбофилия (24%), злокачественные

новообразования (20%), хирургические вмешательства (18%), прием комбинированных оральных контрацептивов (12%) и врожденная венозная аномалия (5%) [115; 187; 198].

Частота рецидивов венозных тромбозов зависит от пола, типа тромбоэмболии и расы [11; 39]. Хотя есть данные о том, что распространенность венозных тромбозов значительно различается среди разных этнических групп, генетическая и/или клиническая основа этих различий остается неизвестной [42; 145]. Афроамериканские пациенты имеют значительно более высокий уровень возникновения тромбозов, особенно после воздействия приобретенных факторов риска, таких как хирургическое вмешательство, соматическое заболевание или травма. У них чаще наблюдается легочная эмболия, чем тромбоз глубоких вен, по сравнению с европеоидами и другими расовыми группами [36]. У жителей Азии, а именно островов Тихого океана, распространенность идиопатической и спровоцированной венозной тромбоэмболии на 70% ниже. У латиноамериканцев распространенность венозных тромбозов значительно ниже, чем у представителей европеоидной расы, но выше, чем у жителей Азии и островов Тихого океана. Этническую принадлежность следует рассматривать как важный фактор в стратификации риска пациентов с подозрением на венозную тромбоэмболию или пациентов с некоторым риском развития тромбозов [38; 101; 110; 111; 115; 132].

На основании анализа изученного материала можно сделать вывод, что проблема тромбозов остается достаточно актуальной. Кроме того, остается не до конца изученным распределение протромботических полиморфизмов при заболеваниях, которые ассоциируются с развитием синдрома тромботических осложнений как у взрослых, так и у детей.

1.2 Особенности геморрагического синдрома на фоне дисплазии соединительной ткани

Некоторые авторы большую часть заболеваний соединительной ткани относят к классу дисплазий [119]. Начиная с 80-х годов прошлого века термин

дисплазия соединительной ткани (ДСТ) прочно закрепился в отечественной медицине [45]. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это генетически обусловленное нарушение соединительной ткани, которое характеризуется наличием дефектов основного вещества и волокнистых структур [45]. В совокупности данное патологическое состояние приводит к нарушению формирования органов и систем. Прослеживается тесная взаимосвязь между состоянием системы гемостаза и патологией соединительной ткани, которая доказана многочисленными научными работами и накопленным клиническим опытом [23; 35; 45; 131].

У больных нередко обнаруживаются признаки дисплазии соединительной ткани в сочетании с различными видами врожденных гемостазиопатий [138]. Возникновение кровоточивости при ДСТ часто характеризуется ранним дебютом и рецидивирующим течением. Нарушения в системе гемостаза при кровоточивости у детей неоднородны и находятся в широком диапазоне от тромбоцитопатий до тромбофилий и коагулопатий, отмечено, что у больных гематомезенхимальной дисплазией (ГМД) с возрастом повышается частота геморрагических проявлений и тромботических осложнений [69].

В конце XX в. начале XXI в. группой отечественных ученых проводились крупные популяционные исследования по изучению взаимосвязи патологии системы гемостаза и проявлений дисплазии соединительной ткани. Несомненным лидером по изучению этой проблемы был член-корреспондент РАМН З. С. Баркаган. В результате огромной проделанной работы был установлен тот факт, что проявление кровоточивости у людей с признаками ДСТ обусловлены генетическими нарушениями. При изучении системы гемостаза могут выявляться различные патологические состояния: аномальное строение фактора Виллебранда, нарушение функции эндотелия сосудов, нарушение агрегационных механизмов тромбоцитов, патология конечных этапов свертывания крови, обусловленные замедлением процессов полимеризации мономеров фибрина [112; 140].

Концепция, сформулированная З. С. Баркаганом о гематомезенхимальной

дисплазии (ГМД), сочетает в себе дисфункцию системы гемостаза и признаки ДСТ. ГМД включает в себя большой спектр врожденных заболеваний соединительной ткани [23; 66]. При этом страдают функции многих органов и систем человека: нарушение в работе связочного аппарата суставов, клапанного аппарата сердечной мышцы, неполноценность функциональных компонентов стенки сосудов и многих других образований, содержащих в своем составе соединительнотканый компонент. Геморрагические диатезы – это группа отдельных заболеваний, компонентом которой является ГМД [95]. Она имеет свои специфические отличия от тромбоцитопатий, вазопатий и коагулопатий. Её основная специфическая особенность характеризуется первичной неполноценностью листка мезенхимы. Эти факторы приводят к нарушению строения сосудистой стенки, которые нередко сочетаются неправильной работой всех компонентов системы гемостаза. Примерами служат телеангиоэктазии, атрио-венозные мальформации, эрозивно-ульцерозные изменения слизистых оболочек, результат неполноценности эндотелия и субэндотелиальных структур. Характерной особенностью ГМД является большая группа заболеваний, которая может сочетать несколько типов кровоточивости (тромбоцитарного и сосудистого, коагуляционного и сосудистого и др.) [112; 183].

В ряде научных работ имеются данные о рецидивирующем течении тромбозов в сочетании с ишемией органов и тканей у детей и подростков с фенотипическими проявлениями ДСТ [176]. Наличие повышенной склонности к образованию тромбов может быть обусловлено нарушением строения стенки сосудов, что способствует снижению ее тромборезистентности у пациентов с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани [71]. У людей с проявлениями ДСТ в 52% случаев отмечается повышение агрегационной функции тромбоцитов, выработка устойчивости к Va фактору свертывания крови и активированному протеину С, а в 24% случаев выявлено повышенное содержание уровня гомоцистеина.

В литературе имеются данные о том, что дебют геморрагического синдрома нередко сочетается с проявлением системных мезенхимальных дисплазий, при

этом кровотечения носят частый, рецидивирующий характер [49]. Спектр патологических состояний в системе гемостаза в комбинации с клиническими проявлениями дисплазии соединительной достаточно обширный (ангиопатии – 12,3%, тромбоцитопатии – 25,5%, синдром Виллебранда – 11,5%, гемофилия – 4,3%, их комбинации – 45%). С увеличением возраста может увеличиваться количество тромботических событий с чередованием проявлений геморрагического синдрома [150].

Геморрагический синдром – опасный признак, несущий потенциальную угрозу для жизни пациента, так как может являться проявлением серьезных заболеваний и чаще всего ассоциируется с системным заболеванием крови или патологией свертывания, например, с лейкозом или гемофилией. Проявление геморрагического диатеза на коже носит название геморрагического синдрома. Он может быть в виде петехий, экхимозов и гематом как на коже, так и в тканях, суставах, а также в виде внешних и внутренних кровотечений [82].

Врачи разных специальностей хорошо знают клинику кровотечений при повреждении системы микроциркуляции, которые встречаются у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ) с достаточно высокой частотой. Отмечаются нарушения регенераторной функции тромбоцитов и длительно не купирующиеся кровотечения при минимальных повреждениях кожи и слизистых оболочек [173].

По некоторым анатомическим и физиологическим показателям микрокровоток является достаточно разнообразной системой. В ней отмечаются многочисленные, сложные комбинации различных факторов: функциональная и анатомическая целостность сосудов, состояние гемореологии, сложный механизм миогенных нейрогенных комбинаций сосудистого тонуса разных уровней микроциркуляции и т. д. [4].

Одним из наиболее частых признаков кровоточивости при повреждении сосудов микроциркуляции являются обильные и продолжительные кровотечения. Они появляются практически одновременно с действием повреждающего агента на органы-мишени. Часто такие ситуации возникают после экстракции зуба,

операций на лор-органах, при механических воздействиях на слизистую оболочку в момент фиброгастродуоденоскопии и других эндоскопических манипуляциях [69]. Очень часто у девушек fertильного возраста при наличии геморрагического синдрома в виде кровотечений по микроциркуляторному типу отмечается развитие спонтанных выкидышей, развитие массивных кровотечений при проведении абортов и в момент родоразрешения. По некоторым литературным данным, у новорожденных детей прослеживается увеличение симптомов геморрагического синдрома в виде возникновения внутричерепных гематом, подкожных гематом, длительного излияния крови из пупочной ранки, кровоизлияний в склеру глаза и слизистые оболочки [2; 33; 93].

Возрастная анатомия и физиология исследуют одно из наиболее актуальных и перспективных направлений в современной медицине – это онтогенетическое изучение системы микроциркуляции. Это поможет раскрыть становление и формирование микроциркуляторного русла в различные возрастные периоды развития ребенка. На основании полученных результатов можно будет сделать вывод о закономерностях развития и особенностях функционирования системы микроциркуляции, определить возможности функционального резерва и дать оценку ее адаптационному ресурсу к современным социально-экономическим условиям среды обитания [4; 5; 64].

1.3 Гомоцистеин – предиктор сосудистых осложнений

В настоящее время в медицинской литературе очень много информации об обменных процессах. При анализе воздействий патологических факторов на организм человека большое внимание уделяется повреждению эндотелия сосудов. Патогенез заболеваний органов сердечно-сосудистой системы, нервной системы, а также акушерско-гинекологических состояний связан с повреждением эндотелия сосудов или подавлением его функций. Высокие показатели смертности и инвалидизации являются результатом тяжелых осложнений этих заболеваний. Гомоцистеин занимает ведущее место в списке лабораторных маркеров дисфункции эндотелия [24; 30; 44; 120].

На сегодняшний день интерес ученых привлекает повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови. Гипергомоцистинемия выступает в роли основного и независимого фактора раннего, быстропрогрессирующего атеросклероза коронарных, церебральных и периферических артерий. Об этом говорят результаты более 80 клинических и эпидемиологических исследований [30; 32].

Гомоцистеин (ГЦ) – это аминокислота, которая является гомологом аминокислоты цистеина и отличается от него на одну метиленовую группу. В 1932 г. химик Butz и Vigneaud описали ГЦ как химическое соединение, получаемое при взаимодействии метионина и высококонцентрированных кислот. Аминокислота – метионин – является структурным компонентом белков животного происхождения и попадает в организм с употреблением пищи. Излишне накопленный гомоцистеин может переходить назад в метионин. Метаболические процессы преобразования гомоцистеина протекают в виде комплекса биохимических превращений при участии кофакторов, в роли которых выступают витамин В6, В9, В12 и др. Дефицитное состояние этих витаминов в организме человека может привести к возникновению гипергомоцистинемии [44; 60].

В 60-х годах прошлого столетия зарубежный ученый и врач McCully K. S. отметил, что у людей с высоким уровнем гомоцистеин в сыворотке крови отмечаются заболевания артерий. Через два года было сделано еще одно важное открытие, обнаружена патология, при которой снижался фермент цистатионин-бета-синтетазы. Этот фермент необходим в процессе метаболизма гомоцистеин. При этом клинически у таких больных наблюдались умственная отсталость, деформация костной системы, быстрое возникновение и прогрессирование заболеваний сердца и сосудов с развитием тяжелых сосудистых катастроф. Обычно данные состояния возникали в возрасте до 30 лет с последующим развитием летальных исходов. Продолжая изучать действие гомоцистеин на организм человека, в 1975 г. McCully сформировал концепцию, которая трактовала, что гомоцистеин выступает в роли основного вещества, приводящего к атеросклеротическому поражению сосудов. Исследования, проводимые в настоящее время, доказывают этот факт, и подталкивают нас на более детальное

изучение этой проблемы [7; 44; 88].

Фолатный цикл и метаболизм гомоцистеина

Одним из самых сложных, каскадных процессов в организме человека считается фолатный цикл [103; 105; 113; 126]. Его работа проходит под контролем ферментов, где в качестве коферментов выступают активные метаболиты витамина В9 (фолиевой кислоты). Структурная конструкция этого вещества имеет достаточно сложное строение. В ее состав входят молекулы птероидной кислоты и остатки глютаминовой кислоты. К продуктам, которые богаты восстановленными природными полиглютаматами относятся: фрукты, дрожжи, печень, а особенно свежая зелень. Фермент птероилполиглютамат-гидролаза расщепляет данные вещества до мономеров-глютоматов, всасывание которых проходит в проксимальном отделе кишечника [61]. После этого они подвергаются восстановлению до тетрагидрофолата и обладают выраженной биологической активностью.

Последующие процессы метелирования фолатов продолжаются в клетках слизистой оболочки тонкого кишечника и в результате образуется соединение 5-метилтетрагидрофолата (5-CH₃-THF), которое затем переходит в системный кровоток. Внутри клетки 5-метилтетрагидрофолата выступает в роли донора метильных групп и тетрагидрофолата. Базовой функцией тетрагидрофолата является взаимодействие с множественнымиmonoуглеродными фрагментами, превращаясь затем в различные производные фолатов (5, 10-метилентетрагидрофолат – 5, 10-CH₂-THF; 5, 10-метинилтетрагидрофолат – 5, 10-CH-THF; 10-формилтетрагидрофолат – 10-CHO-THF). Многочисленные внутриклеточные реакции протекают при участии различных производных фолатов, которые выполняют функции специальных коферментов. Синтез пуринов и пиrimидинового основания тимина протекает при их участии. При синтезе метионина из ГЦ требуется присутствие 5, 10-метилентетрагидрофолата и 5-метилтетрагидрофолата. Эти механизмы относятся к процессу реметилирования

в обмене ГЦ [41; 61].

Расположенный в цитоплазме клеток фермент – метионин – синтаза (MTR) – является основным при трансформации гомоцистеина в метионин [61; 149]. Работа этого фермента невозможна без участия метилкобаламина и производных витамина В12 [17]. Основной функцией метилкобаламина является перенос метильных групп, благодаря которым фермент MTR перестраивает молекулу гомоцистеина в метионин. При окислении кобаламина фермент MTR переходит в неактивное состояние [17]. Для его обратного восстановления в активную форму необходим другой фермент фолатного цикла метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) [3; 113]. С его участием протекают и другие реакции метилирования веществ в организме: ДНК, РНК, фосфолипидов [61]. Важную роль выполняет фермент 5, 10-метилентетрагидрофолатредуктаза, при его участии ГЦ трансформируется обратно в метионин. Его основная функция – это восстановить 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата [61]. Для реметилирования ГЦ необходимы метильные группы. Этот фермент выполняет роль переносчика этих групп. Помимо этого, в организме имеются еще два механизма реметилирования ГЦ. Оба они протекают в печени. При первом пути в качестве субстрата метильных групп используется бетаин, при взаимодействии с ферментом гомоцистеинметилтрансферазы он отдает от себя метильные группы. В механизмах второго пути основными веществами выступает цистеин, его промежуточное соединение цистатион и энзим цистатион – цистатион-β-синтетазы. Данная реакция протекает при участии кофермента, роль которого выполняет витамин В6 [17; 21; 75].

Причины повышения гомоцистеина

По результатам медицинских исследований, частота обнаружения гипергомоцистинемии в человеческой популяции составляет около 5% [3]. При этом отмечается тенденция к существенному увеличению этого показателя у людей с различными заболеваниями. Повышение уровня гомоцистеина в

организме может происходить в результате многочисленных причин. Их действие направлено на нарушение его метаболизма, что приводит к его избыточному накоплению. Большое влияние на его уровень оказывает пищевой фактор. Низкое содержание в рационе витаминов группы В нарушает работу ферментов фолатного цикла, что влияет на обменные процессы гомоцистеина и приводит к его повышенному содержанию. По данным некоторых литературных источников, около 2/3 всех выявленных случаев повышенного уровня гомоцистеина связано с недостаточным количеством фолиевой кислоты, перидоксина и цианокобаламина в суточном рационе питания [38; 39]. Дефекты метаболизма гомоцистеина могут носить и генетически обусловленные механизмы. На 100 тыс. новорожденных приходится 1 случай врожденной гомоцистеинурии в сочетании с повышенным уровнем гомоцистеина в сыворотке крови. Это состояние встречается у гомозигот с низкой активностью фермента цистатин- β -сингтетазы. Клиника данного заболевания характеризуется деформациями скелета, аномалиями развития глаз, в 50% случаев наблюдаются формирование умственной отсталости, ранние проявления атеросклероза, которые дают осложнения в виде нарушений мозгового кровообращения и инфаркта миокарда [139; 156; 167].

Рядом отечественных и зарубежных авторов отмечено, что нормальные значения уровня гомоцистеина могут находиться в достаточно большом диапазоне. Этот показатель составляет 10-11 мкмоль/л. Другие авторы полагают, что нормальные значения уровня гомоцистеина должны составлять 5-15 мкмоль/л. Стоит отметить, что показатели гомоцистеина в течение жизни непостоянны, отмечается тенденция к их повышению. Это состояние может быть обусловлено снижением экскреторной функции почек [44; 60]. Исследования, проведенные в США Centers for Disease Control and Prevention, публикуют данные, что у детей в возрасте до 13 лет нормальные показатели гомоцистеина составляют 5 мкмоль/л, в периоде пубертата – 7 мкмоль/л, а у взрослых людей – 5-21 мкмоль/л. У женщин во время беременности отмечается снижение уровня гомоцистеина, что связано с увеличением объема крови в сосудистом русле [44]. Большое количество ранее проведенных исследований еще раз подтверждают то

обстоятельство, что гомоцистеин способствует возникновению большого количества сосудистых патологий и за его нормальные значения стоит принимать более низкие показатели. Организации по лечению и профилактике заболеваний США публикуют данные о том, что референтные значения гомоцистеина у женщин в возрасте до 60 лет должны составлять 4,5-8,1 ммоль/л, а у мужчин – 6,3-11,2 мкмоль/л [44]. Поскольку нет точных данных о нормальных значениях гомоцистеина в плазме крови, понятие «гипергомоцистинемия» не может быть обоснованным и правомерным [44]. На сегодняшний момент времени есть только предположения о том, что гипергомоцистинемия развивается при повышении гомоцистеина в сыворотке крови более 15 мкмоль/л. Показатели до 30 мкмоль/л считаются умеренными, 30-100 мкмоль/л – промежуточными, а значения более 100 мкмоль/л трактуются, как тяжелое течение гипергомоцистинемии [30; 120].

Развитие умеренной гипергомоцистинемии происходит при возникновении тяжелых функциональных отклонений почек и малого количества фолатов, поступающих в организм человека [44].

Механизмы развития гипергомоцистинемии очень часто могут иметь наследственную предрасположенность [96]. Метаболизм фолиевой кислоты протекает при участии ряда ферментов [31]. Важное место в нем занимает энзим – MTHFR. При его неправильной работе отмечается нарастание уровня гомоцистеина [44].

Гетерозиготное носительство полиморфного варианта 677 С снижает его работу и уменьшает показатели активности на 30%, а гомозиготное носительство – на 70%, данное состояние усугубляется при уменьшении фолатов в пищевом рационе и приводит к повышению уровня гомоцистеина в организме [177; 178; 181].

Гомозиготные варианты MTHFR C677T и A1298C выявляются в 10–16% и 4–6% – в европейской популяции [195].

Погрешности в рационе питания могут приводить к развитию дефицитных состояний и снижению содержания витаминов группы В в организме, что в совокупности с мутациями ферментов фолатного цикла приводит к

патологическому накоплению гомоцистеина в плазме крови [51; 73]. При употреблении пищи богатой белковым компонентом в человеческом организме отмечается повышение содержания гомоцистеина от 10 до 15%, особенно в вечерние часы. Длительная терапия такими лекарственными препаратами как: омепразол, метилпреднизолон, теофиллин, метформин, циклоспорин А, изониазид, сульфаниламиды, фибраты, никотиновая кислота, антагонисты Н₂-рецепторов, леводопа, карбамазепин и др. способствует нарушению метаболизма ГЦ и нарушает работу фолатного цикла [116; 146; 157; 158; 160; 170].

Гипергомоцистинемия (ГГЦ) может быть обнаружена у лиц с патологией эндокринной системы, при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, а также при наличии вредных привычек (курение, алкоголизм). У лиц женского пола одна выкуренная сигарета в сутки повышает содержание гомоцистеина на 1%, а у мужского пола – на 0,5% [135; 136].

Патогенное действие гипергомоцистинемии на органы сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы

Развитие токсического действия гомоцистеина реализуется при участии некоторых биохимических механизмов, которые, в свою очередь, нарушают работу клеток эндотелия сосудов [61]. В литературе имеются данные о том, что развитие атеросклероза и склонность к тромбофилиям обусловлены повышенным уровнем гомоцистеина [17; 48].

Смесь тиолактона и дисульфидов гомоцистеина образуют гомоцистин, который, в свою очередь, является продуктом метаболизма гомоцистеина [148]. Эти соединения обладают высоким повреждающим потенциалом и действуют на эндотелий сосудов. Гладкомышечные клетки и компоненты субэндотелиального матрикса оголяются и запускают механизмы повышенного тромбообразования. Макрофаги, дендритные и другие иммунокомpetентные клетки могут захватывать продукты соединения ГЦ липопротеидов низкой плотности и тиолактона, что приводит к формированию «пенистых клеток». Эти клетки лежат в основе

зарождения атеромной бляшки [9; 13]. Гомоцистеин оказывает выраженное токсическое и мутагенное действие на гладкомышечные клетки. Они начинают активно пролиферировать и способствуют еще более активному процессу образования атеросклерозных бляшек [17; 32].

Эндотелиальные клетки сосудов выполняют множество различных функций, в том числе и в системе гемостаза. Они регулируют процессы состояния сосудистого тонуса, механизмы миграции клеток крови. Возникновение эндотелиальной дисфункции вызывает дисбаланс этих процессов и нарушает трофику, процессы газообмена различных органов и тканей. Повышение процессов старения эндотелиальных клеток и их апоптозы являются результатом повышенного уровня гомоцистеина [6; 50].

Высокий уровень гомоцистеина в организме способствует повышенной активации XII и V факторов плазменного звена гемостаза и избыточной экспрессии тканевого фактора. В результате чего происходит нарушение и замедление образования ингибиторов коагуляционного звена – антитромбина III, протеина C, которые являются ингибитором внешнего пути свертывания крови, снижения активности тромбомодулина [24]. Патогенез данного состояния задействует процессы, непосредственно связанные с тромбоцитами, повышается их агрегационный потенциал.

При этом отмечается снижение эндотелиальных функций: уменьшение синтеза релаксирующего фактора и оксида азота [73]. При действии повреждающего агента на эндотелиальную выстилку происходит избыточное выделение фактора Виллебранда, что приводит к усугублению ситуации тромбообразования [155].

Среди известных патогенетических механизмов гипергомоцистинемии выявлено усиление окислительного стресса, развитие эндотелиальной дисфункции с последующей гиперкоагуляцией и развитием тромбозов [24; 73]. Как уже было отмечено, гомоцистеин способствует повреждению эндотелиальной выстилки сосудов. Из-за непосредственного воздействия на факторы тромбообразования происходит усиление свертываемости крови [44]. Запуск

процессов микротромбообразования в маточно-плацентарном кровотоке способствует развитию внутриутробной гипоксии, и в более тяжелых случаях может привести к гибели плода [29; 44; 97].

В крупных популяционных исследованиях, проведенных С. Bousheu и соавторы (2003), было установлено, что «...повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови более чем на 5 мкмоль/л повышал риск развития тяжелых сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения на 33%. По степени значимости сопоставимо с повышением уровня холестерина на 0,5 мкмоль/л» [44].

Высокие показатели смертности при заболеваниях сердца и сосудов имеют взаимосвязь с высоким уровнем гомоцистеина. Эти данные подтверждаются работами Blachera и соавторами (2002 г.). В своих исследованиях они придают гомоцистеину особую ценность и выявляют его взаимосвязь с различными заболеваниями. Придавая ему такое же весомое значение, как СРБ и показатель sistолического давления [44].

Гомоцистеин обладает прокоагуляционными свойствами, на этом фоне отмечается снижение активности гепарина и антитромбина III, а активность тромбина повышается. Риск развития тромбоза вследствие разрыва атеросклеротической бляшки увеличивается [44; 94; 110].

Исследования, проведенные В. М. Шмелевой и соавторами (2010 г.), раскрыли систему гемостаза у людей с высоким уровнем гомоцистеина. При этом у этих пациентов отсутствовали клинические проявления заболеваний, связанные с гипергомоцистеинемией. Их работы доказывают повышение проагрегантных свойств тромбоцитов. Кроме того, они установили, что у этих людей было выявлено понижение активности естественных коагулянтов и повышение процессов фибринолиза [44].

Гомоцистеин участвует в организме в большом количестве различных биохимических механизмов. Одним из таких механизмов является образование оксида азота. Гипергомоцистеинемия тормозит действие оксида азота на специфические рецепторы и приводит к снижению его биодоступности. При этом

периферические ткани становятся менее чувствительные к нему. В кардиологической практике используется большое количество препаратов, которые в своем составе содержат действующие вещества на основе оксида азота. При этом их фармакологический эффект становится менее выраженным [24; 44; 78].

Питание бедное по своему составу витаминами В1, В6, В9 и В12 и повышенные показатели гомоцистеина увеличивают риск развития цереброваскулярных заболеваний. Исследования, проведенные рядом авторов, подтверждают тот факт, что высокие цифры гомоцистеина в плазме крови находятся в прямой зависимости со степенью изменения подкорковых структур, поражая их сосуды микроциркуляции, тем самым вызывая лакунарные инфаркты и поражая большие объемы белого вещества у пациентов с явлениями атеросклероза [27; 73; 122].

При проведении анализа обсервационных исследований, которые включали 16 тыс. историй болезни, были получены факты на основе которых сделаны следующие выводы: это увеличение показателей на 25% от нормальных значений, повышение риска реализации инсульта на 19%. Ряд исследований показали взаимосвязь повышенного уровня гомоцистеина с развитием некоторых подтипов ишемического инсульта у детей [44; 182].

Церебральные микропетехии, увеличение периваскулярных пространств возникают на фоне повышенного уровня гомоцистеина, это является доказанным фактом [16].

Следовательно, учитывая обширный перечень патологических состояний, которые являются следствием гипергомоцистинемии, можно прийти к заключению о потребности дальнейшего познания патогенного воздействия гомоцистеина на организм человека для проведения ранних профилактических мероприятий по предупреждению ГГЦ-индукционного повреждения клеток [30]. На этом фоне возникает необходимость в проведении скринингового обследования пациентов из групп риска (сердечно-сосудистая патология, нарушения метаболизма, заболевания щитовидной железы, заболевания почек,

автоиммунные заболевания), что необходимо делать с периода новорожденности [79]. Учитывая то обстоятельство, что гомоцистеин пагубно влияет на формирование центральной нервной системы, проводит к формированию хромосомных аномалий у плода, определение его уровня необходимо включить впренатальную диагностику [8; 30; 123].

1.4 Исследования качества жизни у детей

Качество жизни (КЖ) – это интегральная характеристика, которая осуществляет социальное, физическое и психологическое функционирование пациента [43; 151]. Качество жизни определяют в соответствии с приведённым определением здоровья ВОЗ, как индивидуальное соотношение человеком своего положения в жизни (культура, ценности, планы и цели данного индивида, возможностями и степенью неустройства) [107; 186].

Активное изучение основных проблем качества жизни началось в 60 гг. прошлого века в западной части Европы и Америки. Основные фундаментальные основы этого направления были заложены классическими философами того времени Г. Зиммелем, М. Вебером, Э. Дюркгеймом. Они изучали отдельные составные части качества жизни [152].

Термин «качество жизни», как отдельная структура, сначала обосновался в политической сфере и затем постепенно приобрел научную направленность. При помощи этого метода ученые изучали те составляющие уровня жизни, которые не вошли в критерии старых уровней, поэтому они не могли быть приняты ими во внимание. В самом общем понимании «качество жизни» – социологическая категория, выражающая качество удовлетворения материальных и культурных потребностей людей [12].

В 1947 году в статье «Клиническая оценка химиотерапии при раке» профессор Колумбийского университета в США D. A. Karnovsky впервые ввел термин «качество жизни», который основательно закрепился в медицинской сфере. Первыми пациентами, у которых производили оценку качества жизни в

медицине, были больные с онкологическими заболеваниями. Тогда были сделаны первые шаги в становлении новой научной отрасли о качестве жизни в целом [98; 109; 154].

В течение последних десяти лет прослеживается тенденция к росту нарушений здоровья и увеличение численности людей с хроническими заболеваниями. Уровень смертности детей в возрасте от 5-14 лет остается достаточно высоким. Эти факты способствуют возникновению новых, неблагополучных, медико-социальных последствий. Эти последствия становятся проблемой для каждого ребенка и государства в целом [8; 108; 133].

Одной из основополагающих задач системы здравоохранения является изучение и контроль здоровья детского населения, а фундаментально-ориентированные и прикладные исследования закономерностей формирования здоровья и жизнедеятельности детей лежат в основе научных работ в педиатрии [81].

Благодаря проведению регулярных, медицинских, профилактических осмотров детей можно сделать вывод об их состоянии здоровья на индивидуальном, групповом и популяционном уровне, что является самым доступным и достаточно информативным методом оценки состояния здоровья [47]. Следует заметить, что при этом оценка состояния здоровья детей выполняется, не принимая во внимание их социальное и духовное благополучие. Новым критерием данной оценки по праву может стать показатель качества жизни (КЖ) [98; 154].

Изучение качества жизни очень актуально в области педиатрии, поскольку позволяет изучить более полную картину о состоянии здоровья ребенка [77; 108].

Понятие качества жизни стало относительно недавно изучаться у детей и подростков и является относительно новой отраслью клинических исследований. Результаты исследований по определению уровня качества жизни обращают на себя большое внимание, а в некоторых случаях выступают основным показателем эффективности лечения различных заболеваний. Оценка критериев качества жизни может выступать одним из основных показателей при изучении заключительных результатов лечения [84].

При определении качества жизни врачам и специалистам других областей приходится сталкиваться с некоторыми трудностями. Это связано с тем, что на сегодняшний день существует малое количество методик, и дети иначе воспринимают состояние здоровья, чем взрослые, особенно младшая возрастная группа [40; 98; 114; 154].

В современной педиатрии одной из важнейших задач является изучение в различных регионах нашей страны состояния здоровья и оценки качества жизни как у здоровых, так и больных детей [40].

Качество жизни охватывает большой спектр различных благосостояний: психологическое, физическое и социальное благополучие. Количественная оценка этих перечисленных составляющих имеет очень важное значение для медицины, ведь влияние различных патологий на них снижает их показатели, что влияет на исход заболевания и выбор методики лечения [35; 40].

Исследования качества жизни в детской практике направлено на получение информации о том, как идет восприятие окружающей информации ребенком о различных сферах жизни общества [57; 63]. Они имеют для него принципиально важное значение, ведь при нарушении процессов восприятия возникают проблемы дальнейшего функционирования. Отечественный ученый Новик А. А. и соавт. высказали мнение: «Качество жизни – это интегральная характеристика здоровья, основанная на его субъективном восприятии ребенка» [92]. На сегодняшний день имеется мало информации о том, какое отношение к здоровью сформировалось у детей, при этом очень важно производить оценку качества жизни и у здорового ребенка [53; 63]. В результате одним из приоритетных направлений при изучении качества жизни остается определение нормальных показателей здоровья с точки зрения самого ребенка и его родителей. Изучение качества жизни у детей в подростковом возрасте основано на той же концепции, что и взрослого населения [63].

Разработанная теория о здоровье, качестве жизни стала выступать в роли оценки отношения пациентов к болезни в области практической и теоретической медицины [19; 99]. При помощи изучения параметров качества жизни можно

сделать вывод о состоянии физического, социального, эмоционального благополучия, а также проанализировать школьную жизнь ребенка [99]. В последнее время исследования показателей качества жизни становится все более востребованным для оценки проведенных клинических испытаний. Чтобы получить верные результаты оценки методов лечения нужно брать в работу соответствующие шкалы для характеристики здоровья, качества жизни и подходящую методологию [67; 98; 99].

Различные способы оценки качества жизни являются надежными, стандартизованными, валидными, разработанными в определенном порядке методами, благодаря которым пациент может воспринимать и выявлять преимущества и недостатки определенных медицинских вмешательств [67; 99].

Согласно рекомендациям по Надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice – GCP), результаты показателей здоровья и качества жизни должны быть включены в качестве дополнительных критериев в проекты клинических испытаний лечения пациентов [18; 99].

После проведения анализа параметров качества жизни можно получить важную, дополнительную информацию о состоянии здоровья детей при использовании новых методов диагностики и лечения, которая может быть скрыта при применении других методов. Стоить отметить, что при проведении оценки шкал качества жизни удается уточнить симптомы, о которых знает только исключительно сам пациент. Еще одним очень важным плюсом данного метода является определение не только эффективности, но безопасности проводимой терапии [99].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена в соответствии с нормативными актами этического комитета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, разработанными согласно с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 г.) и «Правилами клинической практики в РФ» (Приказ Минздрава РФ №266 от 19.06.2003 г.).

Проект научной работы рассмотрен и одобрен на заседании комитета по этике 30.09.2022 г. (протокол №846 ПК) «Проявления геморрагического синдрома у детей на фоне носительства генетических протромботических полиморфизмов».

2.1 Описание изученной когорты подростков

В исследовательскую разработку вошли 422 ребенка с проявлениями кровоточивости по микроциркуляторному руслу в возрасте от 0 до 18 лет (средний возраст – $11,8 \pm 4,74$), из них мальчиков – 287 (68%), девочек – 135 (32%), постоянно проживающих в Алтайском крае.

Группу контроля составили 115 детей (I-II группы здоровья из них: мальчиков – 61 (53,0%), девочек – 54 (47,0%)), сопоставимых по полу, возрасту, рассмотренной численности больных.

Критериями включения в основную группу явились:

1. Наличие в анамнезе проявлений геморрагического синдрома.
2. Отягощенный наследственный тромботический анамнез.
3. Отсутствие врожденных (или онкологических) заболеваний.
4. Отсутствие приема лекарственных препаратов, влияющих на состояние гемостаза.
5. Возраст от 1 до 18 лет.
6. Информированное согласие родителей детей и детей на обследование и

обработку полученных данных.

Критериями не включения явились:

1. Отсутствие клинических проявлений кровоточивости.
2. Не отягощенный наследственный тромботический анамнез.
3. Отказ от заполнения добровольного информированного согласия на обработку полученных данных.
4. Возраст – старше 18 лет.

В группу контроля включались здоровые дети при отсутствии проявлений геморрагического синдрома. Обследование проводилось при ежегодном плановом медицинском осмотре перед началом учебного года, а также в рамках гранта губернатора Алтайского края по здоровью населения. Дополнительно было проведено генетическое исследование для выявления полиморфизмов системы гемостаза, ферментов фолатного цикла и уровня гомоцистеина в сыворотке крови. При получении добровольного информированного согласия родителей детей и самих детей на участие в клиническом исследовании.

2.2 Сведения об обследовании

Проведен анализ амбулаторных карт «Истории развития ребенка» (форма 112/у) здоровых детей. При сборе информации о пациенте в дополнение к анамнезу и данным объективного осмотра была использована анкета для уточнения данных геморрагического и тромботического анамнезов, а также выявления дополнительных фактор риска их реализации. Оценка соматического статуса детей проходила по методике, предложенной А.А. Барановым и Н.П. Шабаловым [61]. Для оценки показателей качества жизни (КЖ) был использован русскоязычный опросник PedsQL 4.0 [219] для возрастной группы детей от 13-18 лет. При помощи этой анкеты можно оценить функционирование следующих уровней: физического (ФФ), эмоционального (ЭФ), социального (СФ) и школьного (ШФ). Для проведения исследования производился забор материала, которым явилась цельная кровь.

2.3 Формирование исследуемой группы

В основную группу включались дети от 0 до 18 лет с клиническими проявлениями геморрагического синдрома (носовые кровотечения, петехии, экхимозы, носовые и десневые кровотечения, кровоизлияния в склеру глаза, обильные и длительные кровотечения у девочек пубертатного возраста в период менструального цикла, проявление макро- и микрогематурии.) при заполнении добровольного информированного согласия. При условии отягощенного наследственного тромботического анамнеза у родственников первой и второй линий родства (инфаркты миокарда, инсульты, транзиторные ишемические атаки, тромбоэмболии легочной артерии, артериальные тромбозы верхних, нижних конечностей, тромбофлебит, флегботромбоз, тромбозов сосудов сетчатки, тромбозов другой локализации, тромбозы, возникшие после операций, травм, во время беременности, в послеродовом периоде на фоне гепаринотерапии, при приеме варфарина), а также отсутствие приема препаратов, влияющих на систему гемостаза и онкологических или врожденных заболеваний.

2.4 Средства изучения

Взаимодействие с детьми носило комплексный характер: проведение опроса для выяснения жалоб, данных анамнеза жизни, семейного, геморрагического и тромботического анамнезов. Проведение полноценного осмотра для оценки соматического статуса. Оценка показателей анкетного опроса качества жизни, диагностика признаков дисплазии соединительной ткани с подсчетом суммы баллов, проведение лабораторной диагностики: гемограмма, коагулограмма, генетическое исследование однонуклеотидных замен генов системы свертывания крови и ферментов фолатного цикла, определение уровня ГЦ и витаминов В₆, В₉, В₁₂ в крови иммунохемилюминесцентным методом.

2.4.1 Диагностическая тактика исследования однонуклеотидных замен исследуемых генов

Цельная кровь выбрана для исследования. Забор материала производился в специализированном кабинете, в утренние часы, натощак. Из вены, расположенной в проекции локтевой ямки стерильной, одноразовой иглой производился забор крови в вакутейнеры. В Алтайском краевом диагностическом центре г. Барнаула выполнено молекулярно-генетическое исследование, в основе которого лежал метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TagMan зондов. Сущность метода определяет уникальное свойство дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) – удваиваться. Цикл репликации ДНК-амплификации включает 3 этапа. На первом этапе при температуре 93-95 °С в течение 30-40 сек. происходит денатурация и расплетение спирали ДНК, в результате чего ее нити расходятся. На втором этапе происходит присоединение праймеров к комплементарно расположенным последовательностям на противоположных цепях ДНК в области границ специфического участка, при этом температурный баланс варьирует от 50-65 °С. Сборка нитей ДНК идет в противоположных направлениях от 5'-конца к 3'-концу цепи. При этом в раствор добавляют дезоксирибонуклеозидтрифосфаты, которые выступают в роли субстрата, для образования новых цепей ДНК. Данная реакция протекает в условиях пробирки и имеет циклическую последовательность, изменение температурного режима выступает в роли катализатора и способствует смене одной стадии на другую. В результате происходит образование определенных диагностических участков, в которых присутствует информация о нуклеотидных цепях человеческого генома. Они копируются в специализированные компьютерные устройства, благодаря чему данный процесс становится автоматическим и достаточно быстрым.

Проведено исследование 8 однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз:

1. F2: 20210G>A (G20210AG>A, rs1799963).
2. F5: 1691G>A (R506QG>A, rs6025).
3. FGB: - 455G>A (G(-455)A, rs1800790).
4. F7: 10976G>A (G10976AG>A, rs6046).
5. F13: 103 G>T (G9TG>T, rs5985).
6. ITGA2: 807C>T (C807T, GPIa).
7. ITGB3: 1565 T>C (T1565C, rs5918).
8. PAI-1: -675 5G>4G (5G(-675)4G, rs1799889).

Исследованы 4 однонуклеотидные замены в генах, регулирующих фолатный обмен:

1. MTHFR: 677C>T (A223V C677T, rs1801133).
2. MTHFR: 1298A>C (E429AA1298C, rs1801131).
3. MTR: 2756A>G (A2756G, rs1805087).
4. MTTR: 66 A>G (A66G, rs1801394).

Определение уровня гомоцистеина в плазме крови

Для определения количественных значений уровня гомоцистеина в плазме крови был применен метод хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах с использованием аппаратного устройства «Alinity i (Abbott, США)»

Определение уровня витаминов группы В (B_6 , B_9 , B_{12}) в плазме крови

Определение уровня витамина B_6 (пиридоксаль-5-фосфат) выполнялось на жидкостном хроматографе Shimadzu с масс-детектором LCMS-8060 Япония. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС).

Исследования уровня витаминов B_9 (фолиевая кислота) и витамина B_{12} (цианокобаламин) выполняются на иммунохимическом анализаторе Architect i

2000 (Abbott, США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (ХИАМ).

Оценка состояния системы гемостаза

Общий анализ крови определялся при помощи автоматического гематологического анализатора Mindray BC 5150 с 5diff популяцией лейкоцитов. Подсчет лейкоцитарной формулы производили при окрашивании мазка крови по Романовскому-Гимзе. Далее под микроскопом подсчитывали процентное (%) соотношение всех популяций лейкоцитов на 100 клеток по методу Шиллинга.

Биохимические исследования проводили с помощью автоматического химического анализатора Mindray BS 380. Субстраты крови: белок, билирубин, мочевина, креатинин – фотометрическим методом. Ферменты крови: АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, амилаза – фотометрическим кинетическим методом.

Определение Д-димера проводили ручным методом. В тесте используются моноклональные антитела, специфические к Д-димеру фибринова. Антитела связаны с частицами латекса, поэтому при смешивании на плоскости латексной суспензии плазмой, содержащей Д-димер, появляется видимая агглютинация. Если в образце отсутствует видимая агглютинация, результат считается отрицательным, если появились мелкие или крупные зерна, то реакция считается положительной и требует дальнейшего титрования.

Определение плазменного звена гемостаза осуществлялось на аппарате «Sysmex 1500». Были определены показатели протромбинового времени (ПТВ), уровня фибриногена, активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), международного нормализованного отношения (МНО).

Определение агрегационной способности тромбоцитов с индукторами (коллаген, АДФ, адреналин, ристомицин) проводилось методом на анализаторе Platelet function analyzer, PFA-100.

2.4.2 Определение показателей качества жизни

Проведение анализа качества жизни осуществляли при помощи русскоязычной версии анкеты PedsQL-4.0 – в возрастном диапазоне от 13 до 18 лет (самооценка). Большими плюсами данной анкеты являются удобство и простота в использовании, анкета охватывает большой возрастной интервал (от 2 до 18 лет). При помощи этой анкеты можно определить параметры качества жизни у лиц детского возраста при разнообразных патологических состояниях.

Русский вариант анкеты «PedsQL-4.0» состоит из 4 разделов и имеет в сумме 23 вопроса.

Раздел физического функционирования (ФФ) включает 8 вопросов; раздел эмоционального функционирования (ЭФ) включает 5 вопросов; раздел социального функционирования (СФ) включает 5 вопросов; раздел школьная жизнь (ШЖ) включает 5 вопросов.

При проведении анкетирования респондентом на каждый вопрос было предложено 5 пунктов с выбором одного варианта ответа: «никогда – 100 баллов», «почти никогда – 75 баллов», «иногда – 50 баллов», «часто – 25 баллов», «почти всегда – 0 баллов». После завершения анкетного опроса для каждого блока рассчитывался средний балл и был проведен анализ данного результата. Также были посчитаны шкалы общего балла (сумма показателей всех шкал) и психосоциального здоровья (сумма средних баллов школьного, эмоционального и социального функционирования). Чем больше баллов по блокам набрал ребенок, тем выше его показатель качества жизни (КЖ).

Каждый подросток индивидуально, без присутствия родителей производил заполнение анкеты. На момент заполнения анкеты все дети находились в состоянии полного соматического здоровья.

Перед проведением балльной перекодировки был произведен детальный анализ анкет на предмет полного заполнения всех пунктов и исключение из исследования опросников, заполненных не полностью.

2.5 Выявление особенностей дисфункции соединительной ткани

Выявление особенностей дисфункции соединительной ткани проводили на основании данных Т. И. Кадуриной [55]. Данный метод подразумевает подсчет суммы баллов фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани.

Обследование пациентов было разделено на несколько стадий: при проведении амбулаторного приема (первый этап) диагностировались внешние проявления дисплазии соединительной ткани. Сумма баллов 12 и более считалась диагностически значимой. За осмотр ребенок максимально мог набрать 42 балла. Углубленное клинико-лабораторное обследование (2 этап диагностики) у детей с внешними признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани, для выявления висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани проводилось в специализированных диагностических центрах или стационарах. При обнаружении висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани максимальное количество баллов составило 24, диагностически значимое вовлечение в патологический процесс 3-х и более систем или сумма баллов 20 и более.

На первом этапе скрининг-алгоритм включал в себя выявление внешних изменений со стороны костно-суставной системы, мышечной системы и эктодермальные изменения.

- воронкообразная деформация грудной клетки – 3,5 балла
- килевидная деформация грудной клетки – 2,5 балла
- долихостеномиелия – 2,5 балла
- сколиоз – 2 балла
- кифоз – 2 балла
- гипермобильность суставов – 2 балла
- hallux valgus (пяточно-вальгусная косолапость) – 2 балла
- арахнодактилия – 1,5 балла
- плоскостопие – 1 балл
- гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков – 2 балла

- повышенная растяжимость кожи – 1,5 балла
- экхимозы, петехии, носовые кровотечения – 1,5 балла
- келоидные рубцы – 1,5 балла
- атрофические стрии – 1,5 балла
- «натоптыши» на тыльной поверхности стопы – 1,5 балла
- видимая венозная сеть – 1 балл
- аномалии прорезывания зубов – 2 балла
- диастаз прямых мышц живота – 2 балла
- пупочная грыжа – 2 балла
- грыжа паховая/моночная – 2 балла
- мышечная гипотония – 1,5 балла

На втором этапе скрининг-алгоритм включал в себя выявление внутренних изменений со стороны висцеральных органов и систем.

- остеопения выраженная/умеренная – 2,5/2 балла
- пролапс митрального клапана (все типы) – 2 балла
- ювенильный остеохондроз – 2 балла
- вертебробазилярная недостаточность – 2 балла
- другие малые аномалии сердца – 1,5 балла
- нестабильность шейного отдела позвоночника – 1,5 балла
- мальформация сосудов – 1,5 балла
- патология органов зрения – 1,5 балла
- дискинезия желчевыводящих путей на фоне развития желчного пузыря – 1,5 балла

- расширение корня аорты – 1 балл
- нефроптоз и/или птозы других органов – 1 балл
- рефлюксная болезнь – 1 балл
- спонтанный пневмоторакс – 1 балл
- мегаколон и/или долихосигма – 0,5 балла

2.6 Методы статистического анализа результатов

Программное обеспечение STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., США) использовалось для организации, сортировки, анализа данных. Тестом Шапиро-Уилка проверялась гипотеза о нормальности распределения эмпирических данных. Он оценивает данные выборки с нулевой гипотезой о том, что набор данных распределен нормально. Значение $p > 0,05$ указывало на то, что набор данных распределен нормально, значение p ниже 0,05 указывало на то, что набор данных не распределен нормально. Точным критерием Фишера определялось, существует ли статистически значимая связь между двумя категориальными переменными при расчете распространенности аллелей и генотипов. Статистический z-тест использовался для сравнения и определения значимости различий в распространенности генотипов в исследуемых группах между двумя независимыми выборками при наличии нормального распределения. U-тест Манна-Уитни был использован для определения наличия значительной разницы между двумя независимыми, ненормально распределенными группами данных.

Для нахождения доверительных интервалов долей использовался асимптотический метод χ^2 -квадрат с коррекцией непрерывности Йетса.

При оценке количественной связи между предполагаемой причиной и предполагаемым результатом в случае четырехпольных таблиц использовались отношение шансов и относительный риск, которые позволяли решить, следует ли принять или отвергнуть нулевую гипотезу. В своей простейшей форме оценка отношения шансов и относительного риска заключалась в том, что нулевая гипотеза $H_0: OR=1$ либо $RR=1$. Для оценки чувствительности, специфичности и прогностической значимости каждого признака также использовались четырехпольные таблицы с учетом рекомендаций [148]. Расчет осуществлялся с помощью программного продукта MedCalc. (<https://www.medcalc.org/>).

Тестирование частот маркерных генотипов на равновесие Харди-Вайнберга применялось в исследовании генетических ассоциаций при изучении протромботических ДНК-полиморфизмов с помощью критерия χ^2 .

Применение метода последовательного анализа А. Вальда, обоснованное А. А. Генкиным, Е. В. Гублером, при диагностике различных заболеваний в нашем исследовании позволило рассчитать пороговое значение исходов А и В для прогнозирования развития сосудистых тромботических осложнений [13; 37].

Диагностический коэффициент (ДК) для каждого из признаков рассчитывался по формуле $ДК=10lg*(P1/P2)$, где P1 и P2 частоты признака в контрольной и основной группах. Суммарный прогностический коэффициент + 13 и выше говорит о высоком риске сосудистых осложнений, а сумма – 13 – о более благоприятном прогнозе. Формула С. Кульбака $J=ДК*0,5(P1-P2)$ измеряемая в битах, позволила определить степень полученных различий [70; 135]. Прогностическую таблицу формировали с учетом достоверных различий ($p<0,05$) частот-признаков в основной и контрольных группах.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

3.1 Данные анамнеза и объективного обследования

Проведение исследовательской работы проходило в несколько этапов. На первых этапах была проведена работа с амбулаторными картами, проведен анкетный опрос, сбор жалоб, анамнеза жизни, изучено соматическое здоровье детей на момент исследования и проведение объективного осмотра пациентов. Анкетный опрос прошли 332 ребенка от 12–17 лет: 217 детей исследуемой группы (средние показатели роста $165,9\pm10,41$ см, веса $57,45\pm13,59$ кг) и 115 детей референсной группы, сопоставимых по полу, возрасту, рассмотренной численности больных (средние показатели роста $166,7\pm7,77$ см, средние показатели веса $57,38\pm9,23$ кг). В исследуемой группе количество мальчиков составило 95 (43,8%) человек, девочек – 122 (56,2%). В группе контроля мальчиков было 61 (53,0%) человек, девочек – 54 (47,0%). По возрасту дети распределились следующим образом: дети 12 лет составили – 7,5%, 13 лет – 7,8%, 14 лет – 13,2%, 15 лет – 29%, 16 лет 21,7%, 17 лет – 20,8%.

При проведении исследования подробно был изучен наследственный геморрагический анамнез у детей основной и контрольной группы. При сборе анамнеза особое внимание было уделено родственникам I и II-й линии родства (мать, отец, бабушка, дедушка, родные братья и сестры). Первостепенными вопросами были: возникновение носовых кровотечений, десневых кровотечений, повышенное образование петехий и экхимозов, микрогематурия, кровоизлияния в склеру глаза, кишечные кровотечения, у лиц женского пола наличие длительных и обильных маточных кровотечений в период менструального цикла. Наличие носовых кровотечений было выявлено у 59 (19,7%) родственников, склонность к повышенному образованию петехий и экхимозов была отмечена у 7%, длительные и обильные кровотечения в период менструального цикла были выявлены у 3,4% лиц женского пола. Такие геморрагические состояния, как десневые кровотечения, микрогематурия, кровоизлияния в склеру глаза, кровь в кале, повышенная кровоточивость при

травмах, операциях и в период родов встречались в единичных случаях. Удалось установить, что некоторые из родственников состояли на учете у гематолога с такими заболеваниями, как тромбоцитопатия, синдром Виллебранда.

При сборе наследственного тромботического анамнеза особое внимание уделялось наличию у близких родственников до 55 лет инфарктов миокарда, инсульта (ишемического, геморрагического), транзиторных ишемических атак, тромбоэмболии легочной артерии, артериальных тромбозов верхних, нижних конечностей, тромбофлебита, флеботромбоза, тромбозов сосудов сетчатки, тромбозов другой локализации, тромбозов, возникших после операции, травм, во время беременности, в послеродовом периоде на фоне гепаринотерапии, при приеме варфарина. Тяжелая сосудистая патология в виде инсультов отмечена у 23 (7,7%), инфарктов – у 12 (4%), сосудистых тромбозов – у 2 (2,2%) родственников. В результате диагностического обследования различные генетические полиморфизмы тромбофилии были обнаружены у 4 (1,3%) пациентов. Других тромботических событий у близких родственников выявлено не было.

При анализе личного геморрагического анамнеза было установлено, что все дети исследуемой группы имели различные клинические проявления кровоточивости, в некоторых случаях, которые сочетались с различными сосудистыми событиями. Было установлено, что 6 (2,0%) детей исследуемой группы отмечали состояния острого нарушения мозгового кровообращения в виде инсультов и транзиторной ишемической атаки. Наиболее частым проявлением явилось наличие рецидивирующих носовых кровотечений, данное состояние отмечалось у 189 (63,7%) детей. Стоит отметить, что кровотечение из двух носовых ходов было у 134 (45,1%) обследуемых, кровотечение из левого носового хода – у 31 (10,4%), из правого носового хода – у 24 (8%). У большинства пациентов носовая кровоточивость возникала спонтанно (70,7%), в остальных случаях (29,3%) пусковым моментом служили различные провоцирующие факторы, такие как физическая нагрузка, эмоциональное расстройство, умственное перенапряжение, воздействие механических факторов, различные климатические изменения. Повышенная синячковость (петехии и экхимозы) была

выявлена у 48 (16,2%) обследованных детей. Обильные и длительные кровотечения в период менструального цикла были выявлены у 16 (5,4%) девочек пубертатного возраста. Проявление макро- и микрогематурии были выявлены у 10 (3,4%) детей. Десневые кровотечения встречались у 24 (8%) детей и кровоизлияния в склеру глаза у 10 обследуемых (3,4%). Учитывая тот факт, что дети исследуемой группы имели различные проявления геморрагического синдрома, были под наблюдением у врача гематолога с такими диагнозами, как качественные дефекты тромбоцитов (75,6%), другие уточненные болезни крови и кроветворных органов (29%), дезагрегационная тромбоцитопатия (84,5%), наследственная тромбофилия (17,5%), синдром Виллебранда (10,1%), гипофibrиногенемия (5,7%), синдром мезенхимальной дисплазии соединительной ткани (41,8%), гипергомоцистеинемия (29,3%). Помимо различных проявлений геморрагического синдрома дети исследуемой группы предъявляли жалобы на головные боли (23,8%), повышение АД (6,8%), тошноту и рвоту (7,7%), синкопальные состояния (3,7%) и др. У детей контрольной группы кровоточивость отмечалась у 24 (20,9%) обследуемых. Наличие кровоточивости возникало с одинаковой частотой как у мальчиков (50%), так и у девочек (50%). Жалобы на носовые кровотечения предъявляли 17 (14,8%) пациентов, обильные и длительные кровотечения в период менструального цикла отмечали 4 (3,5%) девочки пубертатного возраста. Десневые кровотечения были выявлены у одного ребенка. При обследовании детей контрольной группы удалось установить, что у 3 (2,6%) детей близкие родственники отмечали наличие повышенной кровоточивости при травматизации кожных покровов и слизистых оболочек.

Наличие сопутствующих соматических заболеваний на момент осмотра у детей исследуемых групп демонстрирует таблица 1.

Установлено (Таблица 1), что заболевания щитовидной железы достоверно чаще регистрировались в исследуемой группе (7,7%) детей, напротив этот показатель в группе сравнения был равен 0,9% и был статистически ниже ($p=0,004$). Кроме этого, было выявлено, что количество обследуемых с наличием хронического гастрита было больше в группе с проявлением геморрагического

синдрома, и достигало уровня статистической значимости ($p=0,031$).

Таблица 1 – Соматическая патология в исследуемых группах

Соматическая патология	Дети с проявлением геморрагического синдрома (n=297)		Дети контрольной группы (n=115)		p
	n	%	n	%	
Бронхиальная астма	7	2,4	1	0,9	0,452
Заболевание щитовидной железы	23	7,7	1	0,9	0,004
Заболевания мочевыделительной системы	33	11,1	8	7,0	0,270
Хронический гастрит	38	12,8	6	5,2	0,031
Заболевания сердца	30	10,1	14	12,2	0,594
Заболевания сердца	30	10,1	14	12,2	0,594
Аритмия	7	2,4	2	1,7	1,000
Ожирение	6	2	1	0,9	0,678
Гипертоническая болезнь	4	1,3	2	1,7	0,673
Вегето-сосудистая дистония	29	9,8	12	10,4	0,855
Мигрени, обмороки, выпадение полей зрения	19	6,4	5	4,3	0,491
Порок сердца	28	9,4	11	9,6	1,000
Нейроэндокринный синдром	58	19	26	22,6	0,497
Хронический тонзиллит	10	3,4	4	3,8	1,000

Статистика: %; p – точный критерий Фишера (ТКФ).

Основные отличительные фенотипические признаки дисфункции соединительной ткани представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Отличительные фенотипические признаки дисфункции соединительной ткани

Внешние клинические проявления соединительнотканной дисфункции	Дети с проявлением геморрагического синдрома (n=297)		Дети контрольной группы (n=115)		p
	n	%	n	%	
Деформация грудной клетки	6	2	1	0,9	0,678
Сколиоз	13	4,4	2	1,7	0,252
Кифоз	59	19,9	5	4,3	<0,001
Гипермобильность суставов	15	4,4	1	0,9	0,049
Hallux valgus	5	1,7	1	0,9	1,000
Арахнодактилия	5	0	1	0,9	1,000
Плоскостопие	27	13,7	3	2,6	0,020
Повышенная растяжимость кожи	5	1,7	1	0,9	1,000
Келоидные рубцы	0	0	1	0,9	1,000
Атрофические стрии	5	1,7	1	0,9	1,000
«Натоптыши» на тыльной поверхности стопы	10	3,4	2	1,7	0,522
Видимая венозная сеть	30	10,1	4	3,5	0,028
Аномалии прорезывания зубов	50	16,8	10	8,7	0,042
Диастаз прямых мышц живота	10	3,4	2	1,7	0,522
Грыжа паховая/мононочная	3	1,0	1	1,7	1,000

Статистика: % ; p – точный критерий Фишера (ТКФ).

Как показывает таблица 2, наиболее частым проявлением дисплазии

соединительной ткани явилось наличие геморрагического синдрома в виде проявлений кровотечений по микроциркуляторному руслу, в исследуемой группе эти симптомы наблюдались у 237 (79,8%) детей, в группе контроля эти проявления отмечались у 5 (4,3%) детей ($<0,001$). Еще одними наиболее частыми симптомами дисплазии соединительной ткани были: аномалии прорезывания зубов с их преобладанием в исследуемой группе (16,8% против 8,7% в контрольной группе, $p=0,042$); выраженный кифоз (19,9% против 4,3% в контрольной группе, $p<0,001$); видимая венозная сеть статистически достоверно в большинстве случаев выявлялась в исследуемой группе (10,1% – в исследуемой группе, 3,5% – в контрольной группе $p=0,028$). У многих детей проявления дисплазии соединительной ткани в виде плоскостопия наблюдались в исследуемой группе и достигали уровня статистической значимости (13,7% против 2,6% в группе контроля, $p=0,020$); гипермобильность суставов чаще регистрировалась в исследуемой группе (4,4% в исследуемой группе, против 0,9% в контрольной $p=0,049$). У части детей отмечалось множественное сочетание признаков дисплазии соединительной ткани (повышенный порог диспластической стигматизации), что проявлялось в виде сочетания от 3 до 5 малых внешних признаков соединительнотканной дисплазии; сочетание малых костных, кожных, мышечных и суставных проявлений не позволяет их отнести к определенным фенотипам наследственной дисплазии соединительной ткани. При опросе пациентов удалось установить, что в их семьях наблюдается повышенное проявление внешней диспластической стигматизации. После перевода клинических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани в баллы диагностически значимое количество баллов (более 12) набрали 25 детей. Среднее количество баллов у детей исследуемой группы составило $10,4\pm1,5$ балла, а у детей контрольной группы – $7,3\pm0,9$ балла. У детей с более высокими диагностическими баллами проявления геморрагического синдрома были более выраженными и проявлялись сочетанием носовых кровотечений, кровотечениями из десен, повышенным образованием петехий и экхимозов на коже и слизистых оболочках при незначительном механическом воздействии.

При проведении второго этапа диагностики детям исследуемой и контрольных групп для выявления изменений со стороны висцеральных органов и систем было проведено дообследование в специализированных диагностических

центрах или стационарах. Данные обследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Висцеральные проявления соединительнотканной дисфункции

Висцеральные клинические признаки соединительнотканной дисфункции	Дети с проявлением геморрагического синдрома (n=297)		Дети контрольной группы (n=115)		p
	n	%	n	%	
Пролапс митрального клапана	35	11,8	6	5,2	0,045
Вертебробазилярная недостаточность	7	2,4	2	1,7	1,000
Другие малые аномалии сердца	18	6,0	3	2,6	0,212
Нестабильность шейного отдела позвоночника	15	5,0	2	1,7	0,170
Мальформация сосудов	3	1,0	0	0	0,563
Патология органов зрения	106	35,7	14	12,2	<0,001
Дискинезия желчевыводящих путей на фоне развития желчного пузыря	19	6,4	3	2,6	0,148
Нефроптоз и/или птозы других органов	9	3,0	2	1,7	0,734
Рефлюксная болезнь	6	2,0	1	0,9	0,678

Статистика: % ; p – точный критерий Фишера (ТКФ).

Можно констатировать, что висцеральные проявления соединительнотканной дисфункции такие как: пролапс митрального клапана достоверно чаще регистрировался в исследуемой группе (11,8%), чем в группе контроля (5,2%) и достигал уровня статистической значимости ($p=0,045$); патология органов зрения была выявлена у 106 (35,7%) детей с проявлениями кровоточивости, а в группе сравнения – у 14 (12,2%) обследуемых ($p<0,001$).

При оценке висцеральных признаков системного вовлечения

соединительной ткани в патологический процесс удалось установить, что диагностически значимое вовлечение 3-х и более органов различных систем и сумму баллов более 20 наблюдалась у 12 детей. Средняя сумма баллов в исследуемой группе составила $14,6 \pm 2,3$ балла. У этих детей отмечались более выраженные проявления геморрагического синдрома. Клиническая картина была представлена совокупностью носовых кровотечений, десневых кровотечений, повышенным образованием петехий и экхимозов на фоне незначительной травматизации, у девочек пубертатного возраста отмечались обильные и длительные кровотечения в период менструального цикла.

Детям исследуемых групп был произведен расчет и проведен анализ физического развития.

Анализ физического развития детей и его распределение по уровням отображает таблица 4.

Таблица 4 – Физическое развитие у детей в изучаемых группах

Физического развития (Варианты)	Дети с проявлением геморрагического синдрома (n=217)		Дети контрольной группы (n=115)		р
	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6
Среднее гармоничное	76	35	56	48,7	0,018
Среднее дисгармоничное	54	24,9	25	21,7	0,423
Выше среднего гармоничное	7	3,2	0	0	0,100
Выше среднего дисгармоничное	60	27,6	22	19,1	0,100
Ниже среднего гармоничное	5	2,3	2	1,8	1,000
Ниже среднего дисгармоничное	15	7	10	8,7	0,662
Избыток массы тела	45	20,7	14	12,2	0,069

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6
Недостаток массы тела	47	21,7	16	13,9	0,100
Нормальная масса тела	125	57,6	85	73,9	0,004

Статистика: %; p – точный критерий Фишера (ТКФ).

В основной группе детей средние показатели физического развития имеют 76 детей, что составляет 35%, в контрольной группе средние показатели физического развития отмечаются у 56 подростков, что составило 48,7%, ($p=0,018$) (Таблица 4). Среднее дисгармоничное физическое развитие чаще регистрировалось в исследуемой группе (24,9% исследуемой группы против в 21,7% в группе контроля, $p=0,423$); физическое развитие выше среднего гармоничного в большинстве случаев регистрировалось в исследуемой группе (3,2% в исследуемой группе против 0 в группе контроля, $p=0,100$); физическое развитие выше среднего дисгармоничного чаще регистрировалось в исследуемой группе (27,6% в исследуемой группе против 19,1% в группе контроля, $p=0,100$); физическое развитие ниже среднего гармоничного было практически одинаковым в обеих группах (2,3% в исследуемой группе против 1,8% в группе контроля, $p=1,000$); физическое развитие ниже среднего дисгармоничного чаще регистрировалось в контрольной группе (8,7% в контрольной группе против 7% в исследуемой группе, $p=0,662$); избыточная масса тела чаще выявлялась в исследуемой группе (20,7% в исследуемой группе против 13,9% в группе контроля, $p=0,069$); недостаточная масса тела так же в большинстве случаев регистрировалась в исследуемой группе (21,7% в исследуемой группе против 13,9% в группе контроля, $p=0,100$); большинство детей контрольной группы имели нормальные показатели массы тела (73,9% в контрольной группе против 57,6% в группе сравнения, $p=0,004$).

Резюме

Таким образом, по результатам анкетного опроса и анализа амбулаторных

карт показатели физического развития распределились следующим образом: около 1/3 детей исследуемой группы имели физическое развитие среднее гармоничное, в группе сравнения этот показатель отмечался почти у половины детей. Нормальные показатели массы тела чаще регистрировались у детей контрольной группы. Отягощенный семейный тромботический и геморрагический анамнез чаще выявлялся у детей с проявлениями микроциркуляторной кровоточивости в виде инсультов (7,7%), инфарктов (4,0%), сосудистых тромбозов (2,2%). Основными клиническими проявлениями геморрагического синдрома у детей исследуемой группы явились носовые кровотечения (63,7%), десневые кровотечения (8,0%), кровоизлияние в склеру глаза (3,4%), склонность к повышенному образованию петехий, экхимозов (16,2%), обильные и длительные кровотечения у девочек пубертатного возраста в период менструального цикла (5,4%) и сосудистые события в виде инсультов и ТИА (2,0%). Внешние фенотипические проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани чаще регистрировались у детей исследуемой группы в виде: микроциркуляторных кровотечений (79,8%), выраженного кифоза (19,9%), аномалии прорезывания зубов (16,8%), плоскостопия (13,7%), видимой венозной сети (10,1%), гипермобильности суставов (4,4%). Наиболее частые висцеральные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани были со стороны органов зрения (35,7%) и пролапса митрального клапана (11,8%).

3.2 Результаты исследования лабораторных показателей у детей с проявлением геморрагического синдрома

Проведение лабораторных исследований для уточнения реологических свойств крови необходимо детям с проявлением геморрагического синдрома ввиду риска развития повторных кровотечений и их осложнений или наоборот развития состояния тромботической готовности. В рамках проведения научной работы всем детям производился забор крови для определения показателей общего анализа крови с целью уточнения вязкости крови, подсчета числа эритроцитов, определения уровня гемоглобина, лейкоцитов. Изменения данных показателей в общем анализе крови может существенно изменять ее

реологические свойства и послужить одним из факторов развития состояния тромботической готовности или наоборот реализации различного рода кровотечений. Развитие проявлений геморрагического синдрома может быть связано с изменениями показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев системы гемостаза. В норме тромбоциты являются основными компонентами в системе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Они способствуют образованию первичного сосудисто-тромбоцитарного тромба путем их адгезии, агрегации и спазма гладкой мускулатуры поврежденного сосуда, также они выполняют ангиотрофическую функцию, поддерживая функциональное состояние эндотелия сосудов, благодаря чему в организме не происходит развития механизмов повышенного тромбообразования, что, в свою очередь, могло бы приводить к повышенной активации фибринолитической системы и как результат к развитию кровотечений.

В рамках проведения научно-исследовательской работы большой интерес составила оценка показателей общего анализа крови у детей исследуемой и контрольной групп (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели общего анализа крови у детей с проявлением геморрагического синдрома и детей контрольной группы

Показатель	Дети с проявлением геморрагического синдрома n= 297 $M \pm m$	Дети контрольной группы n= 115 $M \pm m$	p
Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	$4,43 \pm 0,68$	$4,47 \pm 0,29$	$p=0,870$
Гемоглобин г/л	$133,8 \pm 18,05$	$131,02 \pm 9,1$	$p=0,726$
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	$7,11 \pm 2,75$	$6,07 \pm 1,28$	$p=0,053$
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	$253,8 \pm 74,6$	$243 \pm 63,2$	$p=0,558$

Статистика: U – критерий Манна-Уитни.

Зафиксировано (Таблица 5), что у детей исследуемых групп показатели общего анализа крови были примерно одинаковы и не имели статистических различий.

Таблица 6 – Показатели плазменного звена гемостаза у детей с проявлением геморрагического синдрома и детей контрольной группы

Показатель	Дети с проявлением геморрагического синдрома n= 297 $M \pm m$	Дети контрольной группы n=115 $M \pm m$	p
1	2	3	4
АЧТВ, (сек.)	40,19±7,64	36,38±3,12	p<0,001
МНО	1,12±0,13	1,1±0,05	p=0,210
Д-димер, нг/мл	168,42±118,4	100,87±43	p=0,011
РФМК, мг/100мл	13,02±24,5	3,0±0	p=0,011
Фибриноген, г/л	2,78±0,67	2,17±0,37	p=0,003
ПТВ, сек.	12,7±1,08	12,2±0,63	p=0,215
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,62±3,90	5,87±0,79	p<0,001

Статистика: U – критерий Манна-Уитни.

Таким образом, установлено, что у детей с клиническими проявлениями кровоточивости показатели АЧТВ были достоверно выше, чем у детей контрольной группы ($p<0,001$), что говорит об их склонности к процессам гипокоагуляции (Таблица 6). Показатели МНО у детей обеих групп не имели статистических различий ($p=0,210$) и были примерно на уровне одинаковых значений. Средние значения уровня Д-димера были выше у детей исследуемой группы при сравнении с группой контроля и достигали уровня статистической значимости ($p=0,011$). При сравнении уровня РФМК у детей исследуемой и контрольной групп этот показатель был достоверно выше у пациентов с проявлениями кровоточивости ($p=0,011$). Уровень фибриногена определялся значимо выше в исследуемой группе при сравнении с группой контроля ($p=0,003$).

Статистических различий ($p>0,05$) по показателям ПТВ у детей обеих групп обнаружено не было. Уровень гомоцистеина у детей с проявлением геморрагического синдрома составил 10,62 мкмоль/л и был значимо выше, чем у детей контрольной группы ($p<0,001$).

Результаты сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у детей с проявлениями геморрагического синдрома и детей контрольной группы

Показатель	Дети с проявлением геморрагического синдрома n= 297 M±m	Дети контрольной группы n=115 M±m	p
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (%)	56,93±5,50	67,44±3,60	p<0,001
Агрегация тромбоцитов с АДФ (%)	57,18±6,36	69,28±4,23	p<0,001
Агрегация тромбоцитов с адреналином (%)	41,00±5,17	65,77±3,76	p<0,001
Агрегация тромбоцитов с ристомицином (%)	59,50±3,03	74,59±7,87	p<0,001
Уровень фактора Виллебранда (%)	80,00±11,55	65,57±2,59	p<0,001

Статистика: U – критерий Манна-Уитни.

Выявлено, что у детей исследуемой группы агрегация тромбоцитов с четырьмя индукторами (коллаген, АДФ, адреналин, ристомицин) была достоверно ниже при сравнении с детьми контрольной группы ($p<0,001$). Можно также констатировать, что у детей с проявлением геморрагического синдрома уровень фактора Виллебранда составил 80,00%, напротив, у детей контрольной

группы этот показатель равнялся 65,57%, разница показателей была достоверно значима ($p<0,001$). Снижение агрегации тромбоцитов на 2 и 3 индуктора (адреналин, АДФ, коллаген) выявлено у 55,4% пациентов. Интересен тот факт, что почти у 70,0% детей была снижена коллаген-агрегация (изолированная или в сочетании с другими индукторами), что характерно для гематомезенхимальных дисплазий.

Резюме

Таким образом, при анализе лабораторных показателей детей обеих групп удалось установить, что достоверных различий по данным общего анализа крови не обнаружено ($p>0,05$). При оценке показателей плазменного звена гемостаза установлено, что у детей с клиническим проявлением геморрагического синдрома показатели: АЧТВ, Д-димера, РФМК, фибриногена, гомоцистеина были достоверно выше, чем у детей контрольной группы ($p<0,05$). При оценке агрегационной функции тромбоцитов на различные индукторы установлено, что в исследуемой группе эти показатели были достоверно ниже, при сравнении с контрольной ($p<0,001$). Уровень фактора Виллебранда был значимо выше в исследуемой группе ($p<0,001$), чем в контрольной.

3.3 Носительство однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз

В процессе выполнения работы проводилось обнаружение шести однонуклеотидных замен в протромботических генах тромбофилии: F2: 20210G>A; F5: 1691G>A; FGB: - 455G>A; PAI-1: -675 5G>4G; ITGA2: 807C>T; ITGB3: 1565 T>C и двух однонуклеотидных замен в протективных генах: F7: 10976G>A; F13: 103 G>T.

Рассмотренные однонуклеотидные замены в генах, регулирующих гемостаз и контингент подростков, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Однонуклеотидные замены в генах плазменного звена гемостаза у детей исследуемой и контрольной групп

Ген	Полиморфизм/ мутация	Всего	Дети с проявлением геморрагического синдрома	Контрольная группа
F2: 20210G>A	G20210A	207	92	115
F5: 1691G>A	G1691A	207	92	115
F1: -455G>A	G-455A	207	92	115
PAI-1: -675 5G>4G	5G6754G	207	92	115
ITGA2: 807C>T	C(807)T	207	92	115
ITGB3: 1565 T>C	T1565C	207	92	115
F7: 10976G>A	G10976A	207	92	115
F13: 103 G>T	G226A	207	92	115

Для всех полиморфизмов системы гемостаза рассчитаны частоты аллелей (Таблица 9).

Полученные результаты дают возможность утверждать, что встречаемость редкого аллеля А (-455) гена F1 (фибриногена) с достоверной частотой определялось у 31,5% ($p=0,033$) детей с признаками кровоточивости, чем у детей группы сравнения (21,1%). Выявлено, что у детей с проявлением геморрагического синдрома минорный аллель Т 807 гена тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2) зафиксирован достоверно чаще 46,7% ($p=0,004$), в то же время мажорный аллель С 807 представленного гена достоверно выше выявлен 60,8% ($p=0,030$) у здоровых пациентов.

Вместе с тем, частота редкого гомозиготного аллеля 4G (-675) гена PAI-1 фиксировалась выше у детей с проявлениями кровоточивости 80,4% ($p=0,002$), напротив, частый гомозиготный аллель 5G (-675) гена PAI-1 значимо чаще 40,9% ($p<0,001$) определялся у здоровых детей (Таблица 9).

Таблица 9 – Выстраивание частот аллелей протромботических полиморфизмов у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости и у пациентов группы контроля

Локус	Аллели	Исследуемая группа n Всего (%)	Контрольная группа n Всего (%)	p
FII (Протромбин)	G A	182 (98,9) 2 (1,1) n=92	226 (98,3) 4 (1,7) n= 115	1,000 0,695
FV (Фактор 5)	G A	180 (97,8) 4 (2,2) n=92	221 (96,1) 9 (3,9) n= 115	0,930 0,393
FVII (Фактор 7)	G A	160 (87,0) 24 (13,0) n=92	65 (90,3) 7 (9,7) n= 36	0,894 0,498
FXIII (Фактор 13)	G A	148 (80,4) 36 (19,6) n=92	79 (76,0) 25 (24,0) n= 52	0,787 0,380
FGB Фибриноген	G A	126 (68,5) 58 (31,5) n=92	60 (78,9) 16 (21,1) n= 38	0,338 0,033
ITGA2 (Тромбоцитарный рецептор коллагена)	C T	98 (53,3) 86 (46,7) n=92	101 (60,8) 65 (39,2) n= 83	0,030 0,004
GPⅢa Тромбоцитарный рецептор фибриногена	T C	148 (80,4) 36 (19,6) n=92	92 (86,8) 14 (13,2) n= 53	0,710 0,148
PAI-1 Ингибитор активатора плазминогена	5G 4G	36 (19,6) 148 (80,4) n=92	94 (40,9) 136 (59,1) n= 115	<0,001 0,002

Примечание: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Важная роль была отведена изучению распространенности аллелей генов, регулирующих гемостаз у мальчиков и девочек с проявлениями кровоточивости

(Таблица 10).

Таблица 10 – Выстраивание частот аллелей протромботических полиморфизмов у пациентов с учетом пола

Локус	Аллели	Мальчики с кровоточивостью n Всего (%)	Девочки с кровоточивостью n Всего (%)	p
FII (Протромбин)	G A	108 (98,2) 2 (1,8) n=55	74 (100) 0 n=37	1,000 0,514
FV (Фактор 5)	G A	109 (99,1) 1 (0,9) n=55	71 (95,9) 3 (4,1) n=37	1,000 0,299
FVII (Фактор 7)	G A	97 (88,2) 13 (11,8) n=55	63 (85,1) 11 (14,9) n=37	0,883 0,629
FXIII (Фактор 13)	G A	85 (77,3) 25 (22,7) n=55	63 (85,1) 11 (14,9) n=37	0,638 0,191
FGB Фибриноген	G A	81 (73,6) 29 (26,4) n=55	45 (60,8) 29 (39,2) n=37	0,221 0,016
ITGA2 (Тромбоцитарный рецептор к коллагену)	C T	61 (55,5) 49 (44,5) n=55	37 (50,0) 37 (50,0) n=37	0,087 0,078
GPIIa Тромбоцитарный рецептор фибриногена	T C	86 (78,2) 24 (21,8) n=55	62 (83,8) 12 (16,2) n=37	0,753 0,384
PAI-1 (Тканевой ингибитор активатора плазминогена)	5G 4G	23 (20,9) 87 (79,1) n=55	14 (18,9) 60 (81,1) n=37	0,829 1,000

Примечание: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

При сравнении частот аллелей с учетом гендерных особенностей определено, что минорный аллель А гена FGB G(-455)A встречался чаще у девочек с проявлениями кровоточивости по сравнению с мальчиками ($p=0,016$).

При сравнении частоты встречаемости аллелей у мальчиков с проявлениями кровоточивости и без неё (Таблица 11) определено, что минорный аллель С 1565 тромбоцитарного рецептора к фибриногену достоверно выше фиксировался у пациентов с признаками кровоточивости. Отмечено, что редкий аллель (-675) 4G гена плазминогена (PAI-1) максимально высоко регистрировался у юношей с проявлениями кровоточивости ($p=0,014$), напротив, мажорный аллель достоверно чаще регистрировался у здоровых пациентов ($p<0,001$).

Таблица 11 – Распространенность аллелей генов, свертывающих факторов крови у мальчиков исследуемой и контрольных групп

Локус	Аллели	Мальчики с кровоточивостью n Всего (%)	Мальчики здоровые n Всего (%)	p
1	2	3	4	5
FII (Протромбин)	G A	108 (98,2) 2 (1,8) n=55	121 (99,2) 1 (0,8) n=61	1,000 0,603
FV (Фактор 5)	G A	109 (99,1) 1 (0,9) n=55	117 (95,9) 5 (4,1) n=61	0,908 0,210
FVII (Фактор 7)	G A	97 (88,2) 13 (11,8) n=55	30 (88,2) 4 (11,8) n=17	1,000 1,000
FXIII (Фактор 13)	G A	85 (77,3) 25 (22,7) n=55	36 (72,0) 14 (28,0) n=25	0,843 0,471
FGB Фибриноген	G A	81 (73,6) 29 (26,4) n=55	33 (82,5) 7 (17,5) n=20	0,687 0,200

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
ITGA2 (Тромбоцитарный рецептор к коллагену)	C T	61 (55,5) 49 (44,5) n=55	31 (57,4) 23 (42,6) n=27	0,733 0,723
ГРШа Тромбоцитарный рецептор фибриногена	T C	86 (78,2) 24 (21,8) n=55	44 (95,6) 2 (4,4) n=23	0,494 0,003
PAI-1 (Тканевой ингибитор активатора плазминогена)	5G 4G	23 (20,9) 87 (79,1) n=55	51 (41,8) 71 (58,2) n=61	<0,001 0,014

Примечание: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

У девочек с проявлениями кровоточивости с большей частотой определялись редкий аллель Т 807 гена ITGA2 (50,0% соответственно 35,1%), (р=0,0005) и редкий аллель 4G(-675) гена PAI-1 (81,1% соответственно 60,2%, р<0,001), чем у здоровых девочек (Таблица 12).

Таблица 12 – Распространенность аллелей генов, свертывающих факторов крови у мальчиков исследуемой и контрольных групп.

Локус	Аллели	Девочки с кровоточивостью n Всего (%)		Девочки здоровые n Всего (%)	p
		3	4		
1	2	3	4	5	
FII (Протромбин)	G	74 (100)	105 (97,2)	1,000	
	A	0 n=37	3 (2,8) n=54	0,268	
FV (Фактор 5)	G	71 (95,9)	104 (96,3)	1,000	
	A	3 (4,1) n=37	4 (3,7) n=54	1,000	

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5
FVII (Фактор 7)	G A	63 (85,1) 11 (14,9) n=37	35 (92,1) 3 (7,9) n=19	0,849 0,338
FXIII (Фактор 13)	G A	63 (85,1) 11 (14,9) n=37	43 (79,6) 11(20,4) n=27	0,853 0,429
FGB Фибриноген	G A	45 (60,8) 29 (39,2) n=37	27 (75,0) 9 (25,0) n=18	0,188 0,059
ITGA2 (Тромбоцитарный рецептор к коллагену)	C T	37 (50,0) 37 (50,0) n=37	35 (64,8) 19 (35,1) n=27	0,006 0,0005
GPIa Тромбоцитарный рецептор фибриногена	T C	62 (83,8) 12 (16,2) n=37	48 (80,0) 12 (20,0) n=30	0,858 0,611
PAI-1 (Тканевой ингибитор активатора плазминогена)	5G 4G	14 (18,9) 60 (81,1) n=37	43 (39,8) 65 (60,2) n=54	0,027 0,00007

Примечание: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Распространенность генотипов генов системы гемостаза в группах исследуемых пациентов демонстрирует таблица 13, из которой следует, что редкий гомозиготный генотип 807 TT гена ITGA2 (31,5%) и редкая гомозигота гена PAI-1 (66,3%) у пациентов с проявлениями кровоточивости выявлялись достоверно выше, чем у здоровых детей ($p<0,050$). Вместе с тем, гомозиготный генотип (мажорный аллель) 5G(-675)5G (17,4%) и гетерозиготный генотип 4G(-675)5G гена PAI-1 с большей частотой регистрировались у здоровых пациентов ($p<0,001$).

Таблица 13 – Распространенность однонуклеотидных замен (гетеро- и гомозиготные варианты) в генах, регулирующих гемостаз у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости и у здоровых пациентов

Генотип	Больные		Здоровые		p
	n	Всего (%)	n	Всего (%)	
1	2	3	4		
F1: (-455)					
GG	45 (48,9)		23 (60,5)		0,607
GA	36 (39,1)		14 (36,8)		0,845
AA	11 (12,0) n=92		1 (2,6) n=38		0,111
F2: 20210					
GG	90 (97,8)		111 (96,5)		0,695
GA	2 (2,2)		4 (3,5)		0,695
AA	0 n=92		0 n=115		
F5: 1691					
GG	88 (95,7)		106 (92,2)		0,393
GA	4 (4,3)		9 (7,8)		0,393
AA	0 n=92		0 n=115		
F7: 10976					
GG	71 (77,2)		29 (80,6)		0,813
GA	18 (19,5)		7 (19,4)		1,000
AA	3 (3,3) n=92		0 n=36		0,559
F13: 226					
GG	58 (63,0)		30 (57,7)		0,595
GA	32 (34,8)		19 (36,5)		0,858
AA	2 (2,2) n=92		3 (5,8) n=52		0,352
ITGA2: 807					
CC	35 (38,1)		33 (39,7)		0,877
CT	28 (30,4)		35 (42,2)		0,117
TT	29 (31,5) n=92		15 (18,1) n=83		0,050

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4
ITGB3: 1565			
TT	61 (66,3)	40 (75,5)	0,267
TC	26 (28,3)	12 (22,6)	0,558
CC	5 (5,4) n=92	1 (1,9) n=53	0,416
PAI-1: -675			
5G5G	5 (5,4)	20 (17,4)	0,009
4G5G	26 (28,3)	54 (47,0)	0,007
4G4G	61 (66,3) n=92	41 (35,6) n=115	0,0001

Примечание: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

У пациентов с проявлениями кровоточивости половых различий в распространенности однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз обнаружено не было (Таблица 14).

Таблица 14 – Распространенность однонуклеотидных замен (гетеро- и гомозиготные варианты) в генах, регулирующих гемостаз у детей с кровоточивостью с учетом пола

SNP анализ	Mальчики с проявлениями кровоточивости n Всего (%)	Девочки с проявлениями кровоточивости n Всего (%)	p
	1	2	
Фибриноген (-455) GG	29 (52,7)	16 (43,2)	0,694
Фибриноген (-455) GA	23 (41,8)	13 (35,2)	0,378
Фибриноген (-455) AA	3 (5,5) n=55	8 (21,6) n=37	1,000
Протромбин 20210 GG	53 (96,4)	37 (100)	0,514
Протромбин 20210 GA	2 (3,6)	0	0,514
Протромбин 20210 AA	0 n=55	0 n=37	

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4
Фактор V 1691 GG	54 (98,2)	34 (91,9)	0,299
Фактор V 1691 GA	1 (1,8)	3 (8,1)	0,299
Фактор V 1691 AA	0 n=55	0 n=37	
Фактор VII 10976 GG	43 (78,2)	28 (75,7)	0,804
Фактор VII 10976 GA	11 (20,0)	7 (18,9)	1,000
Фактор VII 10976 AA	1 (1,8) n=55	2 (5,4) n=37	0,562
Фактор XIII 226GG	31 (56,4)	27 (73,0)	0,126
Фактор XIII 226 GA	23 (41,8)	9 (24,3)	0,118
Фактор XIII 226 AA	1 (1,8) n=55	1 (2,7) n=37	1,000
Интегрин альфа-2 807 CC	23 (41,8)	12 (32,4)	0,390
Интегрин альфа-2 807 CT	15 (27,3)	13 (35,1)	0,491
Интегрин альфа-2 807 TT	17 (30,9) n=55	12 (32,4) n=37	1,000
Интегрин альфа-3 1565 TT	35 (63,6)	26 (70,3)	0,653
Интегрин альфа-3 1565 TC	16 (29,1)	10 (27,0)	1,000
Интегрин альфа-3 1565 CC	4 (7,3) n=55	1 (2,7) n=37	0,410
SERPINE1 (-675) 5G5G	3 (5,5)	3 (8,1)	0,681
SERPINE1 (-675) 4G5G	17 (30,9)	8 (21,6)	0,352
SERPINE1 (-675) 4G4G	35 (63,6) n=55	26 (70,3) n=37	0,653

Примечание: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Анализ частоты распространенности генотипов генов системы гемостаза у мальчиков с проявлением кровоточивости и здоровыми мальчиками (Таблица 15) показал, что гомозиготный генотип (частый встречающийся аллель) 1565 TT GPIIA (91,3%) достоверно чаще определялся у мальчиков без проявления кровоточивости при сравнении с мальчиками с проявлением геморрагического синдрома ($p=0,025$). Кроме того, следует отметить, что Htzg генотип гена SERPINE1 (50,8%) достоверно больше выявлялся у здоровых пациентов ($p=0,038$), однако гомозиготный генотип (редкий аллель) 4G(-675)4G гена

SERPINE1 значимо чаще регистрировался у детей с проявлениями кровоточивости ($p=0,0014$).

Таблица 15 – Распространенность однонуклеотидных замен в генах гемостаза у мальчиков исследуемых групп

SNP-анализ	Mальчики основной группы n Всего (%)	Mальчики группы контроля n Всего (%)	p
	1 2	3	
Фибриноген (-455) GG	29 (52,7)	13 (65,0)	0,434
Фибриноген (-455) GA	23 (41,8)	7 (35,0)	0,790
Фибриноген (-455) AA	3 (5,5) n=55	0 n=20	0,560
Протромбин 20210 GG	53 (96,4)	60 (98,4)	0,603
Протромбин 20210 GA	2 (3,6)	1 (1,6)	0,603
Протромбин 20210 AA	0 n=55	0 n=61	
Фактор V 1691 GG	54 (98,2)	56 (91,8)	0,210
Фактор V 1691 GA	1 (1,8)	5 (8,2)	0,210
Фактор V 1691 AA	0 n=55	0 n=61	
Фактор VII 10976 GG	43 (78,2)	13 (76,5)	1,000
Фактор VII 10976 GA	11 (20,0)	4 (23,5)	1,000
Фактор VII 10976 AA	1 (1,8) n=55	0 n=17	1,000
Фактор XIII 226GG	31 (56,4)	13 (52,0)	0,810
Фактор XIII 226 GA	23 (41,8)	10 (40,0)	1,000
Фактор XIII 226 AA	1 (1,8) n=55	2 (8,0) n=25	0,229
Интегрин альфа-2 807 CC	23 (41,8)	9 (33,3)	0,483
Интегрин альфа-2 807 CT	15 (27,3)	13 (48,2)	0,083
Интегрин альфа-2 807 TT	17 (30,9) n=55	5 (18,5) n=27	0,295
Интегрин альфа-3 1565 TT	35 (63,6)	21 (91,3)	0,025
Интегрин альфа-3 1565 TC	16 (29,1)	2 (8,7)	0,076
Интегрин альфа-3 1565 CC	4 (7,3) n=55	0 n=23	0,314

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4
SERPINE1 (-675) 5G5G	3 (5,5)	10 (16,4)	0,080
SERPINE1 (-675) 4G5G	17 (30,9)	31 (50,8)	0,038
SERPINE1 (-675) 4G4G	35 (63,6) n=55	20 (32,8) n=61	0,0014

Примечание: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

У здоровых девочек без проявлений признаков кровоточивости значимо выше выявлялось носительство гетерозиготной мутации 4G(-675)5G гена SERPINE1 (42,6%) при сравнении с девочками, у которых отмечались проявления геморрагического синдрома ($p=0,045$). Однако гомозиготный вариант (редкий аллель) 4G(-675)4G гена SERPINE1 (70,3%) достоверно чаще регистрировался у девочек с проявлениями кровоточивости ($p=0,0052$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Распространенность однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз у девочек с кровоточивостью и здоровых девочек

Генотип	Девочки с проявлениями кровоточивости n Всего (%)	Здоровые девочки n Всего (%)	р
1	2	3	4
Фибриноген (-455) GG	16 (43,2)	10 (55,5)	0,566
Фибриноген (-455) GA	13 (35,2)	7 (38,9)	1,000
Фибриноген (-455) AA	8 (21,6) n=37	1 (5,6) n=18	0,244
Протромбин 20210 GG	37 (100)	51 (94,4)	0,268
Протромбин 20210 GA	0	3 (5,6)	0,268
Протромбин 20210 AA	0 n=37	0 n=54	
Фактор V 1691 GG	34 (91,9)	50 (92,6)	1,000
Фактор V 1691 GA	3 (8,1)	4 (7,4)	1,000
Фактор V 1691 AA	0 n=37	0 n=54	

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4
Фактор VII 10976 GG	28 (75,7)	16 (84,2)	0,518
Фактор VII 10976 GA	7 (18,9)	3 (15,8)	1,000
Фактор VII 10976 AA	2 (5,4) n=37	0 n=19	0,544
Фактор XIII 226GG	27 (73,0)	17 (63,0)	0,425
Фактор XIII 226 GA	9 (24,3)	9(33,3)	0,574
Фактор XIII 226 AA	1 (2,7) n=37	1 (3,7) n=27	1,000
Интегрин альфа-2 807 CC	12 (32,4)	12 (44,5)	0,434
Интегрин альфа-2 807 CT	13 (35,1)	11 (40,7)	0,794
Интегрин альфа-2 807 TT	12 (32,4) n=37	4 (14,8) n=27	0,147
Интегрин альфа-3 1565 TT	26 (70,3)	19 (63,3)	0,607
Интегрин альфа-3 1565 TC	10 (27,0)	10 (33,3)	0,602
Интегрин альфа-3 1565 CC	1 (2,7) n=37	1 (3,4) n=30	1,000
SERPINE1 (-675) 5G5G	3 (8,1)	10 (18,5)	0,227
SERPINE1 (-675) 4G5G	8 (21,6)	23 (42,6)	0,045
SERPINE1 (-675) 4G4G	26 (70,3) n=37	21 (38,9) n=54	0,0052

Примечание: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Распространенность однонуклеотидных замен в аллелях и генотипах у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости проверено на соответствие уравнению Харди-Вайнберга (Таблица 17). Определено, что имеется отклонение от канонического распределения для частоты генотипа C807T гена ITGA2-тромбоцитарного рецептора к коллагену ($\chi^2=13,900$; $p=0$): наблюдаемая частота редкого гомозиготного генотипа 807 TT гена ITGA2 (N.O.=31,5%) в 1,5 раза больше ожидаемой частоты изученного гена ITGA2 (N.E.=21,8%). По остальным исследуемым частотам аллелей и генотипов протромботических полиморфизмов отклонения от распределения не обнаружено.

Таблица 17 – Установление соотношения однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз каноническому уравнению в группе детей с кровоточивостью

Локус	Генотип	Факт. (N.O.) %	Теор. (N.E.) %	$\chi^2_{d.f.=1}$	Частота аллеля	$Ho \pm s.e.$ $He \pm s.e.$	D
1	2	3	4	5	6	7	8
Протромбин G20210A (n=92)	GG	97,8	98,2	0,0111 p=0,916	G=0,991 A=0,009	$Ho=0,018$ $\pm 0,009$ $He=0,018$ $\pm 0,009$	0
	GA	2,2	1,8				
	AA	0	0				
Фактор V G1691A (n=92)	GG	95,7	95,7	0,0454 p=0,831	G=0,978 A=0,022	$Ho=0$ $He=0$	0
	GA	4,3	4,3				
	AA	0	0				
Фактор VII G10976A (n=92)	GG	77,2	75,6	1,7393 p=0,187	G=0,870 A=0,130	$Ho=0,067$ $\pm 0,004$ $He=0,064$ $\pm 0,004$	+0,047
	GA	19,5	22,7				
	AA	3,3	1,7				
Фактор XIII G226A (n=92)	GG	63,0	64,7	1,0163 (p=0,313)	G=0,800 A=0,200	$Ho=0,334$ $\pm 0,086$ $He=0,320$ $\pm 0,085$	+0,044
	GA	34,8	31,5				
	AA	2,2	3,8				
Фибриноген G(-455)A (n=92)	GG	48,9	46,9	0,8059 (p=0,369)	G=0,685 A=0,315	$Ho=0,200$ $\pm 0,007$ $He=0,320$ $\pm 0,008$	-0,375
	GA	39,1	43,2				
	AA	12,0	9,9				
Интегрин альфа-2 C807T (n=92)	CC	38,1	28,4	13,9000 (p=0,000)	C=0,533 T=0,467	$Ho=0,440$ $\pm 0,009$ $He=0,496$ $\pm 0,009$	-0,113
	CT	30,4	49,8				
	TT	31,5	21,8				
Интегрин альфа-3 T1565C (n=92)	TT	66,3	64,7	0,0001 (p=0,992)	T=0,804 C=0,196	$Ho=0,667$ $\pm 0,009$ $He=0,667$ $\pm 0,009$	0
	TC	28,3	31,5				
	CC	5,4	3,8				

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6	7	8
SERPINE1 (-675)5G (n=92)	5G/5G	5,4	3,8	0,9591 (p=0,327)	5G=0,19 6 4G=0,80 4	Но=0,655 ±0,064 Не=0,487 ±0,100	+0,345
	4G/5G	28,3	31,5				
	4G/4G	66,3	64,7				

Примечание. N.O. – фактическая распространенность генотипов; N.E. – теоретическая распространенность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соотношения фактического распределения генотипов к теоретическому, исходя из уравнения Х-В; d.f. – число степеней свободы; Но±s.e. и Не±s.e. – соответственно фактическая и теоретическая гетерозиготность с ошибкой; D – относительное отклонение фактической гетерозиготности от теоретической.

Резюме

Представленные результаты наблюдения констатируют о том, что распространенность минорного аллеля А (-455) гена FGB, минорного аллеля Т (807) гена ITGA2 и минорного аллеля 4G (-675) гена PAI-1 чаще регистрировалась у детей с проявлением кровоточивости при сравнении с группой контроля ($p<0,05$).

Определено, что у мальчиков и девочек с проявлением кровоточивости минорный аллель А(-455) FGB достоверно чаще регистрировался у девочек ($p<0,05$). Кроме того, удалось выявить, что минорный аллель C1565 GPIIIa статистически значимо больше выявлялся у мальчиков с проявлением геморрагического синдрома ($p=0,003$). У девочек с проявлением кровоточивости достоверно чаще выявлялись минорные аллели Т(807) ITGA2 и 4G(-675) PAI-1 при сравнении с девочками группы контроля ($p<0,05$).

Изучение распространенности однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз, позволило установить, что редкий гомозиготный генотип 807TT гена ITGA2 и (-675) 4G/4G гена SERPINE1 значимо выше фиксировался у детей с признаками кровоточивости ($p<0,05$). При сравнении мальчиков с проявлением и без проявления кровоточивости удалось выявить, что

гомозиготный генотип (редкий аллель) (-675) 4G/4G гена PAI-1 значимо выше выявлялся в группе детей с геморрагическим синдромом ($p=0,0014$). Сравнительный анализ двух групп девочек с наличием и отсутствием геморрагического синдрома выявил, что однонуклеотидная замена в Htzg варианте гена SERPINE1 статистически больше регистрировалась у здоровых девочек ($p=0,045$), а гомозиготный генотип (редкий аллель) значимо чаще выявлялся в группе с микроциркуляторным типом кровоточивости ($p=0,0052$). Распределение встречаемости частот аллелей и генотипов у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости выявило, что имеется отклонение от уравнения Харди-Вайнберга для частоты генотипа C807T гена ITGA2-тромбоцитарного рецептора к коллагену ($\chi^2=13,900$; $p=0$): наблюдаемая частота редкого гомозиготного генотипа 807 TT гена ITGA2 (N.O.=31,5%) в 1,5 раза больше ожидаемой частоты изученного гена ITGA2 (N.E.=21,8%).

3.4 Носительство однонуклеотидных замен в генах, контролирующих фолатный обмен

В работе были изучены четыре однонуклеотидные замены в генах, контролирующих фолатный метаболизм: MTHFR: C677T; MTHFR: A1298C; MTR: A2756G; MTRR: A66G.

В таблице 18 представлено общее количество исследуемых полиморфизмов в генах фолатного обмена у детей исследуемых групп.

Таблица 18 – Общее количество исследуемых полиморфизмов генов фолатного обмена у детей исследуемых групп

Ген	Полиморфизм	Общее количество	Дети с проявлением геморрагического синдрома	Дети без проявления геморрагического синдрома
MTHFR	A1298C	144	92	52
	C677T	207	92	115
MTR	A2756G	137	92	45
MTRR	A66G	142	92	50

В ходе проведенной работы определена распространенность аллелей генов ферментов фолатного метаболизма, принимающих участие в регулировании уровня гомоцистеина (Таблица 19).

Таблица 19 – Встречаемость аллелей генов, регулирующих фолатный обмен у детей исследуемых групп

Локус	Аллели	Дети с проявлением кровоточивости n Всего (%)	Дети без проявления кровоточивости n Всего (%)	p
Метилентетрагидрофола тредуктаза (C677T)	C T	150 (81,5) 34 (18,5) n=92	171 (74,4) 59 (25,6) n= 115	0,513 0,051
Метилентетрагидрофола тредуктаза (A1298C)	A C	143 (77,7) 41 (22,3) n=92	73 (70,2) 31 (29,8) n= 52	0,562 0,118
Метионин-синтаза (A2756G)	A G	148 (80,4) 36 (19,6) n=92	73 (81,1) 17 (18,9) n= 45	1,000 1,000
Метионин-синтаза- редуктаза (A66G)	A G	112 (60,7) 72 (39,1) n=92	44 (44,0) 56 (56,0) n= 50	0,645 0,078

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

Изучение распространенности однонуклеотидных точечных замен в генах, регулирующих фолатный обмен, выявило, что статистически значимых различий среди детей сравниваемых групп не было ($p>0,05$).

Таблица 20 демонстрирует, что у мальчиков и девочек с проявлением геморрагического синдрома, мажорный аллель A66 MTRR достоверно чаще регистрировался у девочек (64,9% соответственно 52,7%, $p=0,024$), вместе с тем, редкий аллель G 66 гена MTRR определялся выше у заболевших мальчиков (47,3% соответственно 35,1%, $p=0,002$).

Таблица 20 – Распространенность аллелей генов, регулирующих фолатный обмен у детей с проявлением кровоточивости

Локус	Аллели	Мальчики с кровоточивостью n Всего (%)	Девочки с кровоточивостью n Всего (%)	p
Метилентетрагидрофолат-редуктаза (C677T)	C	94 (85,5)	56 (75,7)	0,630
	T	16 (14,5) n=55	18 (24,3) n=37	0,078
Метилентетрагидрофолат-редуктаза (A1298C)	A	88 (80,0)	55 (74,3)	0,738
	C	22 (20,0) n=55	19 (25,7) n=37	0,295
Метионин-сингтаза (A2756G)	A	85 (77,3)	63 (85,1)	0,638
	G	25 (22,7) n=55	11 (14,9) n=37	0,191
Метионин-сингтаза-редуктаза (A66G)	A	58 (52,7)	48 (64,9)	0,024
	G	52 (47,3) n=55	26 (35,1) n=37	0,002

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

Следовательно, у девочек с проявлениями кровоточивости достоверно чаще выявлялся мажорный аллель A 66 MTRR (64,9% соответственно 50,0% p=0,029), а минорный аллель G 66 MTRR в большинстве случаев был диагностирован у здоровых девочек (35,1% соответственно 50,0%, p=0,004) (Таблица 21).

Таблица 21 – Распространенность аллелей генов, регулирующих фолатный обмен у больных и здоровых девочек

Локус	Аллели	Девочки с кровоточивостью n Всего (%)	Девочки здоровые n Всего (%)	p
Метилентетрагидрофолатредуктаза (C677T)	C	56 (75,7) n=37	77 (71,3) n=54	0,858
	T	18 (24,3)	31 (28,7)	0,521
Метилентетрагидрофолатредуктаза (A1298C)	A	55 (74,3) n=37	36 (72,0) n=25	1,000
	C	19 (25,7)	14 (28,0)	0,798
Метионин-синтаза (A2756G)	A	63 (85,1) n=37	40 (76,9) n=26	0,705
	G	11 (14,9)	12 (23,1)	0,198
Метионин-синтаза-редуктаза (A66G)	A	48 (64,9) n=37	23 (50,0) n=23	0,029
	G	26 (35,1)	23 (50,0)	0,004

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

Изучение распространенности аллелей генов, регулирующих фолатный обмен, позволило констатировать (Таблица 22), что мажорный аллель A66 гена MTRR значимо выше фиксировался в группе мальчиков с наличием микроциркуляторных кровотечений (52,7% соответственно 38,9%, p=0,022).

Таблица 22 – Распространенность аллелей генов, регулирующих фолатный обмен у больных и здоровых мальчиков

Локус	Аллели	Мальчики с кровоточивостью n Всего (%)	Мальчик и здоровые n Всего (%)	p
Метилентетрагидрофолат-редуктаза (C677T)	C	94 (85,5) n=55	94 (77,1) n=61	0,581
	T	16 (14,5) n=55	28 (22,9) n=61	0,085
Метилентетрагидрофолат-редуктаза (A1298C)	A	88 (80,0) n=55	37 (68,5) n=27	0,442
	C	22 (20,0) n=55	17 (31,5) n=27	0,062
Метионин-сингтаза (A2756G)	A	85 (77,3) n=55	33 (86,8) n=19	0,698
	G	25 (22,7) n=55	5 (13,2) n=19	0,181
Метионин-сингтаза-редуктаза (A66G)	A	58 (52,7) n=55	21 (38,9) n=27	0,022
	G	52 (47,3) n=55	33 (61,1) n=27	0,156

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

Рассмотрение точечных однонуклеотидных замен в генах, регулирующих фолатный обмен у пациентов в различных группах (Таблица 23), показало, что гомозиготный вариант (редкий аллель) 66 GG MTRR у здоровых детей регистрировался достоверно чаще при сравнении с детьми с клиническим проявлением геморрагического синдрома (42,0% соответственно 19,6%, p=0,006).

Таблица 23 – Распространенность однонуклеотидных замен в генах, регулирующих фолатный обмен у больных и здоровых детей

Генотип	Больные		p
	n Всего (%)	n Всего (%)	
Метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR C677T)			
Hmzg CC			
Htzg CT	62 (67,4)	66 (57,4)	0,152
Hmzg TT	26 (28,3)	39 (33,9)	0,452
	4 (4,3)	10 (8,7)	0,272
	n=92	n=115	
Метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR A1298C)			
Hmzg AA	54 (58,7)	24 (46,1)	0,166
Htzg AC	35 (38,0)	25 (48,1)	0,292
Hmzg CC	3 (3,3)	3 (5,8)	0,668
	n=92	n=52	
Метионин-сингтаза (MTR A2756G)			
Hmzg AA	61 (66,3)	30 (66,7)	1,000
Htzg AG	26 (28,3)	13 (28,9)	1,000
Hmzg GG	5 (5,4)	2 (4,4)	1,000
	n=92	n=45	
Метионин-сингтаза-редуктаза (MTRR A66G)			
Hmzg AA	38 (41,3)	15 (30,0)	0,207
Htzg AG	36 (39,1)	14 (28,0)	0,202
Hmzg GG	18 (19,6)	21 (42,0)	0,006
	n=92	n=50	

Статистика: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Анализируя данные таблицы 24, мы видим, что у мальчиков и девочек с проявлениями кровоточивости половых различий в распределении SNP-замен в генах, регулирующих фолатный обмен, обнаружено не было ($p>0,05$).

Таблица 24 – Распространенность однонуклеотидных замен в генах, регулирующих фолатный обмен у детей с кровоточивостью с учетом пола

Генотип	Мальчики с кровоточивостью n Всего (%)	Девочки с кровоточивостью n Всего (%)	p
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR C677T)			
Hmzg CC	41 (74,6) n=55	21 (56,8) n=37	0,112
Htzg CT	12 (21,8)	14 (37,8)	0,105
Hmzg TT	2 (3,6)	2 (5,4)	1,000
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR A1298C)			
Hmzg AA	33 (60,0) n=55	21 (56,8) n=37	0,830
Htzg AC	22 (40,0)	13 (35,1)	0,668
Hmzg CC	0	3 (8,1)	0,062
Метионин-синтаза (MTR A2756G)			
Hmzg AA	33 (60,0) n=55	28 (75,7) n=37	0,177
Htzg AG	19 (34,5)	7 (18,9)	0,156
Hmzg GG	3 (5,5)	2 (5,4)	1,000
Метионин-синтаза-редуктаза (MTRR A66G)			
Hmzg AA	19 (34,5) n=55	19 (51,4) n=37	0,133
Htzg AG	20 (36,4)	10 (27,0)	0,375
Hmzg GG	16 (29,1)	8 (21,6)	0,476

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

При сравнении двух групп мальчиков с наличием и отсутствием патологии значимых различий ($p>0,05$) в распределении однонуклеотидных замен в генах, контролирующих фолатный обмен обнаружено не было (Таблица 25).

Таблица 25 – Распространенность однонуклеотидных замен в генах, регулирующих фолатный обмен у больных и здоровых мальчиков

Генотип	Мальчики с кровоточивостью n Всего (%)	Мальчики без кровоточивости n Всего (%)	p
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR C677T)			
Hmzg CC	41 (74,6)	37 (60,6)	0,119
Htzg CT	12 (21,8)	20 (32,8)	0,216
Hmzg TT	2 (3,6) n=55	4 (6,6) n=61	0,682
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR A1298C)			
Hmzg AA	33 (60,0)	12 (44,5)	0,239
Htzg AC	22 (40,0)	13 (48,1)	0,635
Hmzg CC	0 n=55	2 (7,4) n=27	0,106
Метионин-синтаза (MTR A2756G)			
Hmzg AA	33 (60,0)	15 (78,9)	0,170
Htzg AG	19 (34,5)	3 (15,8)	0,154
Hmzg GG	3 (5,5) n=55	1 (5,3) n=19	1,000
Метионин-синтаза-редуктаза (MTRR A66G)			
Hmzg AA	19 (34,5)	7 (25,9)	0,463
Htzg AG	20 (36,4)	7 (25,9)	0,455
Hmzg GG	16 (29,1) n=55	13 (48,2) n=27	0,139

Статистика: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Таким образом, существенно значимых различий в распространенности однонуклеотидных замен в генах, регулирующих фолатный метаболизм у девочек исследуемых групп, зафиксировано не было ($p>0,05$) (Таблица 26).

Таблица 26 – Распространенность SNP-замен в генах, регулирующих фолатный обмен у больных и здоровых девочек

Генотип	Девочки с кровоточивостью n Всего (%)	Девочки без кровоточивости n Всего (%)	p
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR C677T)			
Hmzg CC	21 (56,8) 14 (37,8) Htzg TT n=37	29 (53,7) 19 (35,2) 6 (11,1) n=54	0,832 0,827 0,465
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR A1298C)			
Hmzg AA Htzg AC Hmzg CC	21 (56,8) 13 (35,1) 3 (8,1) n=37	12 (48,0) 12 (48,0) 1 (4,0) n=25	0,606 0,429 0,642
Метионин-синтаза (MTR A2756G)			
Hmzg AA Htzg AG Hmzg GG	28 (75,7) 7 (18,9) 2 (5,4) n=37	15 (57,7) 10 (38,5) 1 (3,8) n=26	0,172 0,148 1,000
Метионин-синтаза-редуктаза (MTRR A66G)			
Hmzg AA Htzg AG Hmzg GG	19 (51,4) 10 (27,0) 8 (21,6) n=37	8 (34,8) 7 (30,4) 8 (34,8) n=23	0,287 1,000 0,369

Статистика: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Результаты расчета уравнения Харди-Вайнберга обнаружили, что распространенность однонуклеотидных замен в аллелях и генах, регулирующих фолатный обмен у детей основной и контрольной групп, не имеют отклонения от закона (Таблица 27). Определено, что фактические частоты генотипов совпадали с теоретическими частотами.

Таблица 27 – Расчет аллелей и генотипов на соответствие каноническому уравнению в генах, контролирующих фолатный обмен

Локус	Генотип	Факт. %	Теор. %	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	Ho±s.e. He±s.e.	D
SNP 677 C>T (n=92)	CC	67,4	66,5	0,3532 p=0,552 3	C=0,815 T=0,185	Ho=0,674±0,04 9 He=0,665±0,04 9	+0,01 4
	CT	28,3	30,1				
	TT	4,3	3,4				
SNP 1298 A>C (n=92)	AA	58,7	60,4	0,8910 p=0,345 2	A=0,777 C=0,223	Ho=0,587±0,05 1 He=0,604±0,05 1	-0,028
	AC	38,0	34,6				
	CC	3,3	5,0				
SNP 2756 A>G (n=92)	AA	66,3	64,7	0,9591 p=0,327 4	A=0,804 G=0,196	Ho=0,663±0,04 9 He=0,647±0,05 0	+0,02 5
	AG	28,3	31,5				
	GG	5,4	3,8				
SNP 66A>G (n=92)	AA	41,3	37,1	2,9337 p=0,086 8	A=0,609 G=0,391	Ho=0,413±0,05 1 He=0,371±0,05 0	+0,11 3
	AG	39,1	47,6				
	GG	19,6	15,3				

Примечание. N.O. – фактическая встречаемость генотипов; N.E. – теоретическая встречаемость генотипов; критерий χ^2 – оценка соотношения уравнению Х-В; число степеней свободы; Ho±S.E. и He±S.E. – соответственно фактическая и теоретическая ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D – относительное отклонение фактической гетерозиготности от теоретической.

Резюме

Изучение распространенности однонуклеотидных замен в аллелях и генах, регулирующих фолатный метаболизм у пациентов с учетом половых особенностей, показал, что мажорный аллель A66 MTRR достоверно чаще

регистрировался у девочек ($p<0,05$), а минорный аллель G 66 MTRR у мальчиков. Сравнение двух групп девочек с проявлением и отсутствием геморрагического синдрома показало, что мажорный аллель A66 MTRR достоверно чаще регистрировался у девочек исследуемой группы ($p=0,029$), в то же время минорный аллель G 66 MTRR значимо выше фиксировался в группе контроля ($p=0,004$). Определено, что в группе мальчиков с наличием кровоточивости мажорный аллель A66 MTRR регистрировался достоверно чаще при сравнении со здоровыми мальчиками ($p=0,022$). Выявлено, что в группе здоровых детей гомозиготный генотип 66 GG MTRR выявлялся достоверно чаще, чем в группе детей с проявлением кровоточивости.

3.5 Комбинации протромботических полиморфных генетических вариантов

Стоит обратить особое внимание на тот факт, что совокупность ген-генных ассоциаций полиморфизмов генов, регулирующих систему гемостаза и фолатный метаболизм, имеют выраженную клиническую значимость в реализации сосудистой патологии. Так, таблица 28 демонстрирует комбинации и встречаемость генетических полиморфизмов тромбофилии и фолатного цикла в исследуемых группах детей.

Таблица 28 – Количество SNP в изучаемых группах

Количество SNP в группах	Дети основной группы n=92 всего (%)	Дети контрольной группы n=157 всего (%)	p
1	2	3	4
Одна	0	1 (0,7)	1,000
Две	0	1 (0,7)	1,000
Три	7 (7,6)	14 (8,9)	0,816
Четыре	12 (13)	27 (17,1)	0,470

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4
Пять	26 (28,3)	44 (28)	1,000
Шесть	25 (27,2)	44 (28)	1,00
Семь	19 (20,7)	16 (10,2)	0,024
Восемь	3 (3,0)	9 (5,7)	0,547
Девять	0	1 (0,7)	1,00.

Статистика: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Так, в изучаемых группах пациентов количество однонуклеотидных замен регистрировалось с одинаковой частотой ($p>0,05$), однако ген-генные ассоциации из 7 полиморфизмов существенно чаще встречались в группе детей с проявлением кровоточивости ($p=0,024$).

Некоторые авторы указывают на то, что у детей с тромбоэмбологическими нарушениями в 10–62% имеются врожденные тромбофилические состояния [107]. Исходя из этого, было интересно посмотреть комбинации каких полиморфизмов тромбофилии и ферментов фолатного цикла имеются у детей с проявлением кровоточивости уже со свершившимися тромботическими событиями.

Таблица 29 – Ген-генные сочетания у детей с кровоточивостью со свершившимися тромботическими событиями

№ п/п	Маркеры тромбофилии
1	2
Пациент 1	FXIII 226 GA+FGB (-455) GA+ITGA2 807 CT+PAI-1 (-675) 4G4G+MTHFR 1298 AC+MTRR 66 GG
Пациент 2	FGB (-455) AA+ ITGA2 807 CT+ PAI-1 (-675) 5G4G+MTR 2756 GG
Пациент 3	FXIII 226 AA+ FGB (-455) GA+GPPIA 1565 TC+ MTR 2756 GG+ MTRR 66 AG

Продолжение таблицы 29

1	2
Пациент 4	FGB (-455) GA+ITGA2 807 CT+PAI-1 (-675) 4G4G+MTRR 66 AG
Пациент 5	ITGA2 807 CT+ PAI-1 (-675) 4G4G+ MTHFR 1298 AC+MTR 2756 AG+ MTRR 66 AG
Пациент 6	FXIII 226 GA+ FGB (-455) GA+ PAI-1 (-675) 4G4G+ MTRR 66 GG

Анализ таблицы показал, что у детей с реализовавшимися сосудистыми тромбозами наиболее часто диагностировались мутации в следующих полиморфизмах: FXIII:G>A, PAI-1:(-675) 5G>4G, MTRR:66 A>G, FGB:455G>A+ MTHFR: 1298 A>C, ITGA2:807 C>T, MTR:2756 A>G.

Выявлено, что ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) замедляет лизис тромба, вызванный активированным плазминогеном. Дефицит PAI-1 характеризуется частыми и продолжительными эпизодами кровотечения. В настоящее время считается, что дефицит PAI-1 встречается чаще, чем сообщалось первоначально, и, как известно, это вызывается мутациями в гене PAI-1, которые продуцируют дисфункциональный белок PAI-1 или замедляют секрецию PAI-1 в кровоток. Дефицит PAI-1 характеризуется гиперфибринолизом, который приводит к частым эпизодам кровотечения [190].

Учитывая вышеизложенное, важным компонентом явилось изучение генотипов PAI-1:(-675) 5G>4G в комбинации с гетерозиготными и гомозиготными компаундами генов F7: 10976G>A и F13: 103 G>T, учитывая их протективные функции при нормальном гомозиготном носительстве и увеличении риска возникновения тромбозов при гетерозиготном и редком гомозиготном варианте [147].

Установлено, что в исследуемой группе детей гомозиготный генотип (редкий аллель) гена PAI-1:(-675) 5G>4G в ассоциации с гетерозиготным и редким гомозиготным генотипом генов F7:10976G>A и F13:103G>T фиксировались с большей частотой ($p<0,05$) в следующих компаундах: PAI-1: (-675) 4G/4G + F7 10976 G/G; PAI-1:(-675) 4G/4G + F710976 G/A; PAI-1:(-675) 4G/4G + F13103 G/G; PAI-1:(-675) 4G/4G + F13103 G/T; PAI-1:(-675) 4G/4G + F7

10976 G/G + F13 103G/G (Таблица 30). По другим сочетаниям достоверных различий не было ($p>0,05$).

Таблица 30 – Частота комбинаций генотипов плазменного звена системы гемостаза и фибринолитического звена в исследуемых группах

Гены	Генотип	Дети с проявлением кровоточивости n=92 всего (%)	Здоровые дети n=157 всего (%)	p
PAI-1 4G(-675)5G+ FVII G10976A	4G/4G+G/G	50 (54,3)	40 (25,5)	<0,001
PAI-1 4G(-675)5G+ FVII G10976A	4G/4G+G/A	15 (16,3)	6 (3,8)	<0,001
PAI-1 4G(-675)5G + FVII G10976A	4G/4G+A/A	1 (1,1)	0	0,369
PAI-1 4G(-675)5G + FXIII G226A	4G/4G+G/G	37 (40,2)	26 (16,6)	<0,001
PAI-1 4G(-675)5G + FXIII G226A	4G/4G+G/T	38 (41,3)	15 (9,6)	<0,001
PAI-1 4G(-675)5G + FXIII G226A	4G/4G+T/T	2 (2,2)	5 (3,2)	1,000
PAI-1 4G(-675)5G + FVII G10976A + FXIII G226A	4G/4G+G/G+G/G	30 (32,6)	24 (15,3)	0,002
PAI-1 4G(-675)5G + FVII G10976A + FXIII G226A	4G/4G+G/A+G/T	7 (7,6)	4 (2,5)	0,105
PAI-1 4G(-675)5G + FVII G10976A + FXIII G226A	4G/4G+A/A+G/T	1 (1,1)	0	0,369
PAI-1 4G(-675)5G+ FVII G10976A + FXIII G226A	4G/4G+G/A+T/T	0	0	-
PAI-1 4G(-675)5G + FVII G10976A + FXIII G226A	4G/4G+A/A+T/T	0	0	-

Примечание: в скобках –%; p – точный критерий Фишера (ТКФ).

При интерпретации результатов встречаемости гетерозиготного генотипа 5G/4G гена PAI-1 с гетерозиготными и редкими гомозиготными генотипами F7 и F13 факторов (Таблица 31) было установлено, что компаунд гетерозиготного генотипа 5G/4G гена PAI-1 и частого гомозиготного генотипа G/G гена F7 значимо выше встречались у здоровых детей ($p=0,002$), по другим сочетаниям исследуемых ген-генных ассоциаций генотипов существенных различий не обнаружено ($p>0,05$).

Таблица 31 – Распределение ген-генных ассоциаций генотипов в исследуемых группах детей

Гены	Генотип	Дети с проявлением кровоточивости n=92 всего (%)	Здоровые дети n=157 всего (%)	p
1	2	3	4	5
PAI-1 4G(-675)5G + FVII G10976A	5G/4G+G/G	17 (18,5)	58 (36,9)	0,002
PAI-1 4G(-675)5G + FVII G10976A	5G/4G+G/A	10 (10,9)	17 (10,8)	1,000
PAI-1 4G(-675)5G + FVII G10976A	5G/4G+A/A	1 (1,1)	3 (1,9)	1,000
PAI-1 4G(-675)5G + FXIII G226A	5G/4G+G/G	16 (17,4)	35 (22,3)	0,417
PAI-1 4G(-675)5G + FXIII G226A	5G/4G+G/T	15(16,3)	37 (23,6)	0,198
PAI-1 4G(-675)5G + FXIII G226A	5G/4G+T/T	0	6 (3,8)	0,087
PAI-1 4G(-675)5G + FVII G10976A+ FXIII G226A	5G/4G+G/G+G/G	12 (13)	27 (17,2)	0,470
PAI-1 4G(-675)5G + FVII G10976A + FXIII G226A	5G/4G+G/A+G/T	4 (4,3)	10 (6,4)	0,581

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4	5
PAI-1 4G(-675)5G + FVII G10976A + FXIII G226A	5G/4G+A/A+G/T	0	2 (1,3)	0,532
PAI-1 4G(-675)5G + FVII G10976A + FXIII G226A	5G/4G+G/A+T/T	0	0	-
PAI-1 4G(-675)5G+ FVII G10976A+ FXIII G226A	5G/4G+A/A+T/T	0	0	-

Примечание: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Рассмотрение компаундов однонуклеотидных замен в генах, контролирующих гемостаз, выявило наиболее часто встречающиеся ген-генные ассоциации гетерозиготных и редких гомозиготных генотипов PAI-1 (-675) Htzg: 5G/4G, Hmzg: 4G/4G, ITGA2 807 Htzg: C/T, Hmzg: T/T; ITGB3 1565 Htzg: T/C, Hmzg: C/C (Таблица 32).

Таблица 32 – Ген-генные ассоциации генотипов генов тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза у детей

Локус	Генотип	Дети с проявлением кровоточивости n=92 всего (%)	Здоровые дети n=157 всего (%)	p
1	2	3	4	5
PAI-1 4G(-675)5G + ITGA2 C807T	5G/4G+C/T	3 (3,3)	39 (24,8)	<0,001
PAI-1 4G(-675)5G + ITGA2 C807T	5G/4G+T/T	16 (17,4)	9 (5,7)	0,004
PAI-1 4G(-675)5G + ITGA2 C807T	4G/4G+C/T	23 (25)	23(40,4)	0,061
PAI-1 4G(-675)5G + ITGA2 C807T	4G/4G+T/T	13 (14,1)	9 (5,7)	0,035
PAI-1 4G(-675)5G + ITGA2 C807T	5G/4G+T/C	8 (8,7)	26 (16,6)	0,088
PAI-1 4G(-675)5G + ITGA2 C807T	5G/4G+C/C	3 (3,3)	0	0,049

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4	5
PAI-1 4G(-675)5G + ITGA2 C807T	4G/4G+C/T	16 (17,4)	11 (7)	0,018
PAI-1 4G(-675)5G + ITGA2 C807T	4G/4G+C/C	1 (1,1)	0	0,360

Примечание: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Внутри группы детей с проявлением кровоточивости частота встречаемости сочетаний генотипов:

PAI-1: Htzg 5G/4G + ITGA2: Hmzg T/T;

PAI-1: Hmzg 4G/4G + ITGA2: Htzg C/T;

PAI-1: Hmzg 4G/4G + ITGA2: Hmzg T/T;

PAI-1: Htzg 5G/4G + ITGB3: Hmzg C/C;

PAI-1: Hmzg 4G/4G + ITGB3: Htzg T/C – была значимо больше, чем в группе контроля ($p<0,05$), однако комбинация гетерозиготных генотипов PAI-1: Htzg 5G/4G+ ITGA2 Htzg C/T в контрольной группе была выявлена у 24,8% детей, что при сравнении в исследуемой группе было статистически больше ($p<0,05$).

Нарушения свертываемости крови, включая дефицит или дефектное строение молекул FII, FVII, FV, FXII факторов, комбинации FV, FVIII, FXI, FXIII и витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, представляют собой гетерогенную группу геморрагических нарушений с переменной склонностью к кровотечениям [192].

При исследовании распространенности сочетаний плазменного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза (Таблица 33) было установлено, что в группе детей с клиническим проявлением геморрагического синдрома комбинация полиморфизмов FGB: Htzg G/A+ ITGB3: Hmzg C/C выявлялась достоверно чаще ($p<0,001$), по другим сочетаниям достоверных различий не наблюдалось ($p>0,05$).

Таблица 33 – Распространенность комбинированных однонуклеотидных генетических вариантов, принадлежащих разным генам, контролирующих гемостаз в группах пациентов

SNP замены	Компаунды	Основная группа n=92 всего (%)	Контрольная группа n=157 всего (%)	p
FGB G(-455)A+ GPIIIa T1565C	G/A+T/C	9 (9,8)	18 (11,5)	=0,830
FGB G(-455)A+ GPIIIa T1565C	G/A+C/C	7 (7,6)	0	<0,001
FGB G(-455)A+ GPIIIa T1565C	A/A+T/C	4 (4,3)	3 (1,9)	=0,420
FGB G(-455)A+ GPIIIa T1565C	A/A+C/C	1 (1,1)	0	=0,360

Примечание: в скобках –%; p – точный критерий Фишера (TKФ).

У лиц, гомозиготных по мутации MTHFR C677T, отмечается повышение уровня гомоцистеина. В то же время изменения в последовательности ДНК клеток могут быть следствием мутации в гене MTHFR и могут влиять на функцию белков, регулирующих баланс между протромботическими и антитромботическими факторами в свертывающем каскаде. Это приводит к нерегулируемому процессу свертывания и избыточному тромбообразованию с последующей активацией фибринолиза. Это может стать одной из причин развития маточного кровотечения у девочек пубертатного возраста [154].

Сочетание аллеля Т 677 с другими факторами риска ассоциируется с вероятностью повышения риска развития эндотелиальной дисфункции и избыточного тромбообразования с последующей активацией фибринолиза и возникновением кровотечения [24].

На основании вышеизложенного был проведен анализ встречаемости сочетаний гетерозиготных и редких гомозиготных генотипов PAI-1: Htzg 5G/4G, Hmzg 4G/4G и MTHFR: Htzg C/T, Hmzg T/T (Таблица 34).

Таблица 34 – Частота встречаемости комбинаций генотипов фибринолитического звена системы гемостаза и генотипов фолатного цикла в исследуемых группах

SNP генотипы	SNP замены	Дети основной группы n=92 всего (%)	Дети контрольной группы n=157 всего (%)	p
PAI-1:4G(-675)5G + MTHFR C677T	5G/4G+C/T	19 (20,7)	33 (21)	1,000
PAI-1:4G(-675)5G + MTHFR C677T	5G/4G+T/T	2 (2,2)	4 (2,5)	1,000
PAI-1:4G(-675)5G + MTHFR C677T	4G/4G +C/T	26 (28,3)	19 (12,1)	0,001
PAI-1: 4G(-675)5G + MTHFR C677T	4G/4G +T/T	4 (4,3)	2 (1,3)	0,197

Примечание: в скобках –%; p – точный критерий Фишера (ТКФ).

В группе детей с проявлением геморрагического синдрома частота встречаемости минорного варианта Hmzg 4G/4G гена PAI-1 в компаунде с Htzg генотипом 677 C/T гена MTHFR регистрировалась существенно выше ($p=0,001$), по другим сочетаниям достоверных различий обнаружено не было ($p>0,05$).

Анализ встречаемости ген-генных ассоциаций ферментов фолатного метаболизма (Таблица 35) показал, что в исследуемой группе детей достоверно чаще встречались комбинации:

MTHFR: 677 Htzg + MTHFR:1298 Htzg;

MTHFR: 677 Htzg + MTR: 2756 Htzg;

MTHFR: 677 Hmzg + MTRR: Hmzg G/G при сравнении с группой контроля ($p<0,05$).

Таблица 35 – Встречаемость ген-генных ассоциаций фолатного цикла в исследуемых группах

Гены	Генотип	Дети с проявлением кровоточивости n=92 всего (%)	Здоровые дети n=157 всего (%)	p
1	2	3	4	5
MTHFR:677 C>T+ MTHFR1298 A>C	T/T+A/C	0	0	-
MTHFR:677 C>T+ MTHFR1298 A>C	T/T+C/C	0	0	-
MTHFR:677 C>T+ MTHFR:1298 A>C	C/T+A/C	31 (33,7%)	28 (17,8%)	0,005
MTHFR:677 C>T+ MTR:2756 A>G	C/T+C/C	0	0	-
MTHFR:677 C>T+ MTR:2756 A>G	C/T+A/G	25 (27,2%)	23 (14,6%)	0,019
MTHFR:677 C>T+ MTR:2756 A>G	C/T+G/G	6 (6,5%)	4 (2,5%)	0,179
MTHFR:677 C>T+ MTR:2756 A>G	T/T+A/G	3 (3,3%)	3 (1,9%)	0,672
MTHFR:677 C>T+ MTR:2756 A>G	T/T+G/G	2 (2,2%)	1 (0,6%)	0,556
MTHFR:677 C>T+ MTRR:66 A>G	C/T+A/G	32 (34,8%)	37 (23,6%)	0,077
MTHFR:677 C>T+ MTRR:66 A>G	C/T+G/G	20 (21,7%)	21 (13,4%)	0,110
MTHFR:677 C>T+ MTRR:66 A>G	T/T+A/G	5 (5,4%)	4 (2,5%)	0,296
MTHFR:677 C>T+ MTRR:66 A>G	T/T+G/G	5 (5,4%)	1 (0,6%)	0,027
MTHFR:677 C>T+ MTHFR:1298 A>C+ MTR:2756 A>G+ MTRR:66 A>G	C/T+ A/C+ A/G+ A/G	5 (5,4%)	4 (2,5%)	0,296
MTHFR:677 C>T+ MTR:2756 A>G+ MTRR:66 A>G	T/T+ A/G+ A/G	2 (2,2%)	3 (1,9%)	1,000

Продолжение таблицы 35

1	2	3	4	5
MTHFR:677 C>T+ MTR:2756 A>G+ MTTR:66 A>G	T/T+ G/G+ A/G	1 (1,1%)	0	0,370
MTHFR:677 C>T+ MTR:2756 A>G+ MTTR:66 A>G	T/T+ G/G+ G/G	1 (%)	0	0,370

Примечание: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Резюме

При проведении данного исследования выявлено, что в большинстве случаев у детей обеих групп достоверных различий по количеству сочетаний генетических полиморфизмов системы гемостаза и фолатного цикла выявлено не было ($p>0,05$), однако значимо чаще встречалась в группе детей с проявлением кровоточивости ($p=0,024$) комбинация из 7 компаундов. У детей с проявлением кровоточивости в большинстве случаев встречается сочетание гомозиготного генотипа PAI-1 с гетерозиготными и редкими гомозиготными полиморфизмами генов F7 и F13 ($p<0,05$). Достоверных различий во встречаемости комбинаций гетерозиготного полиморфизма 5G/4G гена PAI-1 с полиморфизмами F7 и F13 факторов при сравнении двух исследуемых групп выявлено не было за исключением PAI 1 5G/4G и редкого гомозиготного полиморфизма F7 10976 G/G ($p<0,05$). Носительство гена PAI-1-675 5G/4G в сочетании с компаундами тромбоцитарного звена системы гемостаза чаще регистрируется в основной группе детей. Внутри исследуемой группы детей комбинация полиморфизмов F1:FGB -455 G/A+ ITGB31565 C/C выявлялась достоверно чаще ($p<0,001$). Сочетания двух генетических компаундов: MTHFR: 677 Htzg + PAI-1(-675): Hmzg 4G/4G в группе детей с проявлением кровоточивости встречается у 28,3% против 21,1%. Ген-генные ассоциации ферментов фолатного метаболизма чаще регистрировались в исследуемой группе детей.

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЕМ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ НОСИТЕЛЬСТВА ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ЗАМЕН В ГЕНАХ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ФОЛАТНЫЙ ОБМЕН И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА

Работая над данным исследованием, нами анализировались параметры качества жизни (КЖ) у детей основной и контрольной групп. При оценке показателей качества жизни использовалась русская версия опросника PedsQL – 4.0 возрастной категории от 13–18 лет (самооценка). В анкетировании участвовали 30 детей с проявлением геморрагического синдрома и 67 детей группы сравнения.

4.1 Показатели качества жизни детей с наличием и отсутствием кровоточивости

При проведении анализа таблицы 36 удалось установить, что самые высокие показатели качества жизни были получены у детей без проявления кровоточивости по шкалам социального функционирования (89,0; 95% – доверительный интервал (ДИ) (от 86,0 до 92,0) и физического функционирования (85,4; 95% – ДИ от 82,4 до 88,3). Минимальные значения были зафиксированы по шкалам эмоционального (77,5; 95% – ДИ от 72,9 до 81,9) и школьного (74,0; 95% – ДИ от 70,4-77,6) функционирования. Разница различий между максимальным и минимальным значением составила 15 баллов, что достоверно ниже при сравнении с показателем социального функционирования ($p<0,05$).

Таблица 36 – Показатели качества жизни у детей исследуемых групп

Контингент	Параметры качества жизни					
	ФФ	ЭФ	СФ	ШФ	ПСЗ	ОБ
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$; 95% ДИ				
Основная группа (n=30)	78,2±16,2 (71,8-84,7)	65,7±19,4 (58,3-73,1)	75,7±24,7 (66,3-85,1)	65,5±17,3 (58,8-72,2)	68,2±19,5 (60,9-75,6)	70,1±17,7 (63,4-76,9)
Контрольная группа (n=67)	85,4±11,9 (82,4 88,3)	77,5±18,5 (72,9-81,9)	89,0±12,3 (86,0-92,0)	74,0±14,9 (70,4-77,6)	80,2±12,2 (77,2-83,1)	81,5±11,4 (78,7-84,3)
p	=0,049	=0,004	= 0,016	= 0,021	=0,003	=0,004

Примечание: p – U-критерий, M – среднее, σ – отклонение стандартное; ДИ (доверительный интервал) – 95%.

Сравнение показателей уровня качества жизни между группами демонстрирует рисунок 1.

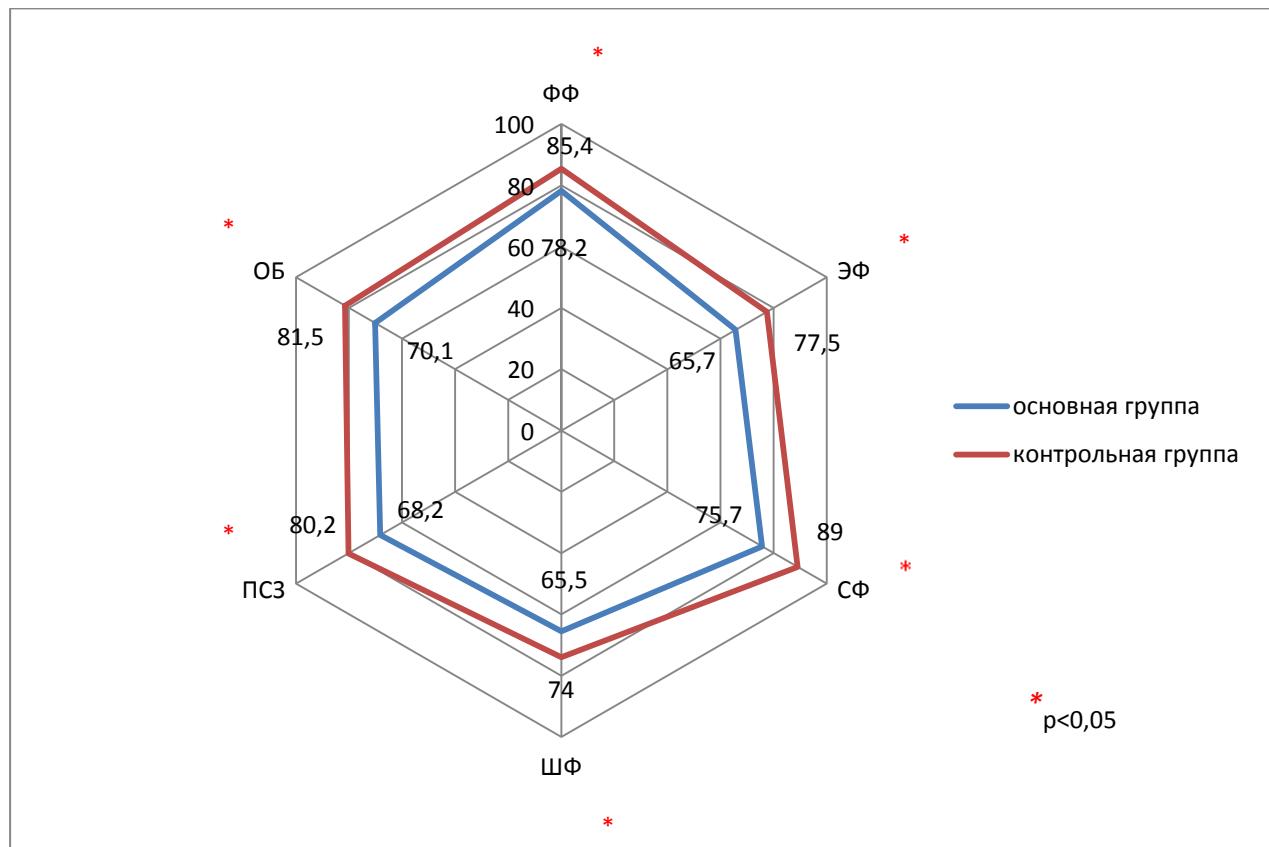


Рисунок 1 – Уровень качества жизни у детей исследуемых групп

Качество жизни у детей контрольной группы достоверно выше, чем у детей исследуемой группы по всем показателям ($p<0,05$). Максимальная разница баллов при сравнении была выявлена по шкале социального функционирования (13,3 балла), далее психосоциального здоровья (12,0 баллов) и эмоционального функционирования (11,8 балла). Результаты исследования показывают, что качество жизни детей значимо выше при отсутствии геморрагических проявлений по всем исследуемым параметрам качества жизни.

Важное значение имело изучение уровня качества жизни по всем заданным показателям, предусмотренным опросником в основной и контрольной группе детей. Результаты представлены в таблицах (37-42).

Таблица 37 – Шкала физического функционирования у детей основной и контрольной групп

Контингент	Уровень качества жизни (баллы)			
	100-91	90-81	80-71	70 и менее
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Исследуемая группа (n=30)	5 (16,7)	12 (40)	4 (13,3)	9 (30)
Контрольная группа (n=67)	23 (34,3)	26 (38,8)	13 (19,4)	5 (7,5)
p	=0,092	=1,000	=0,571	=0,009

Примечание: в скобках –%; р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Изучение сопоставления уровня физического функционирования у детей сравниваемых групп позволили установить, что в группе детей с наличием кровоточивости количество детей с низкими баллами (менее 70) было достоверно больше, чем в контрольной группе ($p=0,009$), при сравнении групп с более высокими показателями достоверных различий получено не было ($p>0,05$).

Анализ показателей шкал эмоционального функционирования (Таблица 38) показал, что в контрольной группе количество детей с высокими баллами (от 100 до 81) было больше, чем в исследуемой, но при этом статистической разницы выявлено не было ($p>0,05$), однако количество детей с баллами 70 и менее было достоверно больше среди детей с проявлениями кровоточивости ($p=0,047$).

Таблица 38 – Шкала эмоционального функционирования у детей основной и контрольной групп

Контингент	Уровень качества жизни (баллы)			
	100-91	90-81	80-71	70 и менее
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Исследуемая группа (n=30)	3 (10)	3 (10)	6 (20)	18 (60)
Контрольная группа (n=67)	16 (23,9)	16 (23,9)	10 (14,9)	25 (37,3)
p	=0,166	=0,166	=0,561	=0,047

Примечание: в скобках –%; p – точный критерий Фишера (ТКФ).

Таблица 39 – Шкала социального функционирования у детей основной и контрольной групп

Контингент	Уровень качества жизни (баллы)			
	100-91	90-81	80-71	70 и менее
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Исследуемая группа (n=30)	10 (33,3)	4 (13,3)	3 (10)	13 (43,4)
Контрольная группа (n=67)	34 (50,7)	17 (25,4)	10 (14,9)	6 (9,0)
p	=0,127	=0,285	=0,748	<0,001

Примечание: в скобках –%; p – точный критерий Фишера (ТКФ).

При интерпретации показателей социального функционирования (Таблица 39) было установлено, что статистически более низкие баллы определяются в исследуемой группе (43,4%, $p<0,001$), чем в контрольной.

Таблица 40 – Шкала школьного функционирования у детей основной и контрольной групп

Контингент	Уровень качества жизни (баллы)			
	100-91	90-81	80-71	70 и менее
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Исследуемая группа (n=30)	2 (6,7)	4 (13,3)	3 (10)	21 (70)
Контрольная группа (n=67)	8 (11,4)	10 (14,9)	18 (26,9)	31 (46,3)
p	=0,719	=1,000	=0,068	=0,028

Примечание: в скобках –%; p – точный критерий Фишера (ТКФ).

По данным таблицы 40, было установлено, что количество здоровых детей с высокими баллами по шкале школьного функционирования было больше, чем в исследуемой группе, но при этом статистических различий обнаружено не было ($p>0,05$). Количество детей с баллами 70 и менее было достоверно больше среди детей с проявлением геморрагического синдрома ($p=0,028$).

Таблица 41 – Шкала психосоциального здоровья у детей основной и контрольной групп

Контингент	Уровень качества жизни (баллы)			
	100-91	90-81	80-71	70 и менее
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	2	3	4	5

Продолжение таблицы 41

1	2	3	4	5
Исследуемая группа (n=30)	1 (3,3)	10 (33,3)	3 (10)	16 (53,4)
Контрольная группа (n=67)	14 (20,9)	18 (26,9)	23 (34,3)	12 (17,9)
p	=0,032	=0,628	=0,013	<0,001

Примечание: в скобках –%; p – точный критерий Фишера (ТКФ).

При анализе показателей психосоциального здоровья (Таблица 42) удалось установить, что у детей исследуемой группы этот компонент был статистически более низким (53,4%, p<0,001), чем в контрольной.

Таблица 42 – Шкала общего балла у детей основной и контрольной групп

Контингент	Уровень качества жизни (баллы)			
	100-91	90-81	80-71	70 и менее
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Исследуемая группа (n=30)	2 (6,7)	9 (30)	3 (10)	16 (53,3)
Контрольная группа (n=67)	16 (23,9)	19 (28,4)	24 (35,8)	8 (11,9)
p	=0,050	=1,000	=0,013	<0,001

Примечание: в скобках %; p – точный критерий Фишера (ТКФ).

Интерпретация суммы всех баллов показателей качества жизни (Таблица 42) позволяет определить, что в основной группе численность детей с низкими баллами составила 53,3%, (p<0,001), напротив в контрольной группе контингент детей с высоким уровнем общего балла был достоверно выше 23,9%, (p=0,050).

Резюме

Таким образом, было установлено, что шкалы качества жизни детей с клиническим проявлением геморрагического синдрома ниже, чем у здоровых детей ($p<0,05$). Было отмечено, что у детей контрольной группы определяется значимая разница в баллах по показателям социального функционирования (СФ) (13,3), психосоциального здоровья (ПСЗ) (12), эмоционального функционирования (ЭФ) (11,8), чем в исследуемой группе. Кроме того, была зафиксирована существенно значимая величина низких баллов по шкалам физического функционирования (30,0% против 7,5%, $p=0,009$), эмоционального функционирования (60,0% против 37,3%, $p=0,047$), социального функционирования (43,4% против 9,0%, $p<0,001$), школьного функционирования (70% против 46,3%, $p=0,028$), психосоциального здоровья (53,4% против 17,9%, $p<0,001$) и общего балла (53,3% против 11,9%, $p<0,001$) было выявлено у детей с проявлениями кровоточивости, в то время как более высокие баллы по одноименным шкалам чаще определялись среди здоровых детей, но достоверных различий не имели ($p>0,05$).

4.2 Исследования уровня качества жизни у детей с проявлением геморрагического синдрома с учетом уровня гомоцистеина в сыворотке крови

По данным литературы, нарушение в работе фолатного цикла приводят к повышению концентрации гомоцистеина в плазме крови [100]. Ряд авторов говорит о его выраженном нейротоксическом действии и о повреждении эндотелия сосудов [111].

При проведении исследования за нормальные показатели гомоцистеина в сыворотке крови принимались значения до 7 мкмоль/л [20]. Было установлено, что в группе детей с наличием геморрагического синдрома средние показатели ГЦ в сыворотке крови были равны 10,620 мкмоль/л. Все дети были разделены на

две группы: первая группа – с повышенным уровнем гомоцистеина (более 7 мкмоль/л) в количестве 18 человек, и вторая группа – с уровнем до 7 мкмоль/л, в которую вошли 12 обследованных. Большую заинтересованность вызывало сравнение показателей качества жизни при разных показателях гомоцистеина в плазме крови. На рисунке 2 наглядно продемонстрировано сравнение шкал качества жизни в зависимости от уровня гомоцистеина

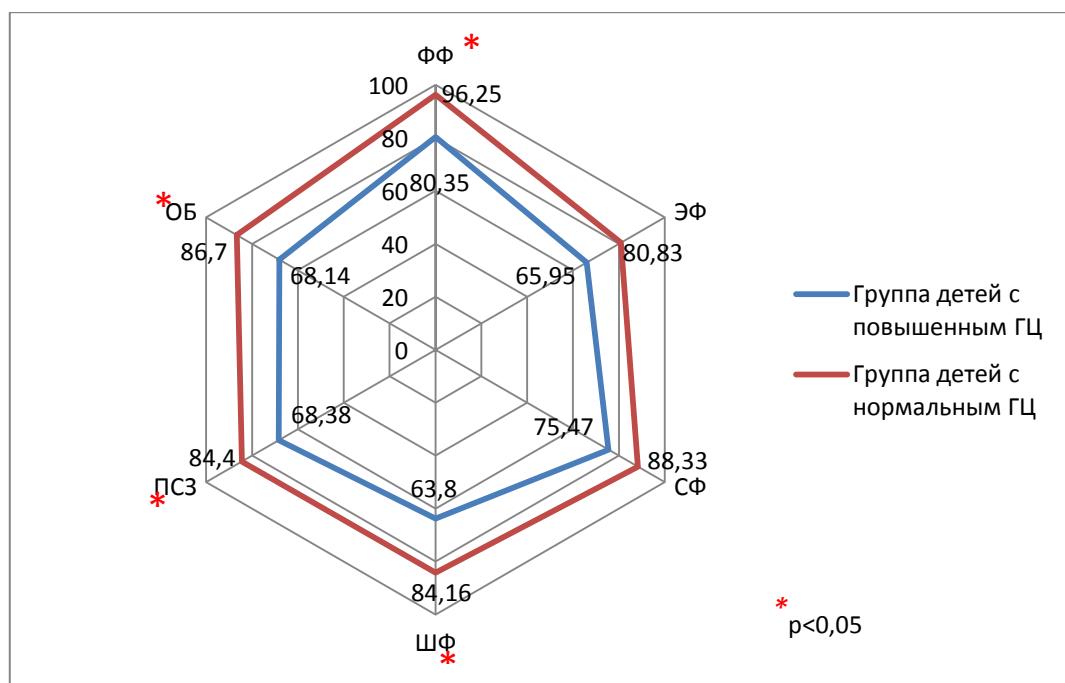


Рисунок 2 – Параметры КЖ у детей с проявлениями геморрагического синдрома с различным уровнем гомоцистеина в плазме крови

При определении параметров качества жизни у детей с проявлениями кровоточивости было установлено, что в группе обследованных с гипергомоцистеинемией было значительное снижение шкалы физического функционирования (96,25 балла против 80,35 балла, $p=0,005$), школьного функционирования (84,16 балла против 63,8 балла, $p=0,010$), психосоциального здоровья (84,40 балла против 68,38 балла, $p=0,026$) и общего балла (86,70 балла против 68,14 балла, $p=0,012$), чем у детей с уровнем гомоцистеина в плазме крови в пределах возрастной нормы, по другим показателям достоверных различий

обнаружено не было ($p>0,05$).

Повышение уровня гомоцистеина в организме может происходить в результате многочисленных причин. По данным некоторых литературных источников, около 2/3 всех выявленных случаев повышенного уровня гомоцистеина связано с недостаточным количеством фолиевой кислоты в организме человека [27; 44]. Был определен исходный уровень витамины В₉ в плазме крови у детей исследуемых групп. Результаты представлены на рисунке 3.

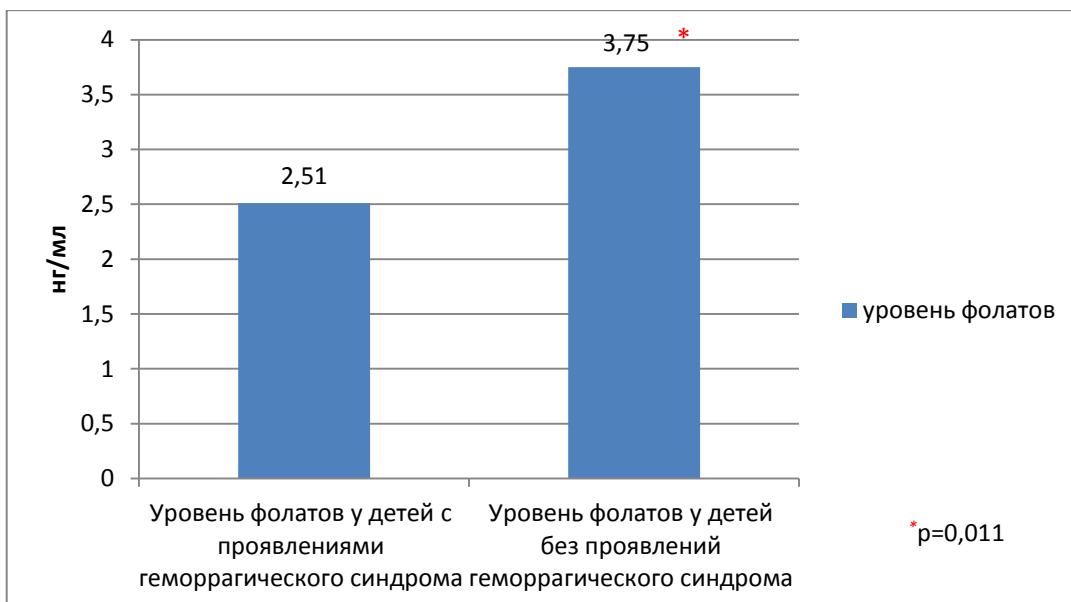


Рисунок 3 – Уровень фолиевой кислоты у детей исследуемых групп

За нормальный уровень принимались значения от 3,1 до 20,5 нг/мл [45]. Средняя величина фолатов у детей в группе с наличием гипергомоцистеинемии – 2,51 нг/мл, а в группе с нормальным уровнем гомоцистеина среднее содержание фолатов равнялось 3,75 нг/мл ($p=0,011$). В первой группе детей низкий уровень фолиевой кислоты был выявлен у 16 (88,9%) обследуемых, а во второй группе – у 3 (25%) человек ($p=0,001$).

Детям с наличием гипергомоцистеинемии был назначен курс фолиевой кислоты в дозировке 1 мг х 1 раз в сутки общей продолжительностью 2 месяца, опираясь на литературные данные о том, что у беременных с отягощенным акушерским анамнезом витамин В₉ успешно используется для лечения и

профилактики гипергомоцистеинемии и более эффективно снижает уровень ГЦ [2].

Результаты уровня гомоцистеина до и после лечения представлены на рисунке 4.

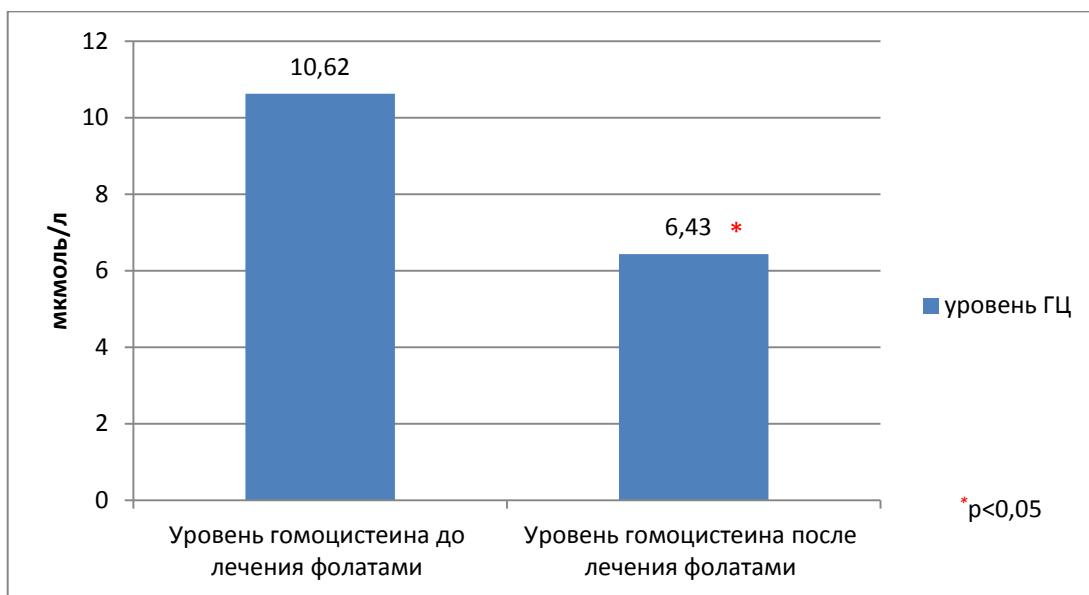


Рисунок 4 – Показатели гомоцистеина на фоне приема фолиевой кислоты

Среднее значение гомоцистеина у детей в выстроенной группе до проводимой терапии было равно 10,62 мкмоль/л, после проведенного лечения отмечалось статистически значимое снижение гипергомоцистеинемии до 6,43мкмоль/л ($p<0,001$).

Был произведен расчет коэффициента корреляции между уровнем фолиевой кислоты и уровнем гомоцистеина у детей с проявлением геморрагического синдрома (Рисунок 5).

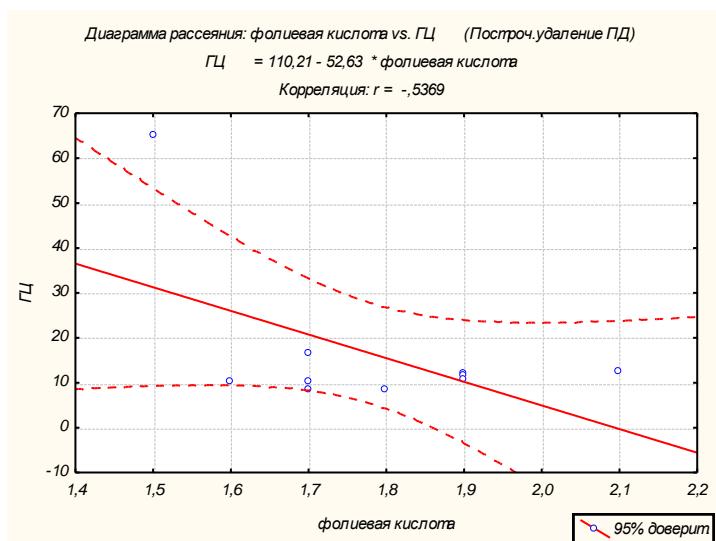


Рисунок 5 – Корреляционный анализ между уровнем фолиевой кислоты и гомоцистеина

Коэффициент корреляции равен $r=-0,5369$, результаты свидетельствуют о том, что корреляция сильная и обратная, т. е. чем ниже уровень фолиевой кислоты, тем уровень гомоцистеина значимо выше.

После коррекции уровня гомоцистеина было проведено повторное анкетирование детей для определения параметров качества жизни, полученные результаты представлены на рисунке 6.

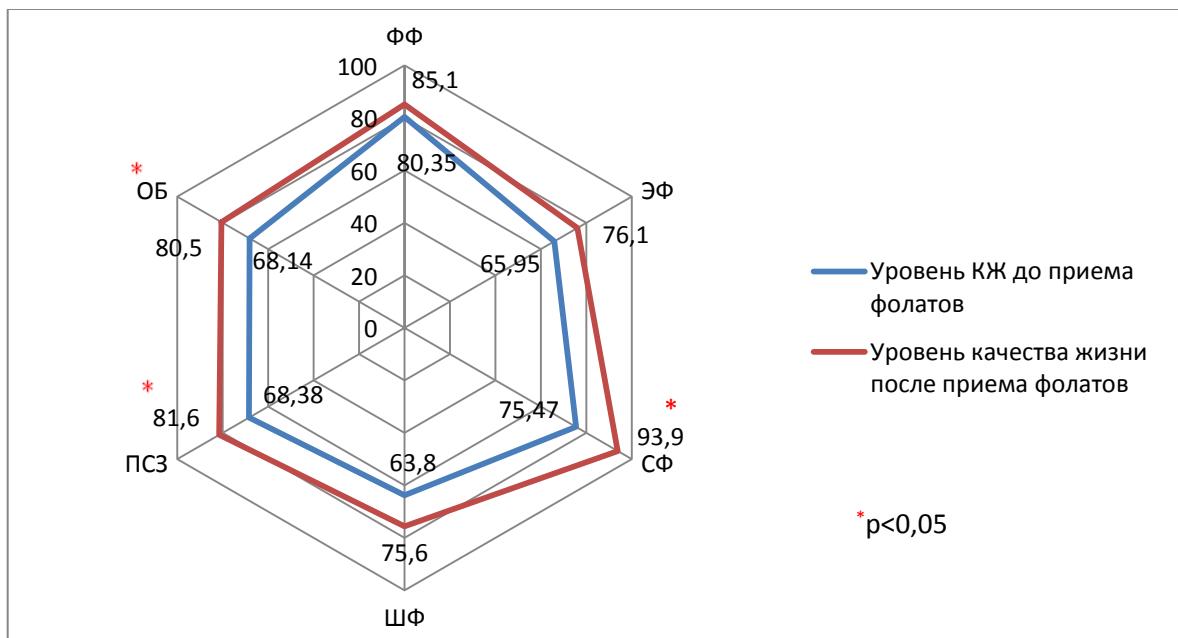


Рисунок 6 – Уровень качества жизни до и после приема фолиевой кислоты

Было определено, что после приема витамина В₉ у детей достоверно улучшились показатели социального функционирования (93,90 балла против 75,47 балла, $p=0,027$), психосоциального здоровья (81,60 балла против 68,38 балла, $p=0,025$) и общего балла (80,50 балла против 68,14 балла, $p=0,023$). По шкалам школьного и эмоционального функционирования отмечалось увеличение количества баллов, но достоверных различий обнаружено не было ($p=0,05$).

Резюме

Таким образом, можно утверждать, что показатели качества жизни у детей с наличием геморрагического синдрома при повышенном уровне гомоцистеина имеют наиболее низкие баллы по шкалам физического функционирования (96,25 балла против 80,35 балла, $p=0,005$), школьного функционирования (84,16 балла против 63,8 балла, $p=0,010$), психосоциального здоровья (84,40 балла против 68,38 балла, $p=0,026$) и общего балла (86,70 балла против 68,14 балла, $p=0,012$), чем у детей с кровоточивостью, но уровень гомоцистеина в плазме крови в пределах нормы.

Вместе с тем, прием фолиевой кислоты существенно уменьшает уровень гомоцистеина в плазме крови и значимо приводит к увеличению уровня качества жизни по шкалам социального функционирования (93,90 балла против 75,47 балла, $p=0,027$), психосоциального здоровья (81,60 балла против 68,38 балла, $p=0,025$) и общего балла (80,50 балла против 68,14 балла, $p=0,023$). Хочется отметить, что для профилактики ГГЦ и повышения уровня КЖ детям с проявлениями кровоточивости целесообразна рациональная фолатно-витаминная коррекция.

ГЛАВА 5 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ ТРОМБОГЕННОГО РИСКА В РЕАЛИЗАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЕМ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

5.1 Значимость аспектов тромбогенного риска в реализации болезней кровообращения

Выполненное обследование выявило (Таблица 44), что семейный анамнез по развитию сосудистых событий (12,5%) чаще наблюдался в исследуемой группе детей ($p<0,001$). Проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани, такие как: кифоз (19,9%), гипермобильность суставов (4,4%), плоскостопие (13,7%), видимая венозная сеть (10,1%), аномалии прорезывая зубов (16,8%), пролапс митрального клапана (11,8%), патология органов зрения (35,7%) достоверно чаще встречались в исследуемой группе ($p<0,05$).

Зафиксировано, что носительство rHmzg генотипа гена ITGA2 и rHmzg гена PAI-1 чаще регистрировалось у детей с кровоточивостью ($p<0,05$).

У детей с проявлениями кровоточивости уровня статистической значимости ($p<0,05$) достигали сочетания следующих полиморфизмов: PAI-1: -675 4G/4G+ F7: 1097 G/G (в исследуемой группе – 54,3%; в контрольной группе – 25,5%); PAI-1:-675 4G/4G+ F7: 1097 G/A (в исследуемой группе – 16,3%; в контрольной группе – 3,8%); PAI-1:-6754G/4G + F13:Val34Leu G/G (в исследуемой группе – 40,2%; в контрольной группе – 16,6%); PAI-1:-6754G/4G + F13:Val34Leu G/T (в исследуемой группе – 41,3%; в контрольной группе – 9,6%); PAI-1:-675 4G/4G+ F7:1097 G/G+ F13: Val34Leu G/G (в исследуемой группе – 32,6%; в контрольной группе – 15,3%); PAI-1:-675 5G/4G+ ITGA2: 807 T/T (в исследуемой группе – 17,4%; в контрольной группе – 5,7%); PAI-1:-675 4G/4G+ ITGA2: 807 T/T (в исследуемой группе – 14,1%; в контрольной группе – 5,7%); PAI-1:-675 4G/4G+ ITGB3: 1565 T/C (в исследуемой группе – 17,4%; в контрольной группе – 7,0%); PAI-1:-675 4G/4G+ MTHFR: 677 C/T (в исследуемой группе – 28,3%; в контрольной группе – 12,1%); MTHFR: 677 C/T+ MTHFR:1298 A/C (в исследуемой группе – 33,7%;

в контрольной группе – 17,8%); MTHFR: 677 C/T+ MTR: 2756 A/G (в исследуемой группе – 27,2%; в контрольной группе – 14,6%); MTHFR: 677 T/T+ MTRR: 66 G/ G (в исследуемой группе – 5,4%; в контрольной группе – 0,6%).

Статические достоверные различия были выявлены по лабораторным показателям, Д-димера, РФМК, фибриногена, гомоцистеина ($p<0,05$).

Таблица 44 – Исследуемые факторы тромбогенного риска

№п\п	Признак	Дети с проявлением геморрагического синдрома n=297, (%)	Дети контрольной группы n=115, (%)	p
1	2	3	4	5
1	Наследственный тромботический анамнез (инфаркты, инфаркты, ТИА)	37 (12,5)	2 (1,7)	<0,001
Гематомезенхимальные маркеры				
2	Кифоз	59 (19,9)	5 (4,3)	<0,001
3	Гипермобильность суставов	15 (4,4)	1 (0,9)	0,049
4	Плоскостопие	27 (13,7)	3 (2,6)	0,020
5	Видимая венозная сеть	30 (10,1)	4 (3,5)	0,028
6	Аномалии прорезывания зубов	50 (16,8)	10 (8,7)	0,042
7	Пролапс митрального клапана	35 (11,8)	6 (5,2)	0,045
8	Патология органа зрения	106 (35,7)	14 (12,2)	<0,001
Генетические маркеры				
9	ITGA2 807 TT	29 (31,5)	15 (18,1)	0,050
10	PAI-1(-675) 4G4G	61 (66,3)	41 (35,6)	0,0001

Продолжение таблицы 44

1	2	3	4	5
Генетические компаунды				
11	PAI-:-675 4G/4G+ F7: 1097 G/G	50 (54,3)	40 (25,5)	<0,001
12	PAI-1:-675 4G/4G+ F7: 1097 G/A	15 (16,3)	6 (3,8)	<0,001
13	PAI-1:-675 4G/4G + F13: Val34Leu G/G	37 (40,2)	26 (16,6)	<0,001
14	PAI-1:-675 4G/4G + F13: Val34Leu G/T	38 (41,3)	15 (9,6)	<0,001
15	PAI-1:-675 4G/4G+ F7: 1097 G/G+ F13: Val34Leu G/G	30 (32,6)	24 (15,3)	0,002
16	PAI-1:-675 5G/4G+ ITGA2:807 T/T	16 (17,4)	9 (5,7)	0,004
17	PAI-1:-675 4G/4G+ ITGA2:807 T/T	13 (14,1)	9 (5,7)	0,035
18	PAI-1:-675 4G/4G+ ITGB3: 1565 T/C	16 (17,4)	11 (7,0)	0,018
19	PAI-1:-675 4G/4G+ MTHFR:677 C/T	26 (28,3)	19 (12,1)	0,001
20	MTHFR:677 C/T+ MTHFR:1298 A/C	31 (33,7)	28 (17,8)	0,005
21	MTHFR:677 C/T+ MTR: 2756 A/G	25 (27,2)	23 (14,6)	0,019
22	MTHFR:677 T/T+ MTRR:66 G/ G	5 (5,4)	1 (0,6)	0,027
Лабораторные показатели				
23	Повышенный уровень Д- димера	59 (20)	8 (6,9)	0,011
24	Повышенный уровень РФМК	113 (38)	4 (3,4)	0,011
25	Повышенный уровень фибриногена	12 (4,0)	2 (1,7)	0,003
26	Повышенный уровень гомоцистеина	37 (12,5)	6 (5,2)	<0,001

Примечание: Статистика: р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Исследуемые факторы, оформленные в таблице 45, показали, что семейный тромботический анамнез имеет достаточно высокую информативность [0,486 бит]. Определено, что среди прогностических критериев реализации генетической тромбофилии большой информативностью обладает редкий гомозиготный вариант PAI-1:(-675) 4G4G [0,461 бит], наименьшей информативностью обладает редкий гомозиготный вариант ITGA2 807 TT [0,134 бит], большой информативностью обладают ген-генные варианты полиморфизмов, особенно PAI-1:-6754G/4G + F13:Val34Leu G/T [0,634 бит], PAI-1:-675 4G/4G+ F7:1097 G/G [0,432 бит], PAI-1:-6754G/4G + F13:Val34Leu G/G [0,472 бит].

Среди фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей при сравнении исследуемой и контрольных групп наибольшей информативностью обладали следующие показатели: кифоз [0,468 бит], плоскостопие [0,389 бит]. При оценке лабораторных показателей плазменного звена гемостаза было установлено, что высокая информативность отмечается и при повышенном уровне РФМК [0,501].

Таблица 45 – Оценочные параметры для отбора детей в группу риска по развитию сосудистых осложнений

№ п/п	Прогностическая доминанта	Встречаемость признаков (%)			Содержательность (по Кульбаку /бит)
		Исследуемая группа	Контрольная группа	p	
1	2	3	4	5	
1	Наследственный тромботический анамнез (инфаркты, инсульты, ТИА)	12,5	1,7	0,0002	0,486
2	Кифоз	19,9	4,3	<0,001	0,468
3	Гипермобильность суставов	4,4	0,9	0,049	0,105
4	Плоскостопие	13,7	2,6	0,020	0,389
5	Видимая венозная сеть	10,1	3,5	0,028	0,132

Продолжение таблицы 45

	1	2	3	4	5
6	Аномалии прорезывания зубов	16,8	8,7	0,042	0,081
7	Пролапс митрального клапана	11,8	5,2	0,045	0,099
8	Патология органа зрения	35,7	12,2	<0,001	0,235
9	ITGA2:807 TT	31,5	18,1	0,050	0,134
10	PAI-1:(-675) 4G4G	66,3	35,6	0,0001	0,461
11	PAI-1:-675 4G/4G+ F7:1097 G/G	54,3	25,5	<0,001	0,432
12	PAI-1:-675 4G/4G+ F7:1097 G/A	16,3	3,8	<0,001	0,375
13	PAI-1:-6754G/4G + F13: Val34Leu G/G	40,2	16,6	<0,001	0,472
14	PAI-1:-6754G/4G + F13: Val34Leu G/T	41,3	9,6	<0,001	0,634
15	PAI-1:-675 4G/4G+ F7:1097 G/G+ F13:Val34Leu G/G	32,6	15,3	0,002	0,260
16	PAI-1:-675 5G/4G+ ITGA2: 807 T/T	17,4	5,7	0,004	0,234
17	PAI-1:-675 4G/4G+ ITGA2: 807 T/T	14,1	5,7	0,035	0,168
18	PAI-1:-675 4G/4G+ ITGB3: 1565 T/C	17,4	7,0	0,018	0,208
19	PAI-1:-675 4G/4G+ MTHFR: 677 C/T	28,3	12,1	0,001	0,324
20	MTHFR: 677 C/T+ MTHFR:1298 A/C	33,7	17,8	0,005	0,318
21	MTHFR: 677 C/T+ MTR: 2756 A/G	27,2	14,6	0,019	0,252
22	MTHFR: 677 T/T+ MTRR: 66 G/ G	5,4	0,6	0,027	0,072
23	Повышенный уровень Д-димера	168,42	100,87	0,011	0,170
24	Повышенный уровень РФМК	13,02	3,0	0,011	0,501
25	Повышенный уровень фибриногена	2,78	2,17	0,003	0,012
26	Повышенный уровень гомоцистеина	10,62	5,87	<0,001	0,095

Примечание: Статистика: р – точный критерий Фишера (ТКФ).

Прогнозирующие показатели поиска подтверждены расчетами относительного риска и отношения шансов (Таблица 46).

Рассмотрение доминанты относительного риска обозначило, что у детей основной группы распространенность однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз, была значимо выше, чем у детей группы сравнения ($p<0,05$). Так, расчет, относительного риска редкого Hmzg генотипа гена PAI-1 составил 1,86 [95% ДИ: 1,4-2,5 ($z=4,243/0,0001$)], частота редкого Hmzg генотипа гена ITGA2 у детей основной группы была в 1,7 раза выше, чем у детей группы сравнения [$OP=1,74$; 95% ДИ: 1,01-3,02; ($z=1,873$; $p=0,0467$)]. Тем не менее компаунды гомозиготных генотипов MTHFR:677 T/T+ MTRR:66 G/G в группе детей с геморрагическими проявлениями регистрировались в 9 раз чаще, чем в группе контроля [$OP=8,530$; 95% ДИ: 1,01-71,92; ($z=1,955$; $p=0,0487$)].

Высокая информативность оценочных критериев получена при расчете отношения шансов, установлено, что распространенность однонуклеотидных замен, генов, регулирующих гемостаз и фолатный обмен, связано с высокой вероятностью реализации сосудистых событий у пациентов с проявлением геморрагического синдрома по сравнению с детьми контрольной группы. Так, отношение шансов редкого генотипа 807 TT гена ITGA2 составил 2,09; 95% ДИ: 1,02-4,25 ($z=1,873$; $p=0,061$), что увеличивает риск вероятности развития тромботических событий в 2 раза ($p<0,05$). Вместе с тем, интересно, что в исследуемой группе при носительстве комбинации редких гомозиготных полиморфизмов MTHFR:677 T/T+ MTRR: 66 G/ G вероятность развития тромбозов увеличивалась почти в 9 раз ($p=0,050$), а ассоциация полиморфизмов PAI-1:-6754G/4G + F13:Val34Leu G/T приводит к повышению вероятности развития сосудистых осложнений приблизительно в 7 раз ($p<0,001$).

Наличие положительного семейного тромботического анамнеза в 8 раз увеличивает риск развития тромбозов у детей исследуемой группы ($p=0,002$).

Доминирующие параметры отношение шансов получены при изучении лабораторного показателя РФМК, при повышении которого увеличивается вероятность развития тромбов в 17 раз ($p<0,001$).

Таблица 46 – Прогностические критерии вероятности развития сосудистых катастроф

№ п/п	Прогностическая доминанта	RR (относительный риск)	z/p	OR (отношение шансов)	z/p
	1	2	3	4	5
1	Семейный тромботический анамнез (инфаркты, ишемические инфаркты, ТИА)	7,16 (1,75-29,24)	2,744/ 0,0061	8,04 (1,91-33,93)	3,146/ 0,002
2	Кифоз	4,57 (1,88-11,09)	3,357/ 0,0008	5,45 (2,13-13,97)	3,749/ 0,000
3	Гипермобильность суставов	5,81 (0,78-43,47)	1,713/ 0,0867	6,06 (0,79-46,45)	2,232/ 0,026
4	Плоскостопие	3,48 (1,08-11,26)	2,086/ 0,0370	3,73 (1,11-12,56)	2,069/ 0,039
5	Видимая венозная сеть	2,90 (1,05-8,06)	2,047/ 0,0407	3,12 (1,07-9,06)	1,992/ 0,046
6	Аномалии прорезывания зубов	1,94 (1,02-3,69)	2,011/ 0,043	2,13 (1,04-4,35)	1,945/ 0,052
7	Пролапс митрального клапана	2,26 (0,98-5,23)	1,904/ 0,0569	2,43 (0,99-5,94)	1,814/ 0,070
8	Патология органа зрения	2,93 (1,75-4,90)	4,101/ <0,0001	4,00 (2,18-7,35)	4,592/ 0,000
9	ITGA2:807 TT	1,74 (1,01-3,02)	1,989/ 0,0467	2,09 (1,02-4,25)	1,873/ 0,061
10	PAI-1:(-675) 4G4G	1,86 (1,40-2,47)	4,259/ <0,0001	3,55 (2,00-6,32)	4,243/ 0,000
11	PAI-1:-675 4G/4G+ F7:1097 G/G	2,13 (1,54-2,96)	4,547/ <0,0001	3,48 (2,02-6,01)	4,440/ 0,000
12	PAI-1:-675 4G/4G+ F7:1097 G/A	4,27 (1,72-10,61)	3,121/ 0,018	4,90 (1,83-13,14)	3,185/ 0,001
13	PAI-1:-675 4G/4G + F13:Val34Leu G/G	2,43 (1,58-3,74)	4,039/ 0,0001	3,39 (1,87-6,13)	3,994/ 0,000

Продолжение таблицы 46

	1	2	3	4	5
14	PAI-1:-6754G/4G + F13: Val34Leu G/A	4,32 (2,52-7,41)	5,319/ <0,0001	6,66 (3,39-13,08)	5,747/ 0,000
15	PAI-1:-675 4G/4G+ F7: 1097 G/G+ F13: Val34Leu G/G	2,13 (1,33-3,42)	3,152/ 0,0016	2,68 (1,45-4,96)	3,042/ 0,002
16	PAI-1:-675 5G/4G+ ITGA2: 807 T/T	3,03 (1,40-6,59)	2,807/ 0,0050	3,46 (1,46-8,20)	2,736/ 0,006
17	PAI-1:-675 4G/4G+ ITGA2: 807 T/T	2,46 (1,10-5,54)	2,183/ 0,0290	2,71 (1,11-6,61)	2,022/ 0,043
18	PAI-1:-675 4G/4G+ ITGB:3 1565 T/C	2,48 (1,20-5,12)	2,464/ 0,0137	2,79 (1,24-6,32)	2,333/ 0,020
19	PAI-1:-675 4G/4G+ MTHFR:677 C/T	2,34 (1,37-3,98)	3,121/ 0,0018	2,86 (1,48-5,54)	3,028/ 0,002
20	MTHFR:677 C/T+ MTHFR:1298 A/C	1,89 (1,22-2,94)	2,825/ 0,0047	2,34 (1,29-4,24)	2,687/ 0,007
21	MTHFR:677 C/T+ MTR: 2756 A/G	1,85 (1,12-3,07)	2,401/ 0,0164	2,17 (1,15-4,11)	2,252/ 0,024
22	MTHFR:677 T/T+ MTRR:66 G/ G	8,53 (1,01-71,92)	1,971/ 0,0487	8,97 (1,03-77,98)	1,955/ 0,050
23	Повышенный уровень Д-димера	2,86 (1,41-5,79)	2,911/ 0,0036	3,32 (1,53-7,18)	3,036/ 0,002
24	Повышенный уровень РФМК	10,94 (4,13-28,96)	4,816/ 0,0001	17,04 (6,12-47,48)	6,858/ 0,000
25	Повышенный уровень фибриногена	2,32 (0,53-10,22)	1,115/ 0,2647	2,38 (0,52-10,80)	0,853/ 0,393
26	Повышенный уровень гомоцистеина	2,39 (1,04-5,51)	2,042/ 0,0411	2,59 (1,06-6,30)	1,977/ 0,048

Примечание: z – статистика; 95% – ДИ (доверительный интервал).

5.2 Составление прогностической шкалы для отбора пациентов в группу риска

На основании полученных доминирующих критериев, которые были выявлены при расчете относительно риска и отношения шансов, была построена прогностическая шкала для отбора пациентов с проявлением кровоточивости в группу риска по сосудистым осложнениям.

Таблица 47 – Прогностическая шкала для отбора пациентов в группу риска по развитию сосудистых осложнений

№ п/п	Прогностическая доминанта	Чередование признака	Баллы диагностического коэффициента
1	2	3	4
1	Наследственные тромботические события (инфаркты, транзиторные ишемические атаки, инфаркты)	Наличие Отсутствие	+9 -1
Проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани			
2	Кифоз	Наличие Отсутствие	+6 -1
3	Гипермобильность суставов	Наличие Отсутствие	+6 -0,5
4	Плоскостопие	Наличие Отсутствие	+7 -0,5
5	Видимая венозная сеть	Наличие Отсутствие	+4 -0,5
6	Аномалии прорезывания зубов	Наличие Отсутствие	+2 -0,5
7	Пролапс митрального клапана	Наличие Отсутствие	+3 -0,5
8	Патология органов зрения	Наличие Отсутствие	+2 -1

Продолжение таблицы 47

1	2	3	4
Обнаружение генетических полиморфизмов тромбофилии			
9	Тромбоцитарный receptor коллагена (TGA2 807 TT)	Наличие Отсутствие	+2 -1
10	Ингибитор активатора плазминогена PAI-1:(-675) 4G4G	Наличие Отсутствие	+3 -2
11	Комбинация ферментов фолатного метаболизма (MTHFR: 677 T/T+MTRR: 66 G/G)	Наличие Отсутствие	+9 -0,5
Повышение показателей плазменного звена гемостаза			
12	Повышенный уровень Д-димера	Наличие Отсутствие	+5 -1
13	Повышенный уровень РФМК	Наличие Отсутствие	+10 -2
14	Повышенный уровень фибриногена	Наличие Отсутствие	+4 -0,5
15	Повышенный уровень гомоцистеина	Наличие Отсутствие	+4 -0,5

При работе с прогностической таблицей необходимо иметь результаты следующих исследований:

1. Анамнестические сведения.
2. Результаты клинических исследований.
3. Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.
4. Результаты исследования однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз и фолатный обмен.

Методика отбора пациентов в группу риска по развитию сосудистых осложнений

1. По указанной таблице производим расчет прогностических критериев и при результате суммы баллов $\geq +13$ (учитываются результаты исследования генетических полиморфизмов генов факторов свертывания, генов фолатного обмена, результаты клинико-анамнестических и лабораторных исследований) пациент включается в группу риска по сосудистым осложнениям.

2. Если индекс расчета равен + 12 баллов, то специалист самостоятельно принимает решение о включении пациента в группу риска по развитию сосудистых осложнений, принимая во внимание клинико-анамнестические данные, результаты лабораторных маркеров тромботической готовности.

Отобранные пациенты в группу риска по развитию сосудистых осложнений берутся на диспансерный учет педиатром, узким специалистом (гематологом), вносятся в региональный регистр с последующим обследованием и проведением индивидуальных мероприятий первичной профилактики.

С целью доказательной значимости прогностической таблицы были рассчитаны величины чувствительности, специфичности, прогностической значимости признаков для прогнозирования и отбора детей в группу риска по развитию сосудистых осложнений на фоне проявлений кровоточивости (Таблица 48).

Таблица 48 – Ценность прогностической шкалы для отбора пациентов в группу риска по развитию сосудистых осложнений

№п/п	Прогностический признак	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая значимость признака
1	2	3	4	5
1	Наследственный тромботический анамнез (инсульты, инфаркты, ТИА)	12,46 (8,93-16,76)	98,26 (93,86-99,79)	94,87 (81,92-98,69)

Продолжение таблицы 48

1	2	3	4	5
2	Кифоз	19,87 (15,48-24,86)	95,65 (90,15-98,57)	92,19 (82,93-96,63)
3	Гипермобильность суставов	5,05 (2-85-8,19)	99,13 (95,25-99,98)	93,75 (66,71-99,12)
4	Плоскостопие	9,09 (6,08-12,95)	97,39 (92,57-99,46)	90,00 (73,57-96,68)
5	Видимая венозная сеть	10,10 (6,92-14,11)	96,52 (91,33-99,04)	88,24 (72,99-95,42)
6	Аномалии прорезывания зубов	16,84 (12,76-21,59)	91,30 (84,59-95,75)	83,33 (72,42-90,49)
7	Пролапс митрального клапана	11,78 (8,35-16,01)	94,78 (88,99-98,06)	85,37 (71,60-93,10)
8	Патология органа зрения	35,69 (30,24-41,43)	87,83 (80,42-93,18)	88,33 (81,91-92,68)
9	ITGA2 807 TT	31,52 (22,23-42,04)	81,93 (71,95-89,52)	65,91 (52,77-76,98)
10	PAI-1:(-675) 4G4G	66,30 (55,70-75,83)	64,35 (54,88-73,06)	59,80 (52,79-66,44)
11	PAI-1:-675 4G/4G+ F7:1097 G/G	54,35 (43,63-64,78)	74,52 (66,96-81,13)	55,56 (47,42-63,41)
12	PAI-1:-675 4G/4G+ F7:1097 G/A	16,30 (9,42-25,46)	96,18 (91,87-98,58)	71,43 (50,13-86,15)
13	PAI-1:-6754G/4G + F13:Val34Leu G/G	40,22 (30,12-50,96)	83,44 (76,68-88,89)	58,73 (48,06-68,64)
14	PAI-1:-6754G/4G + F13:Val34Leu G/A	41,30 (31,13-52,05)	90,45 (84,73-94,55)	71,70 (59,63-81,29)
15	PAI-1:-675 4G/4G+ F7:1097 G/G+ F13: Val34Leu G/G	32,61 (23,20-43,18)	84,71 (78,11-89,95)	55,56 (43,83-66,69)

Продолжение таблицы 48

1	2	3	4	5
16	PAI-1:-675 5G/4G+ ITGA2:807 Т/Т	17,39 (10,28-26,70)	94,27 (89,40-97,35)	64,00 (45,02-79,42)
17	PAI-1:-675 4G/4G+ ITGA2:807 Т/Т	14,13 (7,74-22,95)	94,27 (89,40-97,35)	59,09 (39,12-76,45)
18	PAI-1:-675 4G/4G+ ITGB3:1565 Т/C	17,39 (10,28-26,70)	92,99 (87,81-96,45)	59,26 (41,37-74,99)
19	PAI-1:-675 4G/4G+ MTHFR:677 C/T	28,26 (19,36-38,61)	87,90 (81,75-92,55)	57,78 (44,55-69,98)
20	MTHFR:677 C/T+ MTHFR:1298 A/C	33,70 (24,17-44,30)	82,17 (75,27-87,81)	52,54 (41,59-63,26)
21	MTHFR:677 C/T+ MTR:2756 A/G	27,17 (18,42-37,45)	85,35 (78,83-90,48)	52,08 (39,63-64,29)
22	MTHFR:677 T/T+ MTRR:66 G/ G	5,43 (1,79-12,23)	99,36 (96,50-99,98)	88,33 (37,23-97,68)
23	Повышенный уровень Д-димера	19,87 (15,48-24,86)	93,04 (86,75-96,95)	88,06 (78,44-93,73)
24	Повышенный уровень РФМК	38,05 (32,50-43,83)	96,52 (91,33-99,04)	96,58 (91,43-98,68)
25	Повышенный уровень фибриногена	4,04 (2,10-6,95)	98,26 (93,86-99,79)	85,71 (57,70-96,35)
26	Повышенный уровень гомоцистеина	12,46 (8,93-16,76)	94,78 (88,99-98,06)	86,05 (72,79-93,43)

Примечание: z – статистика; 95% – ДИ (доверительный интервал).

Таблица 48 демонстрирует, что наиболее чувствительными признаками для включения детей в группу риска по сосудистым осложнениям явились гомозиготный генотип 807 ТТ гена ITGA2 ($Se=31,52\%$; 95% ДИ: 22,23-42,04), редкий генотип (-675) 4G4G гена PAI-1 ($Se= 66,30\%$; 95% ДИ: 55,70-75,83); ген-генные ассоциации полиморфизмов PAI-1: -675 4G/4G+ F7:1097 G/G ($Se=54,35\%$; 95% ДИ: 43,63-64,78); PAI-1:-6754G/4G + F13:Val34Leu G/A ($Se=41,30\%$; 95% ДИ: 31,13-52,00). Выявлено, что высокая чувствительность определялась при клинических проявлениях геморрагического синдрома ($Se=79,80\%$; 95% ДИ:

74,78-84,22). Среди фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани наибольшая чувствительность определялась для патологии органов зрения ($Se=35,69\%$), кифоза ($Se=19,87\%$). Исследуемый показатель специфичности колебался от 81,93% (95% ДИ: 71,95-89,52) для Hmzg генотипа 807 TT гена ITGA2 до 64,35% (95% ДИ: 54,88-73,06) Hmzg генотипа (-675) 4G5G гена PAI-1. Наиболее специфичным признаком явилась комбинация полиморфизмов MTHFR:677 T/T+ MTRR:66 G/G – 99,36% (95% ДИ: 96,50-99,98), из проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани – гипермобильность суставов ($Sp=99,13$).

Интересен тот факт, что прогностическая значимость положительного результата +PV была значима для гомозиготного генотипа 807 TT гена ITGA2 (+PV=65,91); для гомозиготного генотипа (-675) 4G5G гена PAI-1 (+PV=59,80). Среди ген-генных ассоциаций максимальная прогностическая значимость признака была выявлена среди MTHFR: 677 T/T+ MTRR: 66 G/G (+PV=88,33). Вместе с тем, прогностическая значимость вероятности развития заболевания была значима и для недифференцированной дисплазии соединительной ткани: кифоз (+PV=92,19), гипермобильность суставов (+PV=93,75), плоскостопие (+PV=90,00), экхимозы, петехии, носовые кровотечения (+PV=97,93); видимая венозная сеть (+PV=88,24), аномалии прорезывания зубов (+PV=83,33), пролапс митрального клапана (+PV=85,37), патология органа зрения (+PV=88,33). Среди лабораторных данных наибольшей прогностической ценностью обладал повышенный уровень РФМК (+PV 96,58).

Резюме

Таким образом, в данном разделе представлена методика отбора пациентов с наличием проявлений кровоточивости в группу риска по сосудистым осложнениям. Доказательно установлено наличие у пациентов с признаками кровоточивости диагностически значимых факторов риска, которые могут способствовать реализации сосудистых осложнений. В результате проделанных

расчетов сформирована прогностическая таблица, критерии которой позволяют отобрать пациентов в группу риска по сосудистым осложнениям среди детей, имеющих признаки геморрагического синдрома. Таблица обладает большой степенью специфичности, умеренными величинами чувствительности и диагностической значимости положительного результата, количество неверных результатов может составлять не более 5%.

Ниже приведены примеры применения прогностической таблицы с подсчетом диагностического коэффициента тромбогенного риска у детей уже со свершившимися тромботическими событиями, у которых отмечалось проявление геморрагического синдрома

Клинический пример №1

Ребенок К., 12 лет поступила в приемный покой КГБУЗ «АККЦОМД» г. Барнаула с жалобами на впервые возникший эпизод нарушения зрения, высокоинтенсивную пульсирующую головную боль в правой височно-теменной области, снижения силы в левых конечностях, афазию, тошноту, двукратную рвоту, фонофобию.

По данным анамнеза, заболевания 22.12.2023 г., по приходу домой из школы около 17:30 почувствовала себя нехорошо, стала отмечать нарушения зрения слева, появления головной боли, затем слабость в верхних и нижних конечностях слева, нарушения речи, не могла четко формулировать мысль, испытывала чувство сильного беспокойства, плакала, жаловалась на тошноту.

Бригадой скорой медицинской помощи была доставлена КГБУЗ БСМП №1 г. Барнаула, во время транспортировки отмечалось два эпизода рвоты, после чего наступило небольшое улучшение состояния, головная боль стала менее выраженной. В приемном покое осмотрена нейрохирургом, по результатам объективного осмотра был выявлен левосторонний гемипарез с постепенной регрессией. С противорвотной целью была сделана инъекция метоклопрамида в/м №1. Проведено МСК головного мозга, по обследованиям данных за ЗЧМТ нет. Для дальнейшего обследования и лечения была переведена в ПНО КГБУЗ «АККЦОМД» г. Барнаула.

При сборе анамнеза жизни удалось установить, что у ребенка периодически отмечались эпизоды носовых кровотечений после интенсивных умственных и физических нагрузок, десневые кровотечения при чистке зубов и наличие экхимозов по нижним конечностям после незначительной травматизации.

По данным семейного анамнеза было установлено, что дедушка девочки по отцовской линии умер от геморрагического инсульта в возрасте 54 года.

Данные объективного осмотра ребенка при поступлении в приемный покой: состояние средней степени тяжести. Сознание у ребенка ясное, девочка контактна, при оценке по шкале Глазго – 15 баллов, речь правильная. Череп правильной формы, без деформаций и без признаков травматизации. Глазные щели D=S, птоза век не наблюдается. Зрачки диаметром 3 мм, одинакового размера, реакция у нее на свет прямая, содружественная, движения глазных яблок не ограничены, нистагма нет. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна. Лицевые складки в покое и при выполнении мимических проб симметричны. Сглаженности носогубной и лобных складок нет, свисания угла рта не отмечается. Небный и глоточный рефлекс оживлены. Глотание сохранено. Язык по средней линии. Поверхностная чувствительность на симметричных участках тела не нарушена. Полный объем движений суставов рук. Объем активный движений в голеностопных, коленных, тазобедренных суставах не ограничен. Мышечный тонус в верхних и нижних конечностях удовлетворительный. Сила мышц в руках: слева – 3 балла, справа – 5 баллов, в ногах 5 баллов. Рефлексы живые. Пирамидные знаки отрицательные. Менингиальные симптомы отрицательные. Гиперкенезов нет. Пяточно-коленную пробу выполняет самостоятельно. Поза Ромберга не устанавливалась ввиду сильного болевого синдрома со стороны головы.

По данным лабораторного обследования: Hb – 132 г/л, Эр. – $4,44 \times 10^{12}$ /л, Тр. – 288×10^9 /л, Лейк-ты – $13,1 \times 10^9$ /л, формула: Скорость оседания эритроцитов – 2 мм/час.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 71,3 г/л, билирубин общий – 8,1 мкмоль/л, прямой – 1,7 мкмоль/л, непрямой – 6,7 мкмоль/л, АЛТ – 18,4 МЕ/л, мкмоль/л, АСТ – 28,3 МЕ/л, креатинин – 56,6 мкмоль/л, глюкоза – 6,9

ммоль/л, мочевина – 2,5 ммоль/л, кальций – 2,5 ммоль/л, фосфор – 1,6 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 259,9 Ед/л, ГГТ – 10,4 Ед/л, ЛДГ – 236,8 Ед/л, магний – 0,8 ммоль/л, железо – 13,1 мкмоль/л, натрий – 136,7 ммоль/л, калий – 4,26 ммоль/л, хлориды – 101,8 ммоль/л. Гомоцистеин – 12,8 мкмоль/л.

Исследование системы гемостаза: АПТВ – 28,3 сек., ПТВ – 12,3 сек, Д-димер – 150 нг/л, МНО – 1,07, ТВ – 17,2 сек, фибриноген – 1,92 г/л, РФМК – 45,0 мкг/мл.

По данным инструментальных методов обследования: МРТ головного мозга – патологических изменений головного мозга и сосудов не выявлено. Видео ЭЭГ со сном – типичная эпилептическая активность не зарегистрирована. УЗИ внутренних органов – диффузно-неоднородные изменения структуры поджелудочной железы. ЭКГ – ЭОС вертикальное положение, синусовый ритм, ЧСС 68-83 в/мин. ЭхоКГ – размеры камер сердца и показатели общей сократимости левого желудочка в пределах нормы. ФВ – 73%. Минимальная митральная и трикуспидальная регургитация. ЧСС – 75 уд/мин. Дуплекс брахиоцефальных сосудов – асимметрия пиковой, систолической скорости кровотока в ПА, S>D. Повышение пиковой систолической скорости кровотока в ЗМА слева. Повышение сосудистой резистентности в ПА справа, ЗМА слева. СМА с обеих сторон. Повышение скоростных показателей в венах Розенталя, что может быть признаком внутричерепной гипертензии. Осмотр офтальмолога – ангиопатия по смешанному типу OU, ПИНА.

При проведении дополнительного обследования на выявление генетических полиморфизмов тромбофилии, ферментов генов фолатного метаболизма было выявлено носительство гетерозиготных мутаций седьмого фактора, тринадцатого фактора, интегрина альфа-2, интегрина бета-3, Метилентетрагидрофолат-редуктазы 677, патологических гомозиготных мутаций метионин-синтазы-редуктазы 66 и ингибитора тканевого активатора плазминогена первого типа.

Диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения по типу ТИА в СМА справа (от 22.12.2023 г.). Цефалгический синдром. Приходящий монопарез слева. Тромбофилия, обусловленная носительством гетерозиготных мутаций F7, F13,

ITGA2, ITGB3, MTHFR 677, патологическими гомозиготными мутациями MTRR 66 и PAI-1.

Рекомендации:

- контроль уровня гомоцистеина через 3 мес.
- прием препаратов: инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота по 1 таб. 1 раз в день в течение 1 мес.
- пиридоксина гидрохлорид 4 мг + фолиевая кислота 5 мг + цианокобаламин 6 мкг + 1 таб. 1 раз в сутки в течение 3 мес.

На основании полученных данных был произведен расчет прогностического коэффициента (Таблица 49).

Таблица 49 – Прогностический расчет признаков

№ п/п	Прогностический признак	Прогностический коэффициент (баллы)
1	Наследственный тромботический анамнез (инфаркты, инсульты, ТИА)	9 баллов
2	Повышенный уровень гомоцистеина	4 балла
3	Повышенный уровень РФМК	10 баллов
4	Патология органа зрения	2 балла
5	PAI-1(-675) 4G4G	3 баллы
Сумма баллов		28 баллов

Ребенок отнесен в группу риска по сосудистым осложнениям.

Клинический пример № 2

Девочка Х., 13 лет, обратилась на амбулаторный прием к врачу-гематологу с жалобами на носовые кровотечения, длительные, обильные маточные кровотечения в период менструального цикла. После перенесенного эпизода ОНМК присоединились жалобы на головные боли, плохую успеваемость в школе, быструю утомляемость.

По данным анамнеза заболевания: носовые кровотечения беспокоили с периода раннего детства, провоцировались незначительной травматизацией, слизистой оболочки носа на фоне плача или физической активности. Появление экхимозов на нижних конечностях отмечались при минимальных механических воздействиях. По достижению пубертатного периода (в возрасте 12 лет) присоединились обильные и длительные маточные кровотечения. Около 9 месяцев назад стала жаловаться на сильные головные боли, тошноту, повторную рвоту, на нарушение походки, нарушения движений левой нижней конечности. Госпитализирована в ЦРБ, где получала лечение по поводу менингита, на 2 сутки была переведена в КГБУЗ «АККЦОМД» г. Барнаула в отделение психоневрологии, где был выставлен диагноз ОНМК по типу ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии.

При сборе семейного анамнеза удалось установить, что у отца ребенка отмечаются: носовое кровотечение, кровоизлияния в склеру глаза после посещения жаркой бани. У матери ребенка отмечаются обильные и длительные маточные кровотечения, длительные кровотечения после экстракции зуба. Дедушка ребенка умер в возрасте 47 лет от тромбоэмболии легочной артерии.

Данные объективного осмотра: на момент осмотра состояние ребенка удовлетворительное, контактная, на осмотр реагирует адекватно. Кожные покровы чистые, бледно-розового цвета, на верхней части спины отмечаются телеангиоэктазии. Присутствует выраженный кифоз грудного отдела позвоночника. Слизистые оболочки чистые, влажные, розового цвета. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При осмотре грудной клетки деформаций не обнаружено, отмечается синхронность дыхания, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания, болезненности при пальпации не выявлено. При проведении сравнительной перкуссии легких по девяти парам точек выслушивается ясный, легочной оттенок перкуторного звука. По данным аусcultативной картины легких отмечается везикулярное дыхание на уровне всех отделов, хрипы не выслушиваются. При проведении аускультации сердца по основным точкам тоны ритмичные средней звучности, патологические шумы не

выслушиваются. При проведении поверхностной циркулярной пальпации болезненности живота не отмечается, печень пальпируется по нижнему краю реберной дуги, край ее без особенностей. Селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Данные лабораторных методов обследования. Результаты общего анализа крови: Нв – 126 г/л, Эр. – $4,5 \times 10^{12}$ /л, Тр. – 258×10^9 /л, Лейк-ты – $5,6 \times 10^9$ /л. Скорость оседания эритроцитов – 6 мм/час.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 68,5 г/л, билирубин общий – 10,5 мкмоль/л, прямой – 2,4 мкмоль/л, непрямой – 8,1 мкмоль/л, АЛТ – 21,2 МЕ/л, мкмоль/л, АСТ – 25,3 МЕ/л, креатинин – 60,2 мкмоль/л, глюкоза – 5,2 ммоль/л, мочевина – 3,7 ммоль/л, кальций – 2,2 ммоль/л, фосфор – 1,4 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 215,4 Ед/л, ГГТ – 10,2 Ед/л, ЛДГ – 224,4 Ед/л, магний – 0,8 ммоль/л, железо – 14,1 мкмоль/л, натрий – 132,5 ммоль/л, калий – 4,10 ммоль/л, хлориды – 105,4 ммоль/л. Гомоцистеин – 18,5 мкмоль/л

Исследование системы гемостаза: АПТВ – 36 сек., ПТВ – 12,7 сек., Д-димер – 191 нг/л, МНО – 0,9 ТВ 19,7 сек., фибриноген – 3,2 г/л, РФМК – 12 мкг/мл.

Агрегация тромбоцитов с различными индукторами: с адреналином 55%, с АДФ 43%, коллагеном 54%, с ристомицином 62%, уровень фактора Виллебранда 84%.

Данные инструментальных методов обследования.

Дуплекс брахиоцефальных сосудов с поворотными пробами: нарушение хода правой внутренней сонной артерии, нарушения хода общей позвоночной артерии. Малый диаметр левой позвоночной артерии. Поворотные пробы отрицательные. ТДК с детекцией микроэмбологических сигналов.

МРТ головного мозга: умеренная гидроцефалия, S-образная извитость правой ВСА. Нарушение хода обеих ПА. Малый диаметр левой ПА.

Rg ШОП: дисплазия, нестабильность в сегменте C1-C2, патологическая подвижность в сегменте C2-C3, C3-C4.

Осмотр офтальмолога: Ангиопатия сетчатки ближе к гипертоническому типу.

При проведении дополнительного обследования на выявление генетических полиморфизмов тромбофилии и ферментов фолатного цикла выявлены следующие

факторы тромбогенного риска: FGB (гетерозиготная мутация), ITGA2 (гетерозиготная мутация), MTRR (гетерозиготная мутация) PAI I (патологическая гомозиготная мутация).

Диагноз: Качественные дефекты тромбоцитов. Тромбофилия, обусловленная мутацией в генах FGB, ITGA2, MTRR, PAI I. Ишемический инсульт в анамнезе 25.04.23 г. Ангиопатия сетчатки ближе к гипертоническому типу.

Рекомендации:

- исключить из лечения: пирацетам, луцетам, фезам, НПВП.
- исключить из питания уксусосодержащие продукты.
- пиридоксина гидрохлорид 4 мг + фолиевая кислота 5 мг + цианокобаламин 6 мкг 1 р. в день 1 мес.
- наблюдение у гематолога 2 раза в год.

На основании полученных данных был произведен расчет прогностического коэффициента (Таблица 50).

Таблица 50 – Прогностический расчет признаков

№ п/п	Прогностический признак	Прогностический коэффициент (баллы)
1	Наследственный тромботический анамнез (инфаркты, инсульты, ТИА)	9 баллов
2	Кифоз	6 баллов
3	Повышенный уровень гомоцистеина	4 балла
4	Патология органа зрения	2 балла
5	PAI-1(-675) 4G4G	3 балла
Сумма баллов		24 баллов

Ребенок включен в группу риска по сосудистым осложнениям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефекты свертывания крови, передающиеся по наследству, известны современной медицине уже достаточно много времени. Развитие длительных, опасных для жизни кровотечений – это результат их активного взаимодействия. Отечественные и зарубежные ученые стали активно обращать свое внимание на различные отклонения в системе гемостаза лишь два последних десятилетия. Патология в системе гемостаза нередко дает различные тромботические осложнения. В процессе исследования этой проблемы ученые обнаружили значительное увеличение прижизненного закрытия кровяными сгустками артериальных и венозных сосудов [106; 165; 199].

Геморрагический синдром – опасный признак, несущий потенциальную угрозу для жизни пациента, так как может являться проявлением серьезных заболеваний и чаще всего ассоциируется с системным заболеванием крови или патологией свертывания, например, с лейкозом или гемофилией.

Поиск и выявление дополнительных факторов риска у детей позволит снизить случаи кровоточивости и в будущем повысить качество жизни.

Цель исследования: установить клинические и лабораторные особенности геморрагического синдрома у детей при носительстве генетических протромботических полиморфизмов и определить их прогностическую значимость в реализации сосудистых событий.

Для достижения поставленной цели было обследовано 422 ребенка с проявлениями кровоточивости по микроциркуляторному руслу в возрасте от 0 до 18 лет (средний возраст – $11,8 \pm 4,74$), из них мальчиков – 287 (68%), девочек – 135 (32%). Группу контроля составили 115 детей (средний возраст – $12 \pm 3,25$) без признаков кровоточивости из них: мальчиков – 61 (53,0%), девочек – 54 (47,0%), сопоставимых по полу, возрасту, исследуемому контингенту больных.

Критериями включения в основную группу явились:

1. Наличие в анамнезе проявлений геморрагического синдрома.
2. Отягощенный наследственный тромботический анамнез.

3. Отсутствие врожденных (или онкологических) заболеваний.
 4. Отсутствие приема лекарственных препаратов, влияющих на состояние гемостаза.
 5. Возраст от 1 до 18 лет.
 6. Информированное согласие родителей детей и детей на обследование и обработку полученных данных.
- Критериями невключения явились:
1. Отсутствие клинических проявлений кровоточивости.
 2. Неотягощенный наследственный тромботический анамнез.
 3. Отказ от заполнения добровольного информированного согласия на обработку полученных данных.
 4. Возраст – старше 18 лет.

В группу сравнения (контроля) включались дети при условии заполнения добровольного информированного согласия родителей детей и самих детей на участие в клиническом исследовании при отсутствии проявлений геморрагического синдрома.

Для проведения данного исследования производился забор материала, которым явились цельная кровь. Молекулярно-генетический анализ проводился в генетической лаборатории КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» г. Барнаула. Проведено исследование восьми генетических протромботических полиморфизмов генов факторов свертывания крови и четырех генов ферментов фолатного цикла. В основе анализа лежит метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции с использованием конкурирующих TagMan-зондов.

Дополнительным необходимым материалом явились амбулаторные карты «Истории развития ребенка» здоровых детей (форма 112/у). При сборе информации о пациенте в дополнение к анамнезу и данным объективного осмотра была использована анкета для уточнения данных геморрагического и тромботического анамнезов, а также выявления дополнительных факторов риска их реализации. Оценка соматического статуса детей проходила по методике,

предложенной А. А. Барановым и Н. П. Шабаловым [61]. Для оценки показателей качества жизни (КЖ) был использован русскоязычный опросник PedsQL 4.0 [219] для возрастной группы детей 13–18 лет. При помощи этой анкеты можно оценить функционирование следующих параметров: физического, эмоционального, социального и школьного.

Программное обеспечение STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., США) использовалось для организации, сортировки, анализа данных. Тестом Шапиро-Уилка проверялась гипотеза о нормальности распределения эмпирических данных. Он оценивает данные выборки с нулевой гипотезой о том, что набор данных распределен нормально. Значение $p > 0,05$ указывало на то, что набор данных распределен нормально, значение p ниже 0,05 указывало на то, что набор данных не распределен нормально. Точным критерием Фишера определялось – существует ли статистически значимая связь между двумя категориальными переменными при расчете распространенности аллелей и генотипов. Статистический z-тест использовался для сравнения и определения значимости различий в распространенности генотипов в исследуемых группах между двумя независимыми выборками при наличии нормального распределения. U-тест Манна-Уитни был использован для определения наличия значительной разницы между двумя независимыми, ненормально распределенными группами данных.

Для нахождения доверительных интервалов долей использовался асимптотический метод χ^2 -квадрат с коррекцией непрерывности Йетса.

При оценке количественной связи между предполагаемой причиной и предполагаемым результатом в случае четырехпольных таблиц использовались отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР), которые позволяли решить, следует ли принять или отвергнуть нулевую гипотезу. В своей простейшей форме оценка отношения шансов и относительного риска заключалась в том, что нулевая гипотеза $H_0: OR=1$ либо $RR=1$. Для оценки чувствительности, специфичности и прогностической значимости каждого признака также использовались четырехпольные таблицы с учетом рекомендаций [148]. Расчет

осуществлялся с помощью программного продукта MedCalc.(<https://www.medcalc.org/>).

По результатам проделанного исследования было установлено, что частота минорного аллеля A(-455) FGB, минорного аллеля T(807) ITGA2 и минорного аллеля 4G(-675) PAI-1 чаще регистрировалась у детей с проявлением кровоточивости при сравнении с группой контроля ($p<0,05$).

При помощи обработки результатов анкетного опроса и анализа амбулаторных карт установлено, что показатели физического развития распределились следующим образом: около 1/3 детей исследуемой группы имели физическое развитие – среднее гармоничное. В группе сравнения этот показатель отмечался почти у половины детей. Нормальные показатели массы тела чаще регистрировались у детей контрольной группы. Отягощенный семейный тромботический и геморрагический анамнез чаще выявлялся у детей с проявлениями микроциркуляторной кровоточивости в виде инсультов (7,7%), инфарктов (4,0%), сосудистых тромбозов (2,2%). Основными клиническими проявлениями геморрагического синдрома у детей исследуемой группы явились носовые кровотечения (63,7%), десневые кровотечения (8,0%), кровоизлияние в склеру глаза (3,4%), склонность к повышенному образованию петехий, экхимозов (16,2%), обильные и длительные кровотечения у девочек пубертатного возраста в период менструального цикла (5,4%) и сосудистые события в виде инсультов и ТИА (2,0%). Внешние фенотипические проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани чаще регистрировались у детей исследуемой группы в виде: микроциркуляторных кровотечений (79,8%), выраженного кифоза (19,9%), аномалии прорезывания зубов (16,8%), плоскостопия (13,7%), видимой венозной сети (10,1%), гипермобильности суставов (4,4%). Наиболее частые висцеральные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани были со стороны органов зрения (35,7%) и пролапса митрального клапана (11,8%).

При оценке распространенности однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз у мальчиков и девочек с проявлением кровоточивости,

минорный аллель A(-455) FGB достоверно чаще регистрировался у девочек ($p<0,05$). Кроме того, при анализе распространенности однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз у мальчиков с проявлением и отсутствием кровоточивости, удалось выявить, что минорный аллель C1565 GPⅢa статистически значимо больше выявлялся у мальчиков с проявлением геморрагического синдрома ($p=0,003$). У девочек с проявлением кровоточивости достоверно чаще выявлялись минорные аллели T(807) ITGA2 и 4G(-675) PAI-1 при сравнении с девочками группы контроля ($p<0,05$).

Анализ встречаемости однонуклеотидных замен в генах, регулирующих гемостаз, показал, что гомозиготный генотип (редкий аллель) Hmzg гена ITGA2 и редкий Hmzg генотип гена PAI-1 достоверно чаще регистрировался у детей с проявлением кровоточивости ($p<0,05$). При сравнении мальчиков с проявлением и без проявлений кровоточивости удалось выявить, что гомозиготный генотип (редкий аллель) достоверно чаще выявлялся в группе детей с геморрагическим синдромом ($p=0,0014$). Сравнительный анализ двух групп девочек с наличием и отсутствием геморрагического синдрома выявил, что гетерозиготный Htzg генотип гена PAI-1 достоверно чаще регистрировался у здоровых девочек ($p=0,045$), а гомозиготный генотип (редкий аллель) значимо чаще выявлялся в группе с микроциркуляторным типом кровоточивости ($p=0,0052$). Распределение встречаемости частот аллелей и генотипов у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости выявило, что имеется отклонение от канонического распределения для частоты генотипа C807T гена ITGA2-тромбоцитарного рецептора к коллагену ($\chi^2=13,900$; $p=0$): наблюдаемая частота редкого гомозиготного генотипа 807 TT гена ITGA2 (N.O.=31,5%) в 1,5 раза больше ожидаемой частоты изученного гена ITGA2 (N.E.=21,8%).

Анализ встречаемости однонуклеотидных замен в генах, регулирующих фолатный метаболизм у мальчиков и девочек с проявлением кровоточивости, выявил, что мажорный аллель A66 MTRR достоверно чаще регистрировался у девочек ($p<0,05$), а минорный аллель G66 MTRR – у мальчиков. Сравнение двух групп девочек с проявлением и отсутствием геморрагического синдрома показал,

что мажорный аллель A66 MTRR достоверно чаще регистрировался у девочек исследуемой группы ($p=0,029$), в то же время минорный аллель G66 MTRR значимо выше фиксировался в группе контроля ($p=0,004$). Определено, что в группе мальчиков с наличием кровоточивости мажорный аллель A66 MTRR регистрировался достоверно чаще при сравнении со здоровыми мальчиками ($p=0,022$). Установлено, что в группе здоровых детей гомозиготный генотип 66 GG MTRR выявлялся достоверно чаще, чем в группе детей с проявлением кровоточивости.

Было зафиксировано, что уровень качества жизни детей с клиническим проявлением геморрагического синдрома ниже, чем у здоровых детей ($p<0,05$). Помимо этого, было отмечено, что у детей контрольной группы выявляется более существенное различие в баллах по показателям социального функционирования (13,3), психосоциального здоровья (12), и эмоционального функционирования (11,8), чем в исследуемой группе. Кроме того, было определено, что достоверно большее количество низких баллов по шкалам физического функционирования (30,0% против 7,5%, $p=0,009$), эмоционального функционирования (60,0% против 37,3%, $p=0,047$), социального функционирования (43,4% против 9,0%, $p<0,001$), школьного функционирования (70% против 46,3%, $p=0,028$), психосоциального здоровья (53,4% против 17,9%, $p<0,001$) и общего балла (53,3% против 11,9%, $p<0,001$) было выявлено у детей с проявлениями кровоточивости, в то время как более высокие баллы по одноименным шкалам чаще определялись среди здоровых детей, но достоверных различий не имели ($p>0,05$).

Проведенный анализ показателей качества жизни у детей с наличием геморрагического синдрома при повышенном уровне гомоцистеина показал, что наиболее низкие баллы были выявлены по шкалам физического функционирования (96,25 балла против 80,35 балла, $p=0,005$), школьного функционирования (84,16 балла против 63,8 балла, $p=0,010$), психосоциального здоровья (84,40 балла против 68,38 балла, $p=0,026$) и общего балла (86,70 балла против 68,14 балла, $p=0,012$), чем у детей с кровоточивостью, но при уровне гомоцистеина в пределах возрастной нормы.

Прием фолиевой кислоты существенно уменьшает уровень гомоцистеина в плазме крови и достоверно приводит к повышению уровня качества жизни по шкалам социального функционирования (93,90 балла против 75,47 балла, $p=0,027$), психосоциального здоровья (81,60 балла против 68,38 балла, $p=0,025$) и общего балла (80,50 балла против 68,14 балла, $p=0,023$). Хочется отметить, что для профилактики гипергомоцистинемии (ГГЦ) и повышения уровня КЖ детям с проявлениями кровоточивости целесообразна рациональная фолатно-витаминная коррекция.

Результаты выполненного нами поиска вошли в основу формирования прогностической шкалы, в которую были включены наиболее значимые предикторы развития сосудистых событий. Данная шкала позволяет производить расчет доминирующих коэффициентов и принимать решение по включению детей в группу риска по сосудистым осложнениям.

Основными прогностическими критериями для включения детей с проявлением геморрагического синдрома в группу риска по сосудистым осложнениям явились: отягощенный наследственный тромботический анамнез, проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани (кифоз, гипермобильность суставов, плоскостопие, видимая венозная сеть, патология органов зрения, аномалии прорезывания зубов, пролапс митрального клапана), носительства редких гомозиготных мутаций ITGA2 и PAI-1, комбинации полиморфизмов MTHFR:677 T/T+MTRR: 66 G/G, а также повышение Д-димера, РФМК, фибриногена и гомоцистеина.

ВЫВОДЫ

1. Основными клиническими проявлениями геморрагического синдрома у детей исследуемой группы явилось наличие носовых кровотечений (63,7%), десневых кровотечений (8%), кровоизлияния в склеру глаза (3,4%), склонность к повышенному образованию петехий и экхимозов (16,2%), обильных и длительных кровотечений у девочек пубертатного возраста в период менструального цикла (5,4%).

Следует отметить, что у детей с проявлениями кровоточивости показатели Д-димера, РФМК, фибриногена, гомоцистеина и фактора Виллебранда были статистически выше, чем у детей контрольной группы ($p<0,001$). При оценке агрегационной функции тромбоцитов на различные индукторы установлено, что в исследуемой группе эти показатели были достоверно ниже при сравнении с группой контроля ($p<0,001$).

2. У детей с проявлением геморрагического синдрома наиболее часто встречаются минорный аллель А гена (-455) FGB, минорный аллель Т гена 807 ITGA2 и минорный аллель 4G гена (-675) PAI-1 ($p<0,05$). В исследуемой группе установлена высокая частота носительства гомозиготного генотипа 807 ТТ гена ITGA2-тромбоцитарного рецептора к коллагену и гомозиготного генотипа 4G(-675)4G гена PAI-1 у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости. Выявлено, что у мальчиков с наличием кровоточивости значимо чаще регистрируется минорный аллель С гена 1565 GPIIIa, а у девочек с большей частотой определяются минорный аллель А гена (-455) FGB G, минорный аллель Т гена 807 ITGA2 ($p<0,05$).

3. Разработана прогностическая шкала для детей с геморрагическим синдромом для включения их в группу риска по сосудистым осложнениям. Содержательными критериями оказались генетические предикторы сосудистых осложнений ITGA2 (его прогностический коэффициент в диагностической таблице составил +2 балла), PAI-1 (прогностический коэффициент +3 балла), ассоциации полиморфизмов MTHFR: 677 T/T+MTRR: 66 G/G (прогностический

коэффициент равен +9 баллов). Кроме того, высокие показатели диагностических баллов были установлены при наличии недифференцированной дисплазии соединительной ткани: кифоз +6 баллов, гипермобильность суставов + 6 баллов, плоскостопие +7 баллов, видимая венозная сеть +4 балла, аномалии прорезывания зубов +2 балла, пролапс митрального клапана +3 балла, патология органа зрения +2 балла. На основании результатов проведенной работы была сформирована группа риска по развитию сосудистых осложнений.

4. Качество жизни у детей с проявлением геморрагического синдрома ниже, чем качество жизни у детей контрольной группы по всем исследованным показателям: физического функционирования (ФФ) ($p=0,049$), эмоционального функционирования (ЭФ) ($p=0,004$), социального функционирования (СФ) ($p=0,016$), школьного функционирования (ШФ) ($p<0,021$), психосоциального здоровья (ПСЗ) ($p=0,003$). Высокий уровень гомоцистеина снижает показатели уровня качества жизни по физическому функционированию ($p=0,005$), школьному функционированию ($p=0,010$), психосоциальному здоровью (ПСЗ) ($p=0,026$) и общему баллу ОБ ($p=0,012$) у детей с наличием кровоточивости. Прием фолиевой кислоты достоверно снижает уровень гомоцистеина в сыворотке крови и повышает качество жизни по шкалам социального функционирования СФ ($p=0,027$), психосоциального здоровья (ПСЗ) ($p=0,025$), общего балла (ОБ) ($p=0,023$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам-педиатрам и врачам узких специальностей необходимо применять разработанную прогностическую шкалу (Таблица 51) для включения детей с проявлением геморрагического синдрома в группу риска по развитию тромботических событий. На основании разработанной таблицы производить подсчет диагностических критериев. При сумме баллов +13 и более пациента необходимо внести в группу риска по сосудистым осложнениям.

Таблица 51 – Прогностическая таблица для отбора пациентов с наличием геморрагического синдрома в группу риска по развитию сосудистых осложнений

№ п/п	Диагностический показатель	Градация признака	Баллы диагностического коэффициента
1	2	3	4
1	Наследственные тромботические события (инфаркты, транзиторные ишемические атаки, инфаркты)	Наличие Отсутствие	+9 -1
Проявление недифференцированная дисплазия соединительной ткани			
2	Кифоз	Наличие Отсутствие	+6 -1
3	Гипермобильность суставов	Наличие Отсутствие	+6 -0,5
4	Плоскостопие	Наличие Отсутствие	+7 -0,5
5	Видимая венозная сеть	Наличие Отсутствие	+4 -0,5
6	Аномалии прорезывания зубов	Наличие Отсутствие	+2 -0,5

Продолжение таблицы 51

1	2	3	4
7	Пролапс митрального клапана	Наличие Отсутствие	+3 -0,5
8	Патология органов зрения	Наличие Отсутствие	+2 -1
Обнаружение генетических полиморфизмов тромбофилии			
9	Тромбоцитарный рецептор коллагена (TGA2 807 TT)	Наличие Отсутствие	+2 -1
10	Ингибитор активатора плазминогена PAI-1(-675) 4G4G	Наличие Отсутствие	+3 -2
11	Комбинация ферментов фолатного метаболизма (MTHFR: 677 T/T+MTRR: 66 G/G)	Наличие Отсутствие	+9 -0,5
Повышение показателей плазменного звена гемостаза			
12	Повышенный уровень Д-димера	Наличие Отсутствие	+5 -1
13	Повышенный уровень РФМК	Наличие Отсутствие	+10 -2
14	Повышенный уровень фибриногена	Наличие Отсутствие	+4 -0,5
15	Повышенный уровень гомоцистеина	Наличие Отсутствие	+4 -0,5

2. Если индекс расчета равен + 12 баллов, то специалист самостоятельно принимает решение о включении пациента в группу риска по сосудистым осложнениям, принимая во внимание клинико-анамнестические данные, результаты лабораторных маркеров тромботической готовности.

3. Отобранные пациенты в группу риска по сосудистым осложнениям ставятся на диспансерный учет педиатром, узким специалистом (гематологом), вносятся в региональный регистр с последующим обследованием и проведением

индивидуальных мероприятий первичной профилактики.

4. Врачам-педиатрам и врачам узкой направленности необходимо проводить работу по выявлению факторов тромбогенного риска в семьях с предрасполагающими факторами по развитию тромбозов (у родственников I-й и II-й степени родства), проведение генетического обследования, определение состояния тромботической готовности, исследования уровня гомоцистеина для своевременной первичной профилактики риска возникновения тромбоза.

5. Детям с наличием гепатоцеребральной дистрофии необходимо проводить курсы приема фолиевой кислоты в дозе 1 мг 1 раз в сутки в течение 2 мес. с последующим контролем уровня гомоцистеина и определения параметров качества жизни. Данные рекомендации необходимо выполнять 1 раз в 6 месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВПС – врожденные пороки сердца
- ГГЦ – гипергомоцистеинемия
- ГМД – гематомезенхимальная дисплазия
- ГЦ – гомоцистеин
- ГЦЦ – гепатоцеребральная дистрофия
- ДСТ – дисплазия соединительной ткани
- НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани
- МНО – международное нормализованное отношение
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОР – относительный риск
- ПТВ – протромбиновое время
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)
- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- ХИАМ – хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах
- MTRR A66G – полиморфизм гена метионин-синтазы редуктазы
- MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
- SNP – однонуклеотидный полиморфизм

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абилитация младенцев с сочетанной перинатальной патологией: возможности персонализации подходов и методов / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, И. А. Беляева и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 91-100.
2. Алимбекова, О. А. Исследование отечественного и зарубежного опыта оценки влияния фолиевой кислоты на сохранение женского здоровья / О. А. Алимбекова // Синергия наук. – 2018. – № 20. – С. 755-768.
3. Анализ протромботического полиморфизма генов свертывающейся системы крови у детей, перенесших тромбозы / Н. В. Малюжинская, М. А. Моргунова, И. В. Петрова и др. // МНИЖ. – 2018. – №10-2. – С. 76.
4. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов / О. Н. Ткачева, Н. К. Руничина, Н. М. Воробьева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16 (3). – С. 4-33.
5. Архипкина, Т. Л. Фолиевая кислота и её роль в репродуктивном здоровье женщин с синдромом поликистозных яичников / Т. Л. Архипкина // Мир медицины и биологии. – 2016. – Т. 12, № 1 (55). – С. 9-17.
6. Бабаев, А. М. Роль наследственно-генетических факторов в этиологии, развитии и течении ИБС / А. М. Бабаев, Д. Б. Зульфугарова // Биомедицина. – 2016. – № 3. – С. 6-12.
7. Бабошина, Н. В. Возрастные особенности микроциркуляции у детей младшего школьного возраста / Н. В. Бабошина, И. А. Тихомирова, Ю. В. Малышева // Журнал медико-биологических исследований. – 2016. – № 1. – С. 13-21.
8. Бабошина, Н. В. Особенности функционирования системы микроциркуляции у лиц обоего пола на разных возрастных этапах / Н. В. Бабошина // Физиология человека. – 2018. – Т. 44, № 4. – С. 107-115.
9. Белова, Л. А. Церебральные венозные тромбозы в детском возрасте / Л. А. Белова // Неврологический вестник. – 2017. – Т. 49, № 2S. – С. 49-56.
10. Белоусова, Н. С. Соотношение ценностных ориентаций и

субъективного качества жизни молодежи / Н. С. Белоусова, Н. А. Юдина. – Екатеринбург, 2017. – 88 с. – URL: <http://elar.uspu.ru/handle/uspu/7279> (дата обращения 07.08.2024).

11. Белоусова, Т. В. Факторы риска развития тромботических осложнений у детей, перенесших критические состояния при рождении / Т. В. Белоусова, А. А. Леонова, В. А. Плюшкин // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – № 3. – С. 95-100.

12. Боголепова, А. Н. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью / А. Н. Боголепова // Медицинский совет. – 2020. – № 8. – С. 29-37.

13. Вальд, А. Последовательный анализ: пер. с англ. Б. А. Севастьянова / А. Вальд. – Москва, 1960. – 328 с.

14. Верушкина, А. С. Эволюция подходов к исследованию качества жизни в медицине 2-й половины XX века / А. С. Верушкина, В. И. Горбунов // Вестник межнационального центра исследования качества жизни. – 2018. – № 31-32. – С. 69-77.

15. Взаимосвязь гомоцистеина и полиморфизмов генов фолатного обмена с клиническими исходами у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / Э. В. Давыдчик, В. А. Снежицкий, Т. Л. Степуро и др. // Медицинские новости. – 2019. – № 9 (300). – С. 39-43.

16. Взаимосвязь статуса водорастворимых витаминов и неврологических нарушений уodialизных пациентов / А. Е. Хрулёв, А. Н. Байкина, Н. А. Шиянова и др. // Неврологический вестник. – 2020. – № 1. – С. 55-59.

17. Внезапная сердечная смерть у лиц молодого и среднего возраста: состояние проблемы и формирование комплексного подхода в ее профилактике / В. А. Качнов и др. // Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии»: сб. тр. науч. конф. – Анапа, 2020. – С. 38-42.

18. Возможности программы ЭВМ «Тромбориск» в оценке риска развития тромбозов / Л. С. Эверт, А. Е. Костюченко, Л. И. Покидышева и др. //

Вестник науки и образования. – 2019. – № 23-1 (77). – С. 90-95.

19. Возрастные особенности перестройки микроциркуляторно-тканевых отношений у юных спортсменов / Ф. Б. Литвин, Д. Ф. Палецкий, П. А. Терехов и др. // Физическое воспитание. – 2020. – № 1-31. – С. 65-74.

20. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика / Б. И. Кузник, В. Г. Ступров, Н. Ю. Левшин и др. – Новосибирск, 2018. – 524 с.

21. Геморрагический синдром новорожденных: дифференциальная диагностика, современные подходы к терапии / Х. А. Албакова, М. Х. Албакова, Л. Н. Богатырева, Ф. Х. Б. Аушева // Национальное здоровье. – 2018. – № 1. – С. 27-33.

22. Геморрагический синдром при дисплазии соединительной ткани / В. М. Делягин, Н. С. Аксёнова, Т. Н. Петренец, С. А. Румянцев // Лечение и профилактика. – 2021. – Т.11, № 1. – С. 26-31.

23. Гемостаз и когнитивный мозг: 5П-медицина и хронотерапия артериальной гипертонии / В. Ф. Пятин, О. А. Маслова, Н. П. Романчук и др. // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7, № 5. – С. 127-183.

24. Генетические аспекты маточных кровотечений пубертатного периода / Е. В. Сибирская, Л. В. Адамян, О. Н. Логинова и др. // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 86–92.

25. Генетические маркеры венозного тромбоэмболизма у хирургических пациентов / И. А. Санец, А. Е. Силин, Ю. И. Ярец и др. // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 155-162.

26. Генетический базис «триединства» структурно-функционального комплекса гемостаза и тромбофилии / К. В. Мазайшвили, Ю. М. Стойко, Т. В. Хлевтова и др. // Вестник СурГУ. Медицина. – 2017. – №1 (31). – С. 39-45.

27. Генетический полиморфизм как детерминанта вероятности ишемического инсульта у лиц молодого возраста / Т. И. Дутова, Е. И. Пелешенко, Д. А. Атякишин, Л. Н. Антакова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 104-110.

28. Глущенко, В. А. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. К. Ирклиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – №1. – С. 56-61.
29. Голых, Л. С. Изменения гемостаза на фоне дисплазии соединительной ткани у детей / Л. С. Голых, Н. А. Дорохов // Scientist. – 2022. – № 1 (19). – С. 54-56.
30. Гомоцистеин и кардиоваскулярная патология: учебное пособие / Е. А. Липницкая, Е. А. Полунина, Б. Ю. Кузьмичев, М. С. Аджян. – Астрахань, 2017. – 54 с.
31. Гомоцистеин и риск нефроцереброваскулярных заболеваний / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин и др. // The Scientific Heritage. – 2020. – № 50-2. – С. 29-35.
32. Гомоцистинемия – маркер мультифакториальных заболеваний детского возраста / А. В. Сабирова, Д. К. Волосников, А. Ф. Долинина и др. // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2021. – № 1. – С. 57-67.
33. Гомоцистинурия у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Т. Э. Боровик и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 457-467.
34. Горшко, О. А. Оценка качества жизни детей и подростков / О. А. Горшко, Г. И. Насибуллина, И. В. Духтанов // Центральный научный вестник. – 2017. – Т. 2, № 9 (26). – С.16-17.
35. Гриневич, Т. Н. Частота встречаемости и ассоциация полиморфных маркеров генов свертывания крови с привычным невынашиванием беременности / Т. Н. Гриневич, С. А. Ляликов, Т. Л. Степуро // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 186-198.
36. Громова, О. А. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Е. И. Гусев // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – № 1. – С. 40-51.
37. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в

медицинско-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Ленинград, 1973. – 144 с.

38. Гугуева, А. В. Генетические полиморфизмы как фактор риска развития осложнений в системе мать-плацента-плод / А. В. Гугуева, И. О. Буштырева, В. В. Чернавский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 34-38.

39. Гурова, М. М. Гомоцистеин-биологическая роль и клиническое значение. Педиатрические аспекты (обзор литературы) / М. М. Гурова, А. А. Ртищева // Университетский терапевтический вестник. – 2020. – Т. 2, № 3. – С. 49-54.

40. Гусина, А. А. Генетические аспекты нарушений фолатного цикла: связь с врожденными пороками развития / А. А. Гусина // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 79-90.

41. Диагностика врожденных нарушений функций тромбоцитов: современное состояние вопроса / Д. В. Фёдорова, П. А. Жарков, С. А. Плясунова и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – № 16 (1). – С. 83-95.

42. Дмитриев, И. В. Особенности геморрагических проявлений при неонатальном сепсисе / И. В. Дмитриев, А. Е. Доросевич // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 163-171.

43. Дорохина, К. Р. Распространенность тромбоэмболии легочной артерии в разных странах мира / К. Р. Дорохина, О. М. Хромцова, М. И. Фоминых // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – № 6 (84). – С. 48-52.

44. Дутова, Т. И. Генетический полиморфизм как детерминанта вероятности ишемического инсульта у лиц молодого возраста / Т. И. Дутова, И. Н. Банин, Н. А. Ермоленко // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 104-110.

45. Евтеева, Д. А. Генетические полиморфизмы MTHFR в развитии дефицита фолиевой кислоты у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Д. А. Евтеева, Л. Б. Гайковая, К. А. Тимоханова // Наукоемкие лабораторные

технологии для клинической медицины: материалы XXVIII Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. – Москва, 2023. – С. 57-59.

46. Жарков, П. А. Использование метода функциональной активности тромбоцитов для диагностики тромбоцитопатий у детей / П. А. Жарков, И. А. Демина, М. А. Пантелеев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – № 15(2). – С. 40-46.

47. Жолдасбекова, А. С. Современные подходы к изучению качества жизни в медицине и кардиологии (литературный обзор) / А. С. Жолдасбекова, Ж. А. Калматаева // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2016. – № 3. – С. 246-251.

48. Закирова, Б. И. Геморрагическая болезнь новорожденных и особенности ее течения / Б. И. Закирова, Ш. К. Хусаинова, Б. С. Очилова // Журнал гепатогастроэнтерологических исследований. – 2022. – Т. 3, № 2. – С. 45-47.

49. Значение определения полиморфных вариантов -1298a>c и -677c>t гена метилентетрагидрофолатредуктазы в прогнозировании врожденной патологии челюстно-лицевой области / О. С. Чуйкин, О. З. Топольницкий, М. В. Гильманов и др. // Проблемы стоматологии. – 2018. – № 2. – С. 126-129.

50. Зобова, Д. А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний / Д. А. Зобова, С. А. Козлов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 3 (39). – С. 132-144.

51. Золото, Е. В. Дисплазия соединительной ткани – проблема в современной медицине / Е. В. Золото // Университетская клиника. – 2018. – № 4 (29). – С. 109-116.

52. Изменение показателей системы гемостаза и уровня гомоцистеина крови на фоне дисплазии соединительной ткани у детей / Н. А. Дорохов, Л. С. Голых, Е. В. Скударнов и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 2. – С. 84-90.

53. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции *in vitro* / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Н. В. Короткова, Н. Д. Мжаванадзе // Гены и клетки. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 22-32.

54. Ионова, Т. И. Значение оценки качества жизни в детской реабилитологии / Т. И. Ионова, Т. П. Никитина // Вестник межнационального центра исследования качества жизни. – 2018. – № 31-32. – С. 5-11.
55. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Вестник ИвГМА. – 2014. – № 3. – С. 5-11.
56. Кадурина, Т. И. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Ч. 2 / Т. И. Кадурина, С. Ф. Гнусаев, В. Г. Арсентьев // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2-2. – С. 239-263.
57. Каменева, Н. Н. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста / Н. Н. Каменева, В. А. Куташов // Центральный научный вестник. – 2016. – Т. 1, № 5. – С. 5.
58. Качество жизни в здравоохранении: критерии, цели, перспективы / Т. Е. Потёмина, С. В. Кузнецова, А. В. Перешеин и др. // Российский остеопатический журнал. – 2019. – № 3-4. – С. 98-106.
59. Качество жизни подростков – носителей протромботических аллельных полиморфизмов / Л. А. Стразенко, В. В. Гордеев, Ю.Ф. Лобанов и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – URL: <http://www.science-education.ru/115-11938> (дата обращения: 03.02.2024).
60. Кашафеева, А. А. Клиническое значение тромбофилии у детей / А. А. Кашафеева, С. Г. Гаймolenко, Т. Л. Соловьева // Забайкальский медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С. 14-20.
61. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных / А. А. Баранов, Ю. Н. Беленков, Е. И. Гусев и др. – Москва, 2006. – 928 с.
62. Клинический случай острого нарушения мозгового кровообращения у ребенка с наследственной тромбофилией / П. В. Шумилов, А. Я. Ильина, А. Л. Мищенко и др. // Pediatriya named after GN Speransky. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 232-236.
63. Комарова, А. Д. Редкие случаи диагностики поздней геморрагической болезни у детей с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом 2

типа / А. Д. Комарова // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 402.

64. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, В. И. Симаненков и др. // КВТиП. – 2017. – № 6. – С. 5-66.

65. Компаративный анализ качества жизни детей-сирот в ситуации болезни / И. Л. Кром, В. М. Чижова, М. С. Дубровина, Д. Л. Дорогойкин // Социология медицины. – 2018. – Т. 17, №1. – С. 54-58.

66. Комплексная антикоагулянтная терапия тромбоэмбологических и инфекционных осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава / В. Ф. Зубрицкий, А. Н. Ивашкин, К. В. Мартиросян, Ю. А. Козлов // Медицинский вестник МВД. – 2017. – № 4. – С. 11-15.

67. Константинова, Е. В. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз заболевания / Е. В. Константинова, Н. М. Балаян, Н. А. Шостак // Клиницист. – 2017. – Т. 11, № 4-1. – С. 10-15.

68. Крылова, А. А. Патогенетическое обоснование применения комбинированного метода лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей: экспериментально-клиническое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03, 14.01.07 / Крылова Анна Андреевна. – Томск, 2018. – 22 с.

69. Кудрявцева, Е. В. Тромбофилии в акушерстве: от генотипа к фенотипу: учебное пособие для врачей / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев. – Екатеринбург, 2019. – 95 с.

70. Кульбак, С. Теория информации и статистика: пер. с англ. Д. И. Гордеева, А. В. Прохорова / под ред. А. Н. Колмогорова / С. Кульбак. – Москва, 1967. – 408 с.

71. Куценко, Л. В. Характеристика поражения почек при эндокринных заболеваниях у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Куценко Людмила Васильевна. – Самара, 2020. – 24 с.

72. Ларина, Т. Н. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор) / Т. Н. Ларина, С. В. Супрун //

Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 70. – С. 113-120.

73. Леонченко, С. В. Генетические факторы венозного тромбоза в свете персонифицированного подхода к лечению пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями / С. В. Леонченко // Наука молодых. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 116-123.

74. Лимаренко, М. П. Комплексная оценка состояния здоровья и качество жизни детей и подростков / М. П. Лимаренко // Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты: сб. науч. тр. – 2017. – С. 626-634.

75. Маркеры активации гемостаза и повреждения эндотелия у пациентов с активным онкологическим заболеванием / А. Б. Добровольский, Ю. А. Федоткина, Е. В. Титаева и др. // Атеротромбоз. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 127-137.

76. Мельник, А. А. Тромбофилия у детей: что и когда необходимо тестировать / А. А. Мельник // Современная педиатрия. – 2018. – № 7 (95). – С. 39-46.

77. Методология формирования группы высокого тромбогенного риска у подростков Алтайского края / Л. А. Строзенко, В. В. Гордеев, Ю.Ф. Лобанов, и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 4. – С.45-50.

78. Механизмы формирования дисфункции эндотелия при инсулинрезистентных состояниях / С. С. Байрамова, О. В. Цыганкова, К. Ю. Николаева, А. А. Старичкова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 27. – С. 32-36.

79. Молекулярно-генетические нарушения генов фолатного и гомоцистеинового обмена в патогенезе ряда многофакторных заболеваний / А. М. Бурдённый, В. И. Логинов, Т. М. Заварыкина и др. // Генетика. – 2017. – Т. 53, № 5. – С. 526-540.

80. Момот, А. П. Модель несостоявшегося тромбоза / А. П. Момот // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2018. – № 2. – С. 100-109.

81. Муратова, А. Ю. Биохимические и генетические основы патогенеза тромбофилии у беременных женщин и влияние на систему гемостаза новорожденных: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 03.01.04; 14.03.03 / Муратова

Анна Юрьевна. – Краснодар, 2017. – 47 с.

82. Нартикоева, М. И. Роль полиморфизма генов в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы / М. И. Нартикоева // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 204-204.
83. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении: генетические и терапевтические аспекты / Т. В. Жиляева, А.В. Сергеева, А.С. Благонравова и др. // Нейрохимия. – 2019. – Т. 36, № 2. – С. 91-100.
84. Наследственный дефицит фактора свертывания крови V: клинические наблюдения / Е. В. Яковлева, Н. И. Коняшина, Л. А. Горгидзе и др. // Гематология и трансфузиология. – 2019. – № 4. – С. 489-500.
85. Наумов, А. В. Три пути реметилирования гомоцистеина / А. В. Наумов, И. В. Данильчик, Ю. В. Сарана // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 2 (54). – С. 27-32.
86. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А. И. Мартынов, Г. И. Нечаева, Е. В. Акатова и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 2-76.
87. Никитина, Т. П. Актуальные аспекты исследования качества жизни в педиатрии / Т. П. Никитина, Т. И. Ионова // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2022. – № 1. – С. 4-18.
88. Нугманова, А. Р. Основные маркеры дисфункции сосудистого эндотелия при первичной открытоугольной глаукоме / А. Р. Нугманова, А. Ш. Загидуллина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 820-824.
89. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, М. В. Путилина и др. // Медицинский совет. – 2020. – № 8. – С. 52-62.
90. Окилджон, Н. Эпидемиология, факторы риска, диагностика и

профилактика тромбоза глубоких вен при переломах длинных костей нижних конечностей / Н. Окилджон, С. Х. Курбанов // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 95-106.

91. Организация качественной медицинской помощи населению: принципы, проблемы, перспективы / М. Ю. Бусурин, С. А. Айкашев, А. Б. Федосеев и др. // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2017. – Т. 26, № 2. – С. 87-98.

92. Основные механизмы реализации лечебного действия цианокобаламина при патологии печени / А. А. Глухов, А. А. Андреев, А. Ю. Лаптиёва, А. П. Остроушко // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2020. – № 4. – С. 84-90.

93. Особенности генетического полиморфизма мутаций, ассоциированных с ишемическим инсультом в молодом возрасте / Т. И. Дутова и др. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – № 65. – С. 131-141.

94. Особенности изменений качества жизни больных муковисцидозом на фоне его эффективного лечения / М. С. Самсонова, О. И. Симонова, И. В. Винярская и др. // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 86-91.

95. Островский, И. М. Здоровье детей по результатам анкетирования родителей / И. М. Островский, Е. В. Прохоров, М. Ю. Нарижный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 105-111.

96. Отто, Н. Ю. Клинические примеры кожного геморрагического синдрома у детей / Н. Ю. Отто, Д. А. Безрукова, А. А. Джумагазиев // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 1 (77). – С. 140-143.

97. Павлова, Т. В. Наследственные тромбофилии и беременность / Т. В. Павлова, И. Л. Воронова, Ю. Г. Соснова // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2017. – № 1-2. – С. 57-62.

98. Панкова, Е. Д. Особенности развития ишемического инсульта у

пациентки молодого возраста (клинический случай) / Е. Д. Панкова, С. С. Бойко // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 3, № 3 (14). – С. 54-58.

99. Панова, М. С. Современные представления о патобиохимических механизмах церебральной ишемии у новорожденных детей / М. С. Панова, А. С. Панченко // Аспирант. – 2017. – № 5. – С. 97-102.

100. Паршина, С. С. Роль нарушения регуляции фолатного цикла в развитии тромботических осложнений и особенности персонализированной антикоагулянтной терапии у больных с сердечно-сосудистой патологией / С. С. Паршина, Т. Н. Афанасьева, И. В. Елисеева // Георгиевские чтения: наследственная и приобретенная патология свертывания крови – тромбозы и кровотечения (диагностика, профилактика, лечение: сб. материалов VI межрегионал. науч.-практ. конф. – Саратов, 2022. – С. 62.

101. Петрищева, Е. В. Инсульты молодого возраста: проблемы ранней диагностики и лечения. Клинический пример / Е. В. Петрищева // Вселенная мозга. – 2019. – Т. 1, № 2. – С. 40-43.

102. Полиморфизм генов фолатного цикла при осложнениях беременности у женщин казахской этнической группы / А. М. Калимагамбетов, М. И. Валяева, А. У. Исабек и др. // Вестник КазНУ. Серия биологическая. – 2017. – Т. 70, № 1. – Р. 66-74.

103. Полтавцева, О. В. Гомоцистеинемия и структурные изменения головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией и транзиторной ишемической атакой / О. В. Полтавцева, Ю. И. Нестеров, А. Т. Тепляков // Медицина в Кузбассе. – 2013. – Т.12, № 1. – С. 44-49.

104. Пономаренко, И. В. Традиционные факторы риска и генные мутации тромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом молодого возраста / И. В. Пономаренко, И. А. Сукманов // Будущее – за пациенториентированной кардиологией: материалы VII съезда кардиологов Сибирского федерального округа совместно с VII Всерос. науч.-практ. конф. // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1S. – С. 120-122.

105. Потехина, Е. С. Формы сосудистой патологии у детей. Острые нарушения мозгового кровообращения / Е. С. Потехина, Е. В. Михайлюк, М. Н. Зененко // Молодежный научный вестник. – 2016. – № 4. – С. 26-29.
106. Путилина, М. В. Эндотелий-мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга / М. В. Путилина // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – № 10. – С. 89-97.
107. Пшеничная, К. И. Геморрагический синдром у детей и подростков с маркерами наследственной тромбофилии / К. И. Пшеничная, Т. А. Мельникова, Е. В. Люгаев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 64-67.
108. Разработка рецептуры и технологии производства диетического шоколада для людей, с генетической предрасположенностью к нарушению фолатного цикла / И. А. Никитин, Ш. Муталлибзода, В. А. Богатырёв и др. // Материалы докл. XII Международн. конф. «Кондитерские изделия XXI века». – Москва, 2019. –190 с.
109. Распределение полиморфных вариантов генов фолатного цикла в популяции подростков г. Барнаула Алтайского края / Л. А. Строзенко, В. В. Гордеев, Ю. Ф. Лобанов, А. П. Момот // Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XVIII съезда педиатров России. – Москва, 2014. – С. 317.
110. Распространенность наследственных факторов тромбогенного риска у подростков г. Барнаула / Л. А. Строзенко, В. В. Гордеев, А. П. Момот, Л. П. Цывкина // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии (с международным участием): материалы VI Всерос. конф. – Москва, 2013. – С. 387-388.
111. Роль алиментарных факторов и ожирения у беременных женщин в развитии акушерской и перинатальной патологии / Н. Б. Чабанова, С. И. Матаев, Т. Н. Василькова и др. // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 4. – С. 6-21.
112. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту / В. И. Корчагин, К. О. Миронов, О. П. Дрибноходова и др. // Анналы клинической и экспериментальной

неврологии. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 65-75.

113. Роль генетических форм тромбофилии при неблагоприятном исходе беременности в анамнезе / С. А. Блощинский, Г. В. Блощанская, Т. М. Черненко, И. Е. Бун // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: сб. науч. тр. Дальневосточной региональной науч.-практ. конф. – 2018. – С. 81-91.

114. Роль наследственных нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития плода у женщин, принимающих противоэpileптические препараты / Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнейдер, Ю. Б. Говорина и др. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 6, № 4. 16-22.

115. Роль полиморфных вариантов генов ADIPOQ, MTHFR, PON1, KCNJ11, TCF7L2, ITLN1 и PPARG в увеличении риска развития ожирения в Кыргызской Республике / Ж. Т. Исакова, В. Н. Кипень, А. Самара и др. // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 44-56.

116. Руководство по гематологии: в 3 т. / под ред. А. И. Воробьева. – 3-е изд. перераб. и доп. – Москва, 2005. – Т. 3. – С. 416.

117. Самигуллина, А. Э. Роль гипергомоцистеинемии в развитии репродуктивной недостаточности (обзор литературы) / А. Э. Самигуллина, А. К. Кушубекова // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2016. – № 6. – С. 30-33.

118. Самсонова, М. С. Современные аспекты изучения качества жизни у детей с муковисцидозом / М. С. Самсонова О. И. Симонова, И. В. Винярская // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, №. 1. – С. 43-48.

119. Свертывание крови в XXI веке: новые знания, методы и перспективы для терапии / Н. А. Подоплелова, В. Б. Сулимов, А. С. Тащилова и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – № 19 (1). – С. 139-157.

120. Селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ: методические рекомендации / Н. Л. Печатникова, Н. О. Брюханова, О. Е. Потехин и др.; Департамент здравоохранения г. Москвы. – Москва, 2017. – 24 с.

121. Семашенко, К. С. Поиск генетических предикторов резистентности к

антитромбоцитарным препаратам у пациентов с ИБС: магистерская дис.: 06.04.01 / Семашенко Ксения Сергеевна. – Красноярск, 2022. – 68 с.

122. Семёновых, Е. А. Полиморфизмы генов фолатного цикла как предикторы гиперкоагуляции / Е. А. Семёновых // Симбиоз-Россия. 2019: сб. тр. конф. – 2019. – С. 267-268.

123. Синдром Германского-Пудлака, тип 6, в сочетании с сосудистой мальформацией кишечника: клинический случай / Н. В. Журкова, Н. Д. Вашакмадзе, Н. В. Суханова и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20, № 86. – С. 595-601.

124. Системно-биологический анализ синергичного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. И. Тапильская, А. Н. Галустян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 65-75.

125. Случай ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка 16 дней / Е. В. Подсвирова, Е. А. Балакирева, Т. А. Романова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 82-86.

126. Современные методы разработки новых лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза / А. В. Сулимов, Д. К. Кутов, А. С. Тащилова и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – № 18. – С. 52.

127. Современные представления о факторах риска церебральных венозных тромбозов / Л. А. Белова, В. В. Машин, А. И. Ситникова, Д. В. Белов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 8-20.

128. Современный подход к лечению и диагностике синдрома внепеченочной портальной гипертензии обусловленного тромбозом воротной вены (обзор литературы) / Е. Р. Косакевич, Е. Е. Фандеев, Е. Ю. Крыжановская, Е. А. Киценко // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2019. – № 2. – С. 41-50.

129. Спичак, И. И. О современных методах диагностики и способах

коррекции состояний, связанных с дефицитом естественных антикоагулянтов (обзор литературы с собственным клиническим наблюдением) / И. И. Спичак, К. Б. Волкова, Е. В. Башарова // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2022. – № 1. – С. 92-105.

130. Способы оценки качества жизни у детей с орфанными заболеваниями / Е. В. Макарова, И. С. Крысанов, Т. П. Васильева и др. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28, № 51. – С. 778-784.

131. Стрелкова, Ю. Н. Фолатный цикл: основные понятия / Ю. Н. Стрелкова // Сб. ст. XXXIV международн. науч.-практ. конф. – Москва, 2021. – С. 31.

132. Стразенко, Л. А. Врожденные и приобретенные факторы тромбогенного риска у девушек-подростков – жителей Алтайского края / Л. А. Стразенко // Вестник Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 220-225.

133. Стразенко, Л. А. Качество жизни мальчиков подросткового возраста г. Барнаула / Л. А. Стразенко // Актуальные вопросы детской и подростковой психиатрии: материалы межрегиональн. науч.-практ. конф. – Барнаул, 2012. – С. 83-85.

134. Стразенко, Л. А. Методологические подходы к определению качества жизни человека / Л. А. Стразенко, П. В. Ушаков // Актуальные вопросы профилактической медицины: материалы науч.-практ. межрегиональн. конф. – Барнаул, 2011. – С.295-297.

135. Стразенко, Л. А. Первичная тромбопрофилактика у подростков на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска: ...дис. докт. мед. наук: 14.01.08 / Стразенко Людмила Анатольевна. – Барнаул, 2014. – 269 с.

136. Стразенко, Л. А. Распространенность полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови у подростков г. Барнаула / Л. А. Стразенко, А. П. Момот, Ю. Ф. Лобанов // Молекулярная диагностика-2014: сб. тр. VIII Всерос. науч.-практ. конф. – Москва, 2014. – С.183-184.

137. Стразенко, Л. А. Состояние здоровья и качество жизни девочек подросткового возраста г. Барнаула Алтайского края / Л. А. Стразенко, В. В. Гордеев, Ю. Ф. Лобанов // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2012. – № 3 (50). – С. 46-49.
138. Стразенко, Л. А. Факторы тромбогенного риска и состояние здоровья подростков г. Барнаула / Л. А. Стразенко, А. П. Момот, Ю. Ф. Лобанов и др. // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 2. – С. 56. –URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17913503_10955483.pdf (дата обращения: 11.03.2024).
139. Темурзиева, Х. М. Роль наследственных и приобретенных факторов риска в развитии флеботромбозов и тромбофлебитов / Х. М. Темурзиева, К. В. Самко // Мечниковские чтения-2019.: материалы Всерос. науч.-практ. студенческой конф. – 2019. – С. 262-263.
140. Тромбоз как мультифакторное событие у детей на примере клинического случая ребёнка с ишемическим инсультом / Л. П. Папаян, К. А. Папаян, М. А. Ракова и др. // Вестник гематологии. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 50-51.
141. Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови / П. А. Жарков, Д. С. Морозова, Г. А. Новичкова и др. // Онкогематология. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 20-30.
142. Тромболитическая терапия у новорожденного с массивным артериовенозным тромбозом. Опыт Морозовской детской городской клинической больницы / Д. В. Аксенов, К. П. Чусов, М. Г. Рябкова и др. // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7, № 2 (24). – С. 59-67.
143. Тромбофилия: клинический случай / С. Я. Доценко, Г. Я. Медведчук, М. В. Шевченко и др. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2017. – Т. 17, №1 (57). – С. 285-287.
144. Тромбоэмбические осложнения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / А. А. Лищинская, А. В. Каграманова, М. Ю. Звяглова и др. // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 10-19.

145. Тромбоэмболия легочной артерии в дебюте наследственной гематогенной тромбофилии / В. В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, Н. Д. Гоборов, Е. А. Филатова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 62. – С. 89-100.
146. Фефелова, Е. В. Патогенетические эффекты гипергомоцистеинемии в эксперименте и клинике: автореферат дис. ... докт. мед. наук: 14.03.03 / Фефелова Елена Викторовна. – Чита, 2021. – 42 с.
147. Филипова, О. А. Предикторы риска и способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей автореферат: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.21 / Филипова Олеся Андреевна. – Екатеринбург, 2023. – 22 с.
148. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва, 1998. – 352 с.
149. Флоринский, Д. Б. Редкие коагулопатии / Д. Б. Флоринский, П. А. Жарков // РЖДГиО. – 2020. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/redkie-koagulopatiy> (дата обращения: 13.03.2023).
150. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции / В. О. Бицадзе, Н. В. Самбурова, Н. А. Макацария, А. Л. Мищенко // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 38-48.
151. Цыганенко, О. В. Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионин-синтазы-редуктазы A66G / О. В. Цыганенко, Л. И. Волкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 25-29.
152. Черкасова, С. В. Роль генетических полиморфизмов тромбофилии в развитии тромбозов у новорождённых детей / С. В. Черкасова // Тез. докл. VIII Общерос. конф. «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология». – Москва, 2022. – С. 26-27.
153. Шкляев, А. Е. Структура распределения мутаций генов фолатного цикла / А. Е. Шкляев, Е. А. Семеновых, Т. О. Толстолуцкая // Труды Ижевской государственной медицинской академии. – 2018. – С. 75-77.

154. Шогирадзе, Л. Д. Роль гомоцистеина в патогенезе аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков / Л. Д. Шогирадзе, В. В. Ковалева, В. В. Ковалева // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т.18, № 34. – С. 32-36.
155. Эпидемиология хронических заболеваний вен / Е. И. Селиверстов, И. П. Авакъянц, А. С. Никишков, И. А. Золотухин // Флебология. – 2016. – № 10 (1). – С. 35-43.
156. Яфошкина, Т. Ю. Посттромботический синдром у детей (обзор литературы) / Т. Ю. Яфошкина, П. А. Жарков // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 45-51.
157. Ящук, А. Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. Г. Ящук, А. В. Масленников // Практическая медицина. – 2016. – № 1 (93). – С. 37-40.
158. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association / D. O. Kleindorfer, A. Towfighi, S. Chaturvedi et al. // Stroke. – 2021. – Vol. 52, № 7. – P. 364-467.
159. ANMCO Cardio-Oncology Task Force. Arterial Thrombosis in Cancer: Spotlight on the Neglected Vessels / M. L. Canale, I. Bisceglia, C. Lestuzzi, I. Parrini // Anticancer Res. – 2019. – Vol. 39, № 9. – P. 4619-4625.
160. Azzini, E. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups / E. Azzini, S. Ruggeri, A. Polito // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 1421.
161. Biomarkers of nutrition for development-folate review / L. B. Bailey, P. J. Stover, H. McNulty et al. // The Journal of nutrition. – 2015. – Vol. 145, № 7. – P. 1636-1680.
162. Blood coagulation factors bound to procoagulant platelets are concentrated in their cap structures to promote clotting / N. A. Podoplelova, A. N. Sveshnikova, Y. N. Kotova et al. // Blood. – 2016. – Vol. 128. – P. 56.
163. Boender, J. A diagnostic approach to mild bleeding disorders / J. Boender, M. J. Kruip, F. Leebeek // J. Thromb. Haemost. – 2016. – Vol.14, № 8. – P. 1507-1516.

164. Branchford, B. R. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism / B. R. Branchford, S. L. Carpenter // Front Pediatr. – 2018. – № 6. – P.142.
165. Cerebral Venous Thrombosis: A Comprehensive Review / P. S. Idiculla, D. Gurala, M. Palanisamy et al. // Eur. Neurol. – 2020. – Vol. 83, № 4. – P. 369-379.
166. Contemporary developments in the discovery of selective factor Xa inhibitors: A review / N. R. Patel, D. V. Patel, P. R. Murumkar, M. R. Yadav // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – Vol. 121. – P. 98.
167. Curcumin, hemostasis, thrombosis, and coagulation / F. Keihanian, A. Saeidinia, R. K. Bagheri et al. // J. Cell. Physiol. – 2018. – Vol. 233, № 6. – P. 4497-4511.
168. Dado, C. D. Pregnancy and Pulmonary Embolism / C. D. Dado, A. T. Levinson, G. Bourjeily // Clin. Chest. Med. – 2018. – Vol. 39, № 3. – P. 525-537.
169. Discovery of a Parenteral Small Molecule Coagulation Factor XIa Inhibitor Clinical Candidate (BMS-962212) / D. J. P. Pinto, M. J. Orwat, L. M. Smith et al. // J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 60. – P. 23.
170. Effectiveness and Safety of Apixaban Versus Warfarin Among Older Patients with Venous Thromboembolism with Different Demographics and Socioeconomic Status / A. T. Cohen, J. Sah, A. D. Dhamane et al. // Adv Ther. – 2021. – Vol. 38, № 11. – P. 5519-5533.
171. Enzymatic lipid oxidation by eosinophils propagates coagulation, hemostasis, and thrombotic disease / S. Uderhardt, J. A. Ackermann, T. Fillep et al. // J. Exp. Med. – 2017. – Vol. 214. – P. 38.
172. Etiologic Puzzle of Coronary Artery Disease: How Important Is Genetic Component? / L. I. Butnariu, L. Florea, M. C. Badescu et al. // Life (Basel). – 2022. – Vol.12, № 6. – P. 865.
173. Factor XIa Inhibitors as New Anticoagulants / M. L. Quan, D. J. P. Pinto, J. M. Smallheer et al. // J. Med. Chem. – 2018. – Vol. 61. – P. 47.
174. Factor XIa-specific IgG and a reversal agent to probe factor XI function in thrombosis and hemostasis / T. David, Y. C. Kim, L. K. Ely et al. // Sci Transl. Med. – 2016. – Vol. 8. – P. 353.

175. Fik Letal. Нарушение свертываемости крови и фибринолиза у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Modern engineering and innovative technologies. – 2019. – № 09-01. – С. 21-31.
176. Fischer-Grote, L. The impact of problematic smartphone use on children's and adolescents' quality of life: A systematic review / L. Fischer-Grote, O. D. Kothgassner, A. Felnhofer // Acta Paediatr. – 2021. – Vol. 110, № 5. – P. 1417-1424.
177. FXIIa inhibitor rHA-Infestin-4: Safe thromboprotection in experimental venous, arterial and foreign surface-induced thrombosis / F. May, J. Krupka, M. Fries et al. // Br. J. Haematol. – 2016. – Vol.173. – P.78.
178. Germain, N. Measuring health-related quality of life in young children: how far have we come? / N. Germain, S. Aballéa, M. Toumi // Journal of Market Access & Health Policy. – 2019. – Vol. 7, № 1. – C. 161.
179. Goldenberg, N. A. Venous thromboembolism in children / N. A. Goldenberg // Clin. Adv. Hematol. Oncol. – 2019. – Vol.17, № 6. – P. 326-329.
180. Gremmel, T. Platelet Physiology / T. Gremmel, A. L. Frelinger, A. D. Michelson // Semin. Thromb. Hemost. – 2016. – Vol. 42, № 3. – P. 191-204.
181. Gresele, P. Inherited Platelet Function Disorders: Algorithms for Phenotypic and Genetic Investigation / P. Gresele, L. Bury, E. Falcinelli // Semin. Thromb. Hemost. – 2016. – Vol. 42, № 3. – P. 292-305.
182. Gupta, M. Docking techniques in pharmacology: How much promising? / M. Gupta, R. Sharma, A. Kumar // Comput. Biol. Chem. – 2018. – Vol. 76. – P.17.
183. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso et al. // Circulation. – 2019. – Vol.139, № 10. – P. 56-528.
184. Hysteresis-like binding of coagulation factors X/Xa to procoagulant activated platelets and phospholipids results from multistep association and membrane-dependent multimerization / N. A. Podoplelova, A. N. Sveshnikova, J. H. Kurasawa et al. // Biochim. Biophys Acta. – 2016. – Vol. 1858. – P. 27.
185. Impact of Platelet Glycoprotein Ia/IIa C807T Gene Polymorphisms on Coronary Artery Aneurysms of KD Patients / W. Li, L. Pi, J. Yuan et al. // Cardiol. Res.

Pract. – 2021. – Vol. 23. – P. 489.

186. In silico Discovery of Novel FXa Inhibitors by Pharmacophore Modeling and Molecular Docking / Y. Pu, H. Liu, Y. Zhou et al. // Nat. Products. Bioprospect. – 2017. – Vol. 7. – P. 56.

187. Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis / S. D. Ma, J. Wang, D. Bezinover et al. // Res. Pract. Thromb. Haemost. – 2019. – Vol.10. – P. 658-667.

188. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y 12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54 / M. P. Bonaca, D. L. Bhatt, P. G. Steg et al. // Eur. Hear. J. – 2016. – № 37. – P.42.

189. Jaffray, J. Deep vein thrombosis in pediatric patients / J. Jaffray, G. Young // Pediatric Blood & Cancer. – 2018. – Vol. 65, № 3. – P. 826-881.

190. Jankun, J. Plasminogen activator inhibitor with very long half-life (VLHL PAI-1) can reduce bleeding in PAI-1-deficient patients / J. Jankun, E. Skrzypczak-Jankun // Cardiovasc. Hematol. Disord Drug Targets. – 2013. – Vol. 13, № 2. – C.144-150.

191. Levy, J. H. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants / J. H. Levy, J. Douketis, J. I. Weitz // Nat Rev Cardiol. – 2018. – Vol.15. – P. 81.

192. Molecular basis of rare congenital bleeding disorders / A. Dorgalaleh, M. Bahraini, M. Shams et al. // Blood Rev. – 2023. – Vol. 59. – 01029.

193. Monagle, P. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children / P. Monagle, F. Newall // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2018. – Vol.18, № 1. – P. 399-404.

194. Nakano, T. A. Venous thromboembolism in pediatric vascular anomalies / T. A. Nakano, C. Zeinati // Front. Pediatr. – 2017. – Vol. 5. – P.158.

195. New factor Xa inhibitors based on 1,2,3,4-tetrahydroquinoline developed by molecular modelling / I. Ilin, E. Lipets, A. Sulimov et al. // J. Mol. Graph. Model. – 2019. – Vol. 89. – P. 215.

196. Novel FXa Inhibitor Identification through Integration of Ligand- and Structure-Based Approaches / C. F. Lagos, G. F. Segovia, N. Nuñez-Navarro et al. // Molecules. – 2017. – № 22. – P.1588.
197. Novel phenylalanine derived diamides as Factor XIa inhibitors / L. M. Smith, M. J. Orwat, Z. Hu et al. // Bioorg Med Chem Lett. – 2016. – № 26. – P. 8.
198. Obaidullah, A. J. Discovery of Chromen-7-yl Furan-2-Carboxylate as a Potent and Selective Factor XIa Inhibitor / A. J. Obaidullah, R. A. Al-Horani // Cardiovasc. Hematol. Agents Med Chem. – 2017. – Vol.15. – P. 8-40.
199. Orally bioavailable pyridine and pyrimidine-based Factor XIa inhibitors: Discovery of the methyl N-phenyl carbamate P2 prime group / J. R. Corte, T. Fang, D. J. P. Pinto et al. // Bioorg Med. Chem. – 2016. – Vol. 24. – P.57-72.
200. Pagadala, N. S. Software for molecular docking: a review / N. S. Pagadala, K. Syed, J. Tuszynski // Biophys. Rev. – 2017. – Vol. 9. – P. 91-102.
201. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ionis-FXIRx, an Antisense Inhibitor of Factor XI, in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis / C. Bethune, M. Walsh, B. Jung et al. // Blood. – 2017. – № 130. – P.1116.
202. Postthrombotic syndrome and other outcomes of lower extremity deep vein thrombosis in children / M. L. Avila, E. Pullenayegum, S. Williams et al. // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2016. – Vol. 128, №. 14. – P. 1862-1869.
203. Principal component analysis of coagulation assays in severely injured children / C. M. Leeper, M. D. Neal, C. McKenna et al. // Surgery. – 2018. – Vol. 163, № 4. – P. 827-831.
204. Pyridazine and pyridazinone derivatives as potent and selective factor XIa inhibitors / Z. Hu, C. Wang, W. Han et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2018. – Vol. 28. – P. 92.
205. Quality of life improvement in children with attention-deficit hyperactivity disorder reduces family s strain: A structural equation model approach / I. Rocco, M. Bonati, B. Corso, N. Minicuci // Child. Care Health. Dev. – 2021. – Vol. 47, № 5. – P. 667-674.

206. Ramiz, S. Pulmonary Embolism in Children / S. Ramiz, M. Rajpurkar // Pediatr. Clin. North. Am. – 2018. – Vol. 65, № 3. – P. 495-507.
207. Risk Assessment and Outcome of Venous Thromboembolism in Pediatric Population in an Academic Care Center of a Low-Middle Income Country. / M. W. Sadiq, R. D. Ukrani, A. Arif et al. // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2021. – № 27. – P. 60.
208. Silvey, M. Risk factors, prophylaxis, and treatment of venous thromboembolism in congenital heart disease patients / M. Silvey, Brandão, L. R. // Front. Pediatr. – 2017. – № 5. – P.146.
209. Sulimov, V. B. Advances in Docking / V. B. Sulimov, D. C. Kutow, A. V. Sulimov // Curr. Med. Chem. – 2019. – Vol. 26. – P. 1-25.
210. Swystun, L. L. The role of leukocytes in thrombosis / L. L. Swystun, P. C. Liaw // Blood. – 2016. – Vol. 128, № 6. – P. 62.
211. Systems biology insights into the meaning of the platelet's dual-receptor thrombin signaling / A. N. Sveshnikova, A. V. Balatskiy, A. S. Demanova et al. // J. Thromb. Haemost. – 2016. – Vol. 14, № 10. – P. 57.
212. The natural history of asymptomatic central venous catheter-related thrombosis in critically ill children / S. Jones, W. Butt, P. Monagle et al. // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2019. – Vol. 133, № 8. – P. 857-866.
213. Thrombin generation and cell-dependent hypercoagulability in sickle cell disease / M. F. Whelihan, M. Y. Lim, M. J. Mooberry et al. // J. Thromb. Haemost. – 2016. – Vol. 14. – P. 52.
214. Thrombophilia, risk factors and prevention / E. Campello, L. Spiezia, A. Adamo, P. Simioni // Expert Rev. Hematol. – 2019. – Vol.12, № 3. – P. 147-158.
215. THROMKID-Plus Studiengruppe der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) and of Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Thrombocytosis in children and adolescents-classification, diagnostic approach, and clinical management / C. Stockklausner, C. M. Duffert, H. Cario et al. // Ann. Hematol. – 2021. – Vol. 100, № 7. – P. 1647-1665.
216. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease / W. R. Hiatt, F. G. R. Fowkes, G. Heizer et al. // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376. – P. 32-40.

217. Trabetti, E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiocerebrovascular risk / E. J. Trabetti // Appl. Genet. – 2018. – Vol. 49. – P. 267-282.
218. van Ommen, C. H. Antithrombotic treatment in neonates and children / C. H. van Ommen // Minerva Pediatr. – 2018. – Vol. 70, № 1. – P. 67-78.
219. 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 / J. W. Varni, M. Seid, T. S. Knight et al. // Arthritis Rheum – 2002. – Vol. 46. – P. 714-725.
220. Venous Thromboembolism among Critically Ill Children: A Narrative Review / A. A. Sochet, A. Kiskaddon, M. Betensky, N. Goldenberg // Semin. Thromb. Hemost. – 2021. – Vol. 47, № 6. – P. 631-642.
221. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management / G. Lassandro, V. V. Palmieri, V. Palladino et al. // Int. J. Environ Res. Public. Health. – 2020. – Vol.11. – P. 49-93.
222. Venous thromboembolism in pediatric age: A 15 year retrospective review / J. V. Andrade, J. Magalhães, C. Resende et al. // Acta Med. Port. – 2018. – № 31. – P. 489-495.
223. Venous Thromboembolism in Pediatric Population in an Academic Care Center of a Low-Middle Income Country // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2021. – Vol. 27. – P.95.
224. Weisel, J. W. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis / J. W. Weisel, R. I. Litvinov // J. Thromb. Haemost. – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 271-282.
225. Yoon, U. Bilateral Superficial Femoral Artery Thrombosis in a 15-Year-Old Caucasian Male with Homozygous Prothrombin G20210A Genotype and Associated Antiphospholipid Syndrome / U. Yoon, L. Kwok I. Flessenkaemper // Int. J. Angiol. – 2016. – Vol. 25, № 5. – P.100-105.