

АННОТАЦИЯ

конкурсной работы д-ра мед. наук, профессора А.П. Момота, д-ра мед. наук, профессора Ю.Ф. Лобанова, канд. мед. наук, доцента Л.А. Строзенко, аспиранта Л.А. Елизарьева: «Формирование группы высокого тромбогенного риска среди населения Алтайского края для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в онтогенезе»

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

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, тромбозы различной локализации, лежащие в основе сердечно-сосудистых заболеваний, являются основной причиной гибели человека. Тромбоз представляет собой важную клиническую проблему и в педиатрической практике. Тромбозы относятся к мультифакторным заболеваниям, в основе которых лежит взаимодействие как внешних, так и внутренних, генетически детерминированных факторов риска.

Особый интерес представляют полиморфные варианты генов, кодирующих белки, принимающие участие в процессах тромбообразования. Носительство врожденных или сопровождающих человека пожизненно факторов тромбогенного риска, обуславливающее склонность к возникновению артериальных и венозных тромбозов – чрезвычайно важная, но мало изученная в педиатрии проблема. Развитие у ребенка (а в последующем у взрослого человека) тромбозов любой локализации способно приводить к тяжелым последствиям, инвалидизации и даже к летальному исходу, что диктует необходимость своевременной диагностики данного состояния и поиска мер первичной тромбопрофилактики. Наблюдение таких детей соответствующими специалистами, своевременная модификация этих факторов риска и коррекция состояния тромбоцитической готовности способны снизить вероятность развития и тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний и в более старшем возрасте.

В отношении тромбоз-ассоциированных заболеваний разработаны принципы вторичной профилактики, но не сформирована методология первичной тромбопрофилактики, отсутствуют критерии отбора пациентов в группу высокого тромбогенного риска.

До настоящего времени в России не проведено ни одного крупного популяционного исследования распространенности тромбогенных полиморфизмов ни у взрослых, ни у детей, отсутствует национальный Регистр пациентов, перенесших тромбоз, имеющих врожденные факторы тромбогенного риска.

В настоящем исследовании определена прогностическая значимость постоянных и временных факторов тромбогенного риска для прогнозирования вероятности развития тромбоза и разработана методология формирования группы высокого тромбогенного риска у подростков Алтайского края.

В данной работе впервые у подростков Алтайского края изучена распространенность аллельных тромбоцитических полиморфизмов и мутаций генов - участников системы гемостаза и фолатного цикла.

В качестве материала для проведения молекулярно-генетического исследования на носительство полиморфных маркеров генов факторов свертывания крови и генов системы

фолатного цикла использованы образцы ДНК 1306 подростков (580 мальчиков и 726 девочек) в возрасте 15-16 лет. Подросткам было проведено генотипирование протромботических аллельных полиморфизмов генов FII, FV, FVII, FXIII, FGB, GrIIIa, PAI-1 и генов фолатного цикла MTHFR 677 и 1298, MTR, MTRR. Дополнительно проводилось анкетирование подростков по установленной в проекте Регистра форме.

Впервые в результате проведенного молекулярно-генетического исследования, авторами установлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в популяции подростков г. Барнаула по частотам генотипов *A10976G* гена FVII и *4G(-675)5G* гена PAI-1, а также по генотипам фолатного метаболизма: *A2756G* гена MTR и *A66G* гена MTRR.

Определено, что популяция подростков характеризуется высокой гетерозиготностью по полиморфным вариантам генов фолатного метаболизма и трем генам факторов свертывания крови: *G(-455)A* гена FGB, *G226A* гена FXIII и *4G(-675)5G* гена PAI-1. Высоко информативными маркерами генного разнообразия являются гены фолатного цикла и ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-1).

При анализе частоты встречаемости мутаций и полиморфных вариантов с учетом половых различий определено, что мутация генотипа *20210 GG* гена FII с большей частотой определялась у мальчиков-подростков ($p=0,025$), гетерозиготная форма этого полиморфизма имела место преимущественно у девочек ($p=0,025$). Полиморфизм *G1691A* гена FV Leiden, мутация *G(-455)A* гена FGB, полиморфизм *4G(-675)5G* гена PAI-1 выявлялись с одинаковой частотой у мальчиков и девочек подросткового возраста ($p>0,05$). Генотип *10976 GG* фактора VII чаще встречался у девочек ($p=0,037$), а у мальчиков отмечена большая частота гетерозиготного генотипа *10976 GA* гена фактора VII ($p=0,036$).

В результате исследования генов фолатного метаболизма выявлено, что 40,5% подростков г. Барнаула Алтайского края являются гетерозиготными носителями полиморфизма *C677T* гена MTHFR. Частоты генотипов фолатного цикла в популяции подростков г. Барнаула отличаются от европейских. Наблюдается высокий процент гомозиготного генотипа *66GG* гена MTRR (41,8%) и частоты минорного аллеля *66G* гена MTRR (56,9%), что позволяет предположить адаптивное преимущество полиморфного варианта *A66G* в процессе эволюции или возможный «эффект основателя».

Исследователями зафиксировано, что полиморфные варианты генов повышенного риска к развитию тромбоза выявлены у 94,3% подростков. Установлено, что носительство множественных протромботических полиморфизмов может значительно повышать риск развития сосудистых катастроф. Показано, что суммарная частота компаундов *G1691A* FV Leiden и *C677T* MTHFR значительно повышает риск развития венозных тромбозов у детей. В данном исследовании компаунды представленных полиморфных вариантов с одинаковой частотой определялись у мальчиков (1,9%) и девочек (1,5%), статистически значимых отличий не выявлено ($p=0,668$). Сочетание компаундов *C677T* гена MTHFR и Hmzg (*4G/4G*) вариант гена PAI-1 чаще выявлялись у мальчиков (18,3%), чем у девочек (13,6%), ($p=0,026$). Носительство данных компаундов ассоциируется с риском развития атеротромбоза, инфаркта миокарда, ранним развитием ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у лиц мужского пола. При статистическом анализе определена значительная частота аллеля *4G* гена PAI-1 у мальчиков-подростков ($p=0,042$), что дает основание предположить высокую вероятность развития сосудистых событий у мальчиков.

Результаты молекулярно-генетического исследования показали отсутствие искомым мутаций и полиморфных вариантов генов лишь у 74 (5,7%) подростков.

Для формирования группы высокого тромбогенного риска (ВТР) учитывались не только постоянные (врожденные) предрасполагающие факторы, но и данные анкет с информацией о личном и семейном тромботическом анамнезе, наличии соматической патологии или других временных факторов риска, к которым были отнесены занятия игровыми видами спорта, наличие хронической инфекции и др.

По результатам анкетирования подростков, исследователями установлено, что семейный тромботический анамнез в 2,8 раза чаще выявлялся у девочек ($p=0,0001$). Бронхиальная астма в 3,4 раза ($p=0,002$), синдром вегето-сосудистой дистонии в 1,3 раза ($p=0,008$) преобладал у мальчиков, у девочек чаще определялись в 4,2 раза заболевания щитовидной железы ($p=0,0002$), хронический пиелонефрит в 4,5 раза ($p=0,0001$), хронический гастродуоденит в 2,2 раза ($p=0,008$), миопия 1,2 раза ($p=0,020$), в 3,9 раз повышенная заболеваемость ОРВИ. Вредные факторы риска встречались одинаково часто, вне зависимости от пола, игровыми видами спорта сравнительно больше в 3,1 раз занимались мальчики ($p=0,0001$).

На основании полученных результатов молекулярно-генетического исследования и данных анкетирования подростков, впервые сформированы критерии отбора и с учетом наиболее информативных постоянных и временных факторов риска отобрана группа подростков высокого тромбогенного риска, в которую вошли 79 подростков, или 6,4% от общего числа обследованных. Наиболее информативными оказались постоянные факторы риска (варианты генов MTHFR, FII, FGB, MTR, GrpIIIa, PAI-1), в число временных факторов риска вошли – ожирение, ювенильный остеохондроз, вегето-сосудистая дистония.

В результате исследования аллельных полиморфизмов генов - участников системы гемостаза и обмена метионина у родственников I-ой и II-ой степени родства (в семьях детей из группы высокого тромбогенного риска) у младшего поколения установлено повышение тромботической готовности по частотам носительства гетерозиготного генотипа FV Лейден ($p=0,018$), гомозиготного генотипа TT 677 MTHFR ($p=0,033$), а также высокий уровень гомоцистеина в сыворотке крови ($p=0,004$) и снижение активности системы протеина C.

Таким образом, в данном научном исследовании впервые разработана и внедрена новая методология формирования группы детей высокого тромбогенного риска. Предложен дифференцированный подход к модификации управляемых факторов риска и к управлению состоянием тромботической готовности. Создан и внедрен в клиническую практику на базе Центров здоровья Алтайского края персонифицированный протокол первичной тромбопрофилактики сердечно-сосудистых заболеваний в онтогенезе. Формируется и наполняется региональный Регистр подростков с высоким тромбогенным риском в онтогенезе. Осуществление первичной тромбопрофилактики у детей в онтогенезе позволит улучшить показатели здоровья детей и в перспективе повысить рождаемость, снизить инвалидизацию и смертность среди трудоспособного населения.

Учитывая то, что в России подобных крупных популяционных исследований по распространенности тромбогенных аллельных полиморфизмов ни у взрослых, ни у детей не проводилось, планируется дальнейшая разработка темы, масштабирование данного проекта на территории Алтайского края и его реализации в других регионах РФ.