© Коллектив авторов, 2019
УДК 616-053.7+616.151.5+616.1
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14056>
ISSN – 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ТРОМБОЗАМ У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

С. Е. Большакова¹, М. В. Гомелля^{1,2}, Т. А. Баирова¹,
О. Н. Бердина¹, О. В. Бугун¹, Л. В. Рычкова¹

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия
² Иркутский государственный медицинский университет, Россия

PECULIARITIES OF THE PERINATAL PERIOD AND THE POLYMORPHISM OF THE GENES OF THE PREDICTION OF THROMBOZEM IN ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Bolshakova S. E.¹, Gomellya M. V.^{1,2}, Bairova T. A.¹,
Berdina O. N.¹, Bugun O. V.¹, Rychkova L. V.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia
² Irkutsk State Medical University, Russia

Изучены особенности течения перинатального периода и их связь с полиморфизмом генов предрасположенности к тромбозам у 97 подростков с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ). Разделение пациентов на группы осуществляли по наличию/отсутствию протромботических изменений (ПТИ) гемостаза. Группу без ПТИ составили 60 подростков, с ПТИ – 37. Наибольшей частотой встречаемости осложнений перинатального периода обладали пациенты с ЭАГ и ПТИ. Показана ассоциация полиморфизма С677Т гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы с развитием ПТИ при ЭАГ. Установлена связь особенностей течения перинатального периода у подростков с ЭАГ с полиморфизмом генов предрасположенности к тромбозам – среди пациентов – носителей рискованных генотипов С/Т и Т/Т статистически значимые различия получены по таким показателям, как осложненное течение беременности, угроза прерывания второй половины беременности, поздний гестоз, хроническая внутриутробная гипоксия плода. Учитывая мультифакториальность гемостазиологических изменений у педиатрических пациентов с кардиоваскулярной патологией, необходимо продолжить проведение научных изысканий в данной области для разработки подходов к профилактике и лечению подобных состояний с позиции персонализированной медицины.

Ключевые слова: гемостаз, полиморфизмы генов, эссенциальная артериальная гипертензия, подростки

The peculiarities of the perinatal period and their connection with the polymorphism of the genes of predisposition to thrombosis in 97 adolescents with essential arterial hypertension (EAH) were studied. The patients were divided into groups according to the presence/absence of prothrombotic changes (PC) of hemostasis. The group without PC was 60 teenagers, with PC – 37 teenagers. It was determined that patients with EAH and PC have the highest frequency of complications of the perinatal period. The association of C677T polymorphism of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene with the development of PC in EAH is shown. The connection between the peculiarities of the perinatal period in adolescents with EAH and the polymorphism of the genes of predisposition to thrombosis was established. Among statistically significant carriers of risk genotypes C/T and T/T, statistically significant differences were obtained in such indicators as complicated pregnancy, the threat of interruption of the second half of pregnancy, late gestosis, chronic intrauterine hypoxia the fetus. Given multifactoriality of hemostasis changes in pediatric patients with cardiovascular pathology, it is necessary to continue conducting scientific research in this field to develop approaches to the prevention and treatment of such conditions from the standpoint of personalized medicine.

Keywords: hemostasis, polymorphisms of genes, essential arterial hypertension, adolescents

Для цитирования: Большакова С. Е., Гомелля М. В., Баирова Т. А., Бердина О. Н., Бугун О. В., Рычкова Л. В. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ТРОМБОЗАМ У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019; 14(1.1):83-87. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14056>

For citation: Bolshakova S. E., Gomellya M. V., Bairova T. A., Berdina O. N., Bugun O. V., Rychkova L. V. PECULIARITIES OF THE PERINATAL PERIOD AND THE POLYMORPHISM OF THE GENES OF THE PREDICTION OF THROMBOZEM IN ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION. *Medical News of North Caucasus*. 2019; 14(1.1):83-87. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14056> (In Russ.)

АД – артериальное давление
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
 ДИ – доверительные интервалы
 ЗВУР – задержка внутриутробного развития
 ОШ – отношение шансов
 ПП ЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
 ПТИ – протромботические изменения
 РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ТВ – тромбиновое время
 УПБ – угроза прерывания беременности
 ХВГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода
 ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертензия
 FII – ген протромбина
 FV – аномалия Лейден
 FVII – ген VII фактора свертывания крови
 MTHFR – ген 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы
 MTRR – ген метионинсинтазы-редуктазы
 PAI-1 – ген ингибитора активатора плазминогена 1 типа

Система гемостаза на каждом этапе жизни человека имеет свои особенности. Становление ее механизмов продолжается на протяжении всего перинатального периода [1, 2]. В исследованиях, проведенных ранее, установлено, что неблагоприятное течение перинатального периода может приводить к изменению баланса между компонентами свертывающей и противосвертывающей систем крови у плода и новорожденного, в ряде случаев увеличивая склонность к избыточному тромбообразованию у детей [3–8]. Вместе с тем в доступной литературе отсутствуют данные о влиянии осложненного течения перинатального периода на состояние гемостаза и риск возникновения тромбоза в подростковом возрасте, особенно на фоне течения эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) [9, 10], что обуславливает необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

Цель исследования – изучить особенности течения перинатального периода и их связь с полиморфизмом генов предрасположенности к тромбозам у подростков с ЭАГ.

Материал и методы. Обследовано 97 подростков в возрасте 14–17 лет, проживающих в Восточной Сибири с диагнозом ЭАГ, установленным на основании клинических и инструментальных критериев, в том числе показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Включенные в исследование подростки не принимали лекарственных препаратов, влияющих на уровень артериального давления (АД) и на систему гемостаза. Все обследуемые подростки относились к одной этнической группе (русские). Распределение пациентов по двум клиническим группам проводили по наличию или отсутствию протромботических изменений (ПТИ) в системе гемостаза. Подростки были отнесены в группу с наличием ПТИ, если у них имели место изменения по одному или нескольким показателям системы гемостаза (укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) менее 28 секунд, снижение протромбина по Квику менее 70 %, укорочение тромбинового времени (ТВ) менее 14 секунд, повышение концентрации фибриногена более 4 г/л, повышение показателей растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) более 6,0 мг/дл). Группу без ПТИ (I) составили 60 подростков, с ПТИ (II) – 37 подростков. Изучали особенности течения перинатального периода, показатели СМАД (аппарат Oscar 2 для системы OXFORD Medilog Prima), показатели гемостаза (коагулометр STA-R Evolution (Швейцария)) и структуру полиморфизмов генов предрасположенности к тромбозам (ген протромбина (FII), аномалия Лейден (FV), ген VII фактора свертывания крови (FVII), ген ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), ген 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR),

ген метионинсинтазы-редуктазы (MTRR)) методом полимеразной цепной реакции (ДНК-технология, РФ). Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». При госпитализации пациенты или их родители (при недостижении подростком 15-летнего возраста) подписывали информированное согласие, в котором отмечено, что данные из истории болезни могут использоваться в научных целях. Все сведения о пациентах были анонимизированы. Статистический анализ проведен с помощью электронных таблиц Excel и программы STATISTICA версия 6.0 (StatSoft, США). Для оценки количественных признаков использовали среднее (M) и среднеквадратичное отклонение (σ). Для описания распределений, не являющихся нормальными, применяли медиану и перцентили – Me (25 %; 75 %). Данные представляли в виде $M \pm \sigma$. Для проверки нормальности распределения использовали критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Сравнение количественных и порядковых переменных проводили с применением параметрического (t-критерия Стьюдента) и непараметрических критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни (U), Вилкоксона (W). В случаях категориальных переменных оценивали значение критерия Пирсона χ^2 (Pearson Chi-Square), учитывая степени свободы (df), и точного критерия Фишера при численности в одной из групп менее 5. Взаимосвязи между качественными признаками анализировали с использованием парных таблиц сопряженности: отношение шансов (ОШ) и двусторонние 95 % доверительные интервалы (ДИ). Значимость рассчитывали с учетом критического значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Клинические группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст подростков I группы составил $15,5 \pm 0,4$ лет – 43 (71,7 %) мальчика и 17 (28,3 %) девочек, II – $16,0 \pm 0,8$ лет – 25 (67,6 %) мальчиков и 12 (32,4 %) девочек.

В подавляющем большинстве случаев дети были рождены от I беременности: I группа – 39 (65,0 %) подростков, II группа – 19 (51,4 %) подростков ($\chi^2=1,87$, df=2, $p=0,391$). Количество обследованных, рожденных от II беременности, в группах составило 13 (21,7 %) и 11 (29,7 %) соответственно ($\chi^2=1,17$, df=2, $p=0,565$). Детей, рожденных от III и более беременности, было 8 (13,3 %) и 7 (18,9 %) соответственно ($\chi^2=2,20$, df=2, $p=0,332$).

Течение беременности, сопровождающееся осложнениями, чаще было отмечено среди матерей подростков с гипертензией и ПТИ – 27 (73,0 %) случаев в сравнении с матерями пациентов, не имеющих изменений гемостаза: 29 (48,3 %) случаев ($\chi^2=4,73$, df=1, $p=0,034$).

Как видно из таблицы 1, у матерей гипертензивных подростков с гематологическими изменениями все представленные осложнения беременности

наблюдались несколько чаще, чем в I клинической группе. Наряду с этим при проведении сравнительного анализа были определены значимые различия по следующим показателям: угроза прерывания во 2 половине беременности (УПБ), поздний гестоз и хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП) ($\chi^2=4,21$, $df=1$, $p=0,044$, $\chi^2=4,68$, $df=1$, $p=0,032$ и $\chi^2=6,80$, $df=1$, $p=0,013$ соответственно).

Таблица 1

Основные осложнения беременности у матерей подростков из групп исследования, n (%)

Осложнения	Подростки с ЭАГ без ПТИ (n=60)	Подростки с ЭАГ и ПТИ (n=37)
УПБ	9 (15,0)	13 (35,1)*
Ранний гестоз	19 (31,7)	16 (43,2)
Поздний гестоз	11 (18,3)	15 (40,5)*
ХВГП	14 (23,3)	19 (51,3)*

* $p(\chi^2) < 0,05$.

Известно, что система гемостаза у плода и новорожденного характеризуется наличием рядом особенностей [11]. У детей, имевших осложнения в перинатальном периоде (недоношенность, гипоксия, гестоз во время беременности, перинатальное поражение центральной нервной системы (ПП ЦНС) и др.), становление гемостатического баланса происходит в более поздние сроки, отмечается дисфункция эндотелия, микроциркуляции и гемодинамики, функций всех систем, обеспечивающих коагуляционный гемостаз [12, 13]. Мы полагаем, что установленные в ходе исследования осложнения течения беременности у подростков с гипертензией и ПТИ, такие как УПБ, поздний гестоз и ХВГП, могли привести к дисбалансу в системе гемостаза еще в раннем детском возрасте, а в последующем на фоне течения артериальной гипертензии увеличилось количество протромбогенных факторов, что привело у данной категории пациентов к формированию ПТИ.

На формирование гемостаза ребенка значительное влияние оказывают не только особенности внутриутробного развития, но и патологические факторы, действующие в интранатальный период, который, несмотря на непродолжительность, имеет чрезвычайно важное значение [13]. Однако при проведении сравнительного анализа между группами пациентов не удалось установить значимых различий в течении интранатального периода. Так, срочные, естественные, неосложненные роды в I группе составили 37 (61,7 %), во II – 19 (51,4 %) ($\chi^2=3,65$, $df=2$, $p=0,162$). Осложненные роды наблюдалось у 18 (48,6 %) матерей I группы и у 23 (38,3 %) матерей II группы ($\chi^2=3,65$, $df=2$, $p=0,163$). Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения отмечалось в 7 (18,9 %) и 8 (13,3 %) случаях соответственно ($\chi^2=0,77$, $df=2$, $p=0,686$).

Таким образом, отсутствие достоверных межгрупповых различий среди подростков с гипертензией в характеристике течения интранатального периода позволяет сделать вывод, что влияние неблагоприятных факторов, действующих во время родов, в большей степени увеличивает риск возникновения непосредственно ЭАГ, нежели сдвигов в системе гемостаза, предрасполагающих к избыточному тромбообразованию.

Абсолютное большинство детей из I и II групп были доношенными: 56 (93,3 %) и 33 (89,1 %) соответственно. Отмечены несколько более низкие сред-

ние показатели срока гестации, массы и длины тела детей при рождении в группе подростков с ПТИ в сравнении с аналогичными показателями у лиц без изменений свертывания крови. Однако следует отметить, что статистической значимости различия не достигли. Так, срок гестации в I группе составил $39,05 \pm 1,47$ недель, во II группе – $38,73 \pm 1,61$ недель ($H=0,735$, $p=0,391$), масса тела $3349,33 \pm 476,25$ и $3193,50 \pm 491,70$ г ($H=1,560$, $p=0,212$), длина тела $51,79 \pm 2,69$ и $50,78 \pm 2,71$ см ($H=1,833$, $p=0,176$) соответственно. Представленная тенденция может быть определена большей распространенностью осложнений беременности, таких как УПБ, поздний гестоз, ХВГП, среди матерей гипертензивных пациентов с ПТИ.

Подростки из II группы в раннем неонатальном периоде несколько чаще, чем обследованные из I группы, имели задержку внутриутробного развития (ЗВУР) плода – 9 (24,3 %) случаев против 7 (11,7 %) ($\chi^2=1,82$, $df=1$, $p=0,186$), ПП ЦНС (I – 9 (15,0 %), II – 8 (21,6 %) ($\chi^2=0,31$, $df=1$, $p=0,577$)), недоношенность (I – 4 (6,7 %), II – 4 (10,8 %) ($p(F)=0,476$)). В литературе существуют данные об изменениях гемостаза у детей с ПП ЦНС. У них отмечаются нарушения выработки эндотелий зависимых вазоактивных компонентов крови и метаболитов арахидоновой кислоты, что влечет за собой повышение прокоагулянтных факторов [1, 3].

Принимая во внимание особенности перинатального периода, мы определили группы здоровья в неонатальном периоде для обследованных пациентов. Так, детей с I группой здоровья среди обследованных без ПТИ было меньше, чем среди подростков с гемостазиологическими сдвигами – 8 (21,6 %) детей против 26 (43,3 %) ($\chi^2=3,83$, $df=1$, $p=0,052$), а лиц с группами IIA и IIB – несколько больше – 19 (51,4 %) и 23 (38,3 %) ($\chi^2=1,09$, $df=1$, $p=0,292$); 9 (24,3 %) и 10 (16,7 %) ($p(F)=0,153$ соответственно). В обеих клинических группах отмечалось по 1 (1,7 и 2,7 % соответственно) случаю рождения детей с хронической патологией (III группа здоровья).

Таким образом, подростки, страдающие гипертензией и имеющие ПТИ, чаще имели морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья, вызванные неблагоприятным течением внутриутробного периода, чем пациенты с ЭАГ без ПТИ.

На сегодняшний день накоплено достаточно данных о роли генетических факторов в формировании ПТИ [14–16]. При анализе распределения частот генотипов изученных полиморфизмов были получены следующие результаты (табл. 2). Между группами гипертензивных подростков с изменениями в гемостазе и без таковых не выявлены значимые различия по частотным характеристикам полиморфизмов коагуляционных факторов (G20210A, R506Q и R353Q), фибринолитической системы (–675 4G/5G) и ферментов фолатного обмена (A1298C и A66G). Была показана ассоциация полиморфизма C677T гена MTHFR с появлением ПТИ у подростков с ЭАГ: носительство данного полиморфизма в 2,5 раза повышало риск возникновения ПТИ (ОШ 2,5; ДИ 1,7–2,6; $p<0,05$). Выявлено значимое увеличение частоты встречаемости генотипа C/T полиморфного гена MTHFR среди детей с ЭАГ и ПТИ (67,8 %) в сравнении с группой гипертензивных пациентов без ПТИ – 43,3 % (ОШ=2,7; ДИ 2,15–3,25; $p<0,05$). Частота аллели T указанного полиморфного гена у пациентов с гипертензией также превалировала у подростков II клинической группы (ОШ=2,5; ДИ 1,89–3,1; $p<0,05$).

Таблица 2

Распределение частот генотипов у обследованных подростков, n (%)

Ген, полиморфизм	Генотип	Подростки с ЭАГ без ПТИ (n=60)	Подростки с ЭАГ и ПТИ (n=37)
FII, G20210A	G/G G/A A/A	59 (98,3) 1 (1,7) 0	37 (100) 0 0
FV, R506Q	R/R R/Q Q/Q	59 (98,3) 1 (1,7) 0	36 (97,3) 1 (2,7) 0
FVII, R353Q	R/R R/Q Q/Q	48 (80) 11 (18,3) 1 (1,7)	32 (86,5) 5 (13,5) 0
PAI-1, -675 4G5G	5G/5G 5G/4G 4G/4G	27 (45) 23 (38,3) 10 (16,7)	13 (35,2) 17 (45,9) 7 (18,9)
MTHFR, C677T	C/C C/T T/T	32 (53,3) 26 (43,3) 2 (3,4)	8 (21,6)* 25 (67,8)* 4 (10,8)
	C T	90 (75,0) 30 (25,0)	41 (55,4) 33 (44,6)*
MTHFR, A1298C	A/A A/C C/C	29 (48,3) 25 (41,7) 6 (10,0)	16 (43,2) 16 (43,2) 5 (13,6)
MTRR, A66G	A/A A/G G/G	26 (43,3) 23 (38,3) 11 (18,3)	13 (35,1) 15 (40,6) 9 (24,3)

* $p(\chi^2) < 0,05$.

Заключительным этапом исследования стало изучение взаимосвязи полиморфизма C677T гена MTHFR с некоторыми особенностями течения перинатального периода у подростков с ЭАГ (табл. 3). При межгрупповом сравнении показателей у гипертензивных пациентов-носителей рискованных генотипов С/Т и Т/Т значимые различия получены по следующим показателям: осложненное течение беременности, УПБ, поздний гестоз, ХВГП. Так, отмечены более высокие значения данных параметров у обладателей аллели Т в гомо- и гетерозиготной форме по отношению к другим подгруппам по частоте осложненного течения беременности: $p(F)=0,022$ при сравнении с пациентами из II группы – носителями С/С-генотипа, $\chi^2=5,48$, $df=1$, $p=0,021$ в сравнении с подростками из I группы – носителями С/Т и Т/Т генотипов, $\chi^2=7,01$, $df=1$, $p=0,014$ при сравнении с лицами из I группы – носителями С/С генотипа. УПБ и ХВГП у данной категории пациентов достоверно чаще отмечены в сравнении с подростками с ЭАГ без ПТИ – носителями С/С генотипа – $p(F)=0,034$ и $\chi^2=10,4$, $df=1$, $p=0,001$ соответственно, а поздний гестоз – в сравнении с подростками из I группы – носителями С/Т и Т/Т генотипов ($p(F)=0,023$).

Установленные взаимосвязи между особенностями течения перинатального периода и наличием неблагоприятных вариантов полиморфизма C677T дают возможность предположить, что обладатели С/Т и Т/Т генотипов имеют более выраженные гемодинамические и коагуляционные изменения, увеличивающие риск тромбообразования. Это может быть обусловлено повреждающим воздействием гомоцистеина на эндотелий и снижением атромбогенности сосудистой стенки в результате нарушения метаболизма данной аминокислоты, вследствие генетически обусловленного снижения концентрации или активности фермента MTHFR.

Таблица 3

Взаимосвязь полиморфизма C677T с особенностями перинатального периода у гипертензивных подростков, n (%)

Параметры	Подростки с ЭАГ и ПТИ (n=37)		Подростки с ЭАГ без ПТИ (n=60)	
	носители генотипов С/Т и Т/Т (n=29)	носители генотипа С/С (n=8)	носители генотипов С/Т и Т/Т (n=28)	носители генотипа С/С (n=32)
Осложненное течение беременности	24 (82,7) *»^	3 (37,5)	14 (50,0)	15 (46,9)
УПБ	11 (37,9)^	2 (25,0)	5 (17,8)	4 (12,5)
Ранний гестоз	12 (41,4)	4 (50,0)	10 (35,7)	9 (28,1)
Поздний гестоз	13 (44,8)»	2 (25,0)	4 (14,3)	7 (21,9)
ХВГП	17 (58,6) ^	2 (25,0)	9 (32,1)	5 (15,6)
ЗВУР	7 (24,1)	2 (25,0)	3 (10,7)	4 (12,5)
Осложненное течение родов	15 (51,7)	3 (37,5)	11 (39,3)	12 (37,5)
Кесарево сечение	6 (20,7)	1 (12,5)	3 (10,7)	5 (15,6)
Недоношенность	3 (10,3)	1 (12,5)	2 (7,1)	2 (6,2)
ПП ЦНС	8 (27,6)	1 (12,5)	4 (14,3)	4 (12,5)
Срок гестации	38,7±0,25	38,62±2,45	38,96±1,26	39,12±1,64
Вес при рождении	3191±400,2	3201±776,1	3356±449	3300±500,6
Рост при рождении	50,93±2,59	50,25±3,24	52,25±2,72	51,38±2,64

Примечание: * – $p(\chi^2) < 0,05$ при сравнении с подростками с ЭАГ и ПТИ – носителями С/С-генотипа; « – $p(\chi^2) < 0,05$ при сравнении с подростками с ЭАГ без ПТИ – носителями С/Т и Т/Т генотипов; ^ – $p(\chi^2) < 0,05$ при сравнении с подростками с ЭАГ без ПТИ – носителями С/С генотипа.

Таким образом, определены особенности течения перинатального периода у подростков с ЭАГ. Наибольшей частотой встречаемости осложнений течения перинатального периода (УПБ и поздний гестоз у матери, ХВГП, меньшее число новорожденных с I группой здоровья) обладают пациенты с ЭАГ и ПТИ. Показана ассоциация полиморфизма C677T гена MTHFR с возникновением ПТИ у подростков с ЭАГ. Установлена связь особенностей течения перинатального периода у лиц подросткового возраста, страдающих артериальной гипертензией, с полиморфизмом генов предрасположенности к тромбозам – среди пациентов-носителей рискованных генотипов С/Т и Т/Т статистически значимые различия получены по показателям осложненного течения беременности, УПБ, позднего гестоза, ХВГП.

Заключение. Особенности течения перинатального периода следует учитывать при обследовании подростков с ЭАГ с целью выявления анамнестических факторов риска избыточного тромбообразования. Проведение молекулярно-генетического обследования окажет помощь практическому врачу в формировании групп пациентов с ЭАГ, предрасположенных к развитию ПТИ, и назначении им персональных программ лечения и реабилитации.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Кузьменко Г. Н., Назаров С. Б. Показатели плазменного гемостаза у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;1:38–43. [Kuzmenko G. N., Nazarov S. B. Parameters of plasma hemostasis in children born on the 35–36th week of gestation. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. – *Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2015;1:38–43. (In Russ.)].
2. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2015;169(3):324–332. <https://doi.org/10.1111/bjh.13301>
3. Бережанская С. Б., Тодорова А. С., Лукьянова Е. А., Каушанская Е. Я., Черных А. Г. Оценка состояния гемостаза у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы методом тромбозластографии. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2015;1:77–77. [Berezhanskaya S. B., Todorova A. S., Lukyanova E. A., Kaushanskaya E. Ya., Chernykh A. G. Evaluation of the state of hemostasis in newborns with perinatal hypoxic damage of the central nervous system by the method of thromboelastography. *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki*. – *Scientific review. Medical science*. 2015;1:77–77. (In Russ.)].
4. Голуб И. Е., Зарубин А. А., Михеева Н. И., Ваняркина А. С., Иванова О. Г. Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных в течении первого часа жизни. *Общая реаниматология*. 2017;13(1):17–23. [Golub I. E., Zarubin A. A., Miheeva N. I., Vanjarkina A. S., Ivanova O. G. The Effect of Severe Birth Asphyxia on the Hemostasis System in Newborns During the First Hour of Life. *Obshhaya reanimatologiya*. – *General resuscitation*. 2017;13(1):17–23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-1-17-23>
5. Деревцов В. В. Некоторые аспекты состояния здоровья детей, рожденных с разными типами внутриутробной задержки роста, в раннем неонатальном периоде. *Казанский медицинский журнал*. 2017;1:44–52. [Derevtsov V. V. Some aspects of the health status of children born with different types of intrauterine growth retardation in the early neonatal period. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. – *Kazan medical journal*. 2017;1:44–52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-44>
6. Дорофеева Е. И., Демихов В. Г., Демихова Е. В., Скобин В. Б., Жаров И. А. [и др.]. Особенности гемостаза у новорожденных детей. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013;53(1):44–47. [Dorofeeva E. I., Demihov V. G., Demihova E. V., Skobin V. B., Zharov I. A. [et al.]. Features of hemostasis in newborns. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. – *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2013;53(1):44–47. (In Russ.)].
7. Иванов Д. О., Козлова Л. В., Деревцов В. В. Вегетативный статус и адаптация у младенцев, имевших разные типы внутриутробной задержки роста. *Педиатрия*. 2017;8(2):15–23. [Ivanov D. O., Kozlova L. V., Derevtsov V. V. Vegetative status and adaptation in infants who had different types of intrauterine growth retardation. *Pediatr.* – *Pediatrist*. 2017;8(2):15–23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED8215-23>
8. Кененбаева С. М., Нарымбаева Д. Т., Тикуннова Е. В., Оспанова Ж. Б., Абдуллаева Г. М. [и др.]. Особенности неонатального периода у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития. *Вестник КазНМУ*. 2013;1:35–38. [Kenenbaeva S. M., Narymbaeva D. T., Tikunova E. V., Ospanova Zh. B., Abdullaeva G. M. [et al.]. Features of the neonatal period in term infants with delayed intrauterine development. *Vestnik KazNМУ*. – *Bulletin Of KazNМУ*. 2013;1:35–38. (In Russ.)].
9. Погодина А. В., Долгих В. В., Рычкова Л. В. Мочевая кислота и факторы кардиометаболического риска при артериальной гипертензии у подростков. *Кардиология*. 2014;54(7):36–42. [Pogodina A. V., Dolgi V. V., Rychkova L. V. Uric acid and cardiometabolic risk factors for hypertension in adolescents. *Kardiologiya*. – *Cardiology*. 2014;54(7):36–42. (In Russ.)].
10. Kolesnikova L., Dzyatkovskaya E., Rychkova L., Polyakov V. New approaches to identifying children of psychosomatic disorders risk group. *Procedia*. – *Social and Behavioral Sciences*. 2015;214:882–889. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2015.11.745>
11. Леонова Е. Ю., Синякин О. Ю. Особенности системы гемостаза у новорожденных детей. *Охрана материнства и детства*. 2016;2(28):76–81. [Leonova E. Ju., Sinjakin O. Ju. Features of the system of hemostasis in newborns. *Ohrana materinstva i detstva*. – *Protection of motherhood and childhood*. 2016;2(28):76–81. (In Russ.)].
12. Авраменко Т. В., Коломийченко Т. В., Янжута С. М. Эндотелиальная дисфункция как фактор риска перинатальных осложнений при артериальной гипертензии. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013;3(1):89–93. [Avramenko T. V., Kolomijchenko T. V., Janjuta S. M. Endothelial dysfunction as a risk factor for perinatal complications in hypertension. *Mezhdunarodnyj zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii*. – *International journal of Pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2013;3(1):89–93. (In Russ.)].
13. Белоусова Т. В., Маринкин И. О., Плюшкин В. А., Леонова А. А. Взаимосвязи в системе мать-плацента-ребенок при состоянии тромботической готовности и гематогенных тромбофилиях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(5):5–15. [Belousova T. V., Marinkin I. O., Pljushkin V. A., Leonova A. A. Interrelations in the mother-placenta-child system in the state of thrombotic readiness and hemogenous thrombophilia. *Bulleten' sibirskoj mediciny*. – *Bulletin of Siberian medicine*. 2016;15(5):5–15. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-5-5-15>
14. Момот А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;1:36–48. [Momot A. P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Rossiiskij zhurnal detskoi gematologii i onkologii*. – *Russian journal of pediatric Hematology and Oncology*. 2015;1:36–48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>
15. Строзенко Л. А., Гордеев В. В., Лобанов Ю. Ф., Рябинина Е. А., Момот А. П. [и др.]. Методология формирования группы высокого тромбогенного риска у подростков Алтайского края. *Тромбоз гемостаз и реология*. 2013;4:45–50. [Strozenko L. A., Gordeev V. V., Lobanov Ju. F., Rjabinina E. A., Momot A. P. [et al.]. Methodology for the formation of a group of high thrombogenic risk in adolescents in the Altai Territory. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. – *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2013;4:45–50. (In Russ.)].
16. Frank Rühle, Monika Stoll PhD. Genetic factors in pediatric venous thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2017;51(1):97–99. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(17\)30077-4](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30077-4)

Сведения об авторах:

Большакова Светлана Евгеньевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории педиатрии и нейрофизиологии; тел.: (3952)207367, 207636; e-mail: sebol@bk.ru

Гомелля Марина Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии; тел.: (3952)207367, 207636; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Баирова Татьяна Ананьевна, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории персонализированной медицины; тел.: (3952)207367, 207636; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Бердина Ольга Николаевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории педиатрии и нейрофизиологии; тел.: (3952)207367, 207636; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Бугун Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе; тел.: (3952)207367, 207636; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Рычкова Любовь Владимировна, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор; тел.: (3952)207367, 207636; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru