

- recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016; 14: 1. doi: 10.1186/s12916-015-0545-7.
34. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H., Patrizio P., Wallace W.H., Hagerly K., et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *American Society of Clinical Oncology. J. Clin. Oncol.* 2006; 24(18): 2917–31.
  35. Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N., Brennan L., Magdalski A.J., Partridge A.H., et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *American Society of Clinical Oncology. J. Clin. Oncol.* 2013; 31(19): 2500–10. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678.
  36. Kucuk M., Bolaman A.Z., Yavasoglu I., Kadikoylu G. Fertility-preserving treatment options in patients with malignant hematological diseases. *Turk. J. Haematol.* 2012; 29(3): 207–16. doi: 10.5505/tjh.2012.72681.
  37. Vantghem M.C., Cornillon J., Decanter C., Defrance F., Karrouz W., Leroy C., et al.; Societe Francaise de Therapie Cellulaire. Management of endocrine-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2014; 9: 162. doi: 10.1186/s13023-014-0162-0.
  38. Chatterjee R., Kottaridis P.D. Treatment of gonadal damage in recipients of allogeneic or autologous transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30(10): 629–35.
  39. Blumenfeld Z., Patel B., Leiba R., Zuckerman T. Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation. *Fertil. Steril.* 2012; 98(5): 1266–70. e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1144.
  40. Cheng Y.C., Takagi M., Milbourne A., Champlin R.E., Ueno N.T. Phase II study of gonadotropin-releasing hormone analog for ovarian function preservation in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Oncologist.* 2012; 17(2): 233–8. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0205.
  41. Cornillon J., Decanter C., Couturier M.A., de Berranger E., François S., Hermet E., et al. Management of endocrine dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC on gonadal failure and fertility. *SFGM-TC. Pathol. Biol. (Paris).* 2013; 61(4): 164–7. doi: 10.1016/j.patbio.2013.07.008.
  42. Tichelli A., Roivo A. Fertility issues following hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev. Hematol.* 2013; 6(4): 375–88. doi: 10.1586/17474086.2013.816507.
  43. Donnez J., Dolmans M.M., Pellicer A., Diaz-Garcia C., Ernst E., Macklon K.T., Andersen C.Y. Fertility preservation for age-related fertility decline. *Lancet.* 2015; 385(9967): 506–7. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60198-2.
  44. Macklon K.T., Jensen A.K., Loft A., Ernst E., Andersen C.Y. Treatment history and outcome of 24 deliveries worldwide after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after autotransplantation. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014; 31(11): 1557–64. doi: 10.1007/s10815-014-0331-z.
  45. Dittrich R., Hackl J., Lotz L., Hoffmann I., Beckmann M.W. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil. Steril.* 2015; 103(2): 462–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.045.
  46. Silber S., Pineda J., Lenahan K., DeRosa M., Melnick J. Fresh and cryopreserved ovary transplantation and resting follicle recruitment. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 30(6): 643–50. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.02.010.
  47. Salooja N., Szydlo R.M., Socie G., Rio B., Chatterjee R., Ljungman P., et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet.* 2001; 358(9278): 271–6.
  48. Cho W.K., Lee J.W., Chung N.G., Jung M.H., Cho B., Suh B.K., Kim H.K. Primary ovarian dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation during childhood: busulfan-based conditioning is a major concern. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2011; 24(11–12): 1031–5.
  49. Byrne J., Rasmussen S.A., Steinhorn S.C., Connelly R.R., Myers M.H., Lynch C.F., et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62(1): 45–52.
  50. Winther J.F., Boice J.D. Jr., Mulvihill J.J., Stovall M., Frederiksen K., Tawn E.J., Olsen J.H. Chromosomal abnormalities among offspring of childhood-cancer survivors in Denmark: a population-based study. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74(6): 1282–5.
  51. Strahm B., Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. *Int. J. Cancer.* 2006; 119(9): 2001–6.
  52. Nakayama K., Liu P., Detry M., Schover L.R., Milbourne A., Neumann J., et al. Receiving information on fertility- and menopause-related treatment effects among women who undergo hematopoietic stem cell transplantation: changes in perceived importance over time. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(11): 1465–74. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.07.019.
  53. Papusha L.I., Balashov D.N., Tyul'pakov A.N., Skorobogatova E.V., Kurnikova E.E., Skvortsova Yu.V., Maschan A.A. Sexual development and gonadal function in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with the use of different conditioning regimens. *Oncohematology. Russian Journal (Onkogematologiya).* 2009; 2: 61–9. (in Russian)
  54. De Vet A., Laven F.H., Themmen A.P., Fauser B.C. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil. Steril.* 2002; 77(2): 357–62.
  55. Laporte S., Couto-Silva A.C., Trabado S., Lemaire P., Brailly-Tabard S., Esperou H., et al. Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of gonadal function after hematopoietic cell transplantation during childhood. *BMC Pediatr.* 2011; 11: 20. doi: 10.1186/1471-2431-11-20.
  56. Nabhan S.K., Bitencourt M.A., Duval M., Abecasis M., Dufour C., Boudjedir K., et al. Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients. *Aplastic Anaemia Working Party, EBMT. Haematologica.* 2010; 95(10): 1783–7. doi: 10.3324/haematol.2010.023929.
  57. Balashov D.N., Papusha L.I., Nazarenko T.A., Trakhtman P.E., Revishvili N.A., Maschan A.A., et al. Recovery of ovarian function and pregnancy in a patient with AML after myeloablative busulfan-based conditioning regimen. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 33(4): e154–5. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181faf7b5.

Поступила 11.09.17

Принята к печати 20.10.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-008.331.1-053.2-092:612.115.12

Рычкова Л.В., Большакова С.Е., Гомелля М.В., Баирова Т.А., Бердина О.Н., Бугун О.В.

## ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАЛИЧИЕМ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания остаются важнейшей причиной смертности во всем мире. Среди них наиболее распространенным заболеванием является эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), которая в России регистрируется у 40% взрослого населения и у 2,4–18% детей и подростков. Исследования, посвященные изучению нарушений в системе гемостаза у больных с ЭАГ, свидетельствуют о возможности формирования протромботических изменений (ПТИ). В настоящее время большинство исследований посвящено изучению этиопатогенеза ЭАГ у детей и подростков, а также ассоциированных с ней патологий. При этом все чаще регистрируются случаи тромботических осложнений ЭАГ у педиатрических пациентов, а факторы, влияющие на возникновение предшествующих тромбозу ПТИ у подростков с ЭАГ, четко не определены.

**Цель исследования** – оценить факторы, потенциально увеличивающие частоту возникновения ПТИ у подростков с ЭАГ.

**Материал и методы.** У 97 подростков-европеоидов (14–17 лет) с ЭАГ, проживающих на территории Восточной Сибири, изучали особенности генеалогического анамнеза, показателей суточного мониторирования уровня артериального давления (СМАД), коагуляционные нарушения системы гемостаза и структуру полиморфизмов генов тромбофилии по данным клинико-анамнестического, функционального и лабораторного исследований. 60 подростков не имели ПТИ (1-я клиническая группа), 37 подростков имели ПТИ (2-я клиническая группа). Контрольную выборку составили 40 здоровых подростков, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами клинических групп.

**Результаты** проведенного исследования позволяют с большой долей вероятности предположить, что отягощенный тромботический генеалогический анамнез, наличие стабильной артериальной гипертензии (САГ) по данным СМАД, повышение уровня тромбинемии, аллельные варианты 677CT и 677T гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) вносят значительный вклад в возникновение ПТИ при ЭАГ у подростков.

**Заключение.** Учитывая мультифакториальность гемостазиологических изменений у педиатрических пациентов с сердечно-сосудистой патологией, необходимы дальнейшие научные изыскания в данной области для разработки подходов к профилактике и лечению подобных состояний с позиции персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** протромботические изменения; гемостаз; полиморфизмы генов тромбофилии; эссенциальная артериальная гипертензия; подростки.

**Для цитирования:** Рычкова Л.В., Большакова С.Е., Гомелля М.В., Байрова Т.А., Бердина О.Н., Бугун О.В. Факторы, ассоциированные с наличием протромботических изменений в системе гемостаза у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(3): 134-140. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-134-140>

Rychkova L.V., Bolshakova S.E., Gomellya M.V., Bairova T.A., Berdina O.N., Bugun O.V.

### FACTORS ASSOCIATED WITH PROTHROMBOTIC CHANGES IN ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, 664003, Russian Federation

Cardiovascular diseases (CVDs) are the major cause of worldwide mortality. The most common CVD is essential hypertension (EH), which is registered in 40% of the adult population and 2.4–18% of children and adolescents in Russia. The study of hemostatic status in hypertensive patients indicates to the prothrombotic changes (PTC). Both EH and hemostatic disorders are known to be heredity associated. However factors related to PTC in adolescents with EH are not clearly defined.

**The aim** of the study was to evaluate factors potentially increasing the frequency of PTC in adolescents with EH.

**Material and methods.** The heritability, indices of blood pressure monitoring (BPM), hemostasis disorders and thrombophilia gene polymorphisms are studied in 97 Caucasian adolescents (aged of 14–17 years) with EH, living in the Eastern Siberia. 60 adolescents had no PTC (1st clinical group), 37 adolescents had PTC (2nd clinical group). Forty healthy age- and gender-matched adolescents are controls.

**Results.** We revealed an important contribution of strong family history of thrombosis, stable arterial hypertension, thrombinemia, C/T and T/T allele carriage C677T *MTHFR* gene to the development of PTC in adolescents with EH.

**Conclusion.** Bearing in mind multifactoriality hemostatic changes in pediatric patients with cardiovascular diseases, the further researches in this are necessary.

**Key words:** prothrombotic changes; hemostasis; thrombophilia gene polymorphisms; essential hypertension; adolescents.

**For citation:** Rychkova L.V., Bolshakova S.E., Gomellya M.V., Bairova T.A., Berdina O.N., Bugun O.V. Factors associated with prothrombotic changes in adolescents with essential hypertension. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(3): 134-140. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-134-140>

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 12 October 2017

Accepted 20 October 2017

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются важнейшей причиной смертности во всем мире. В 2012 г. от ССЗ умерли 17,5 млн человек, что составило 31% от всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 млн человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 млн – в результате инсульта. По оценкам ВОЗ, к 2030 г. от ССЗ умрет около 23,3 млн человек – в основном от болезней

сердца и инсульта, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти [1]. Наиболее распространенным ССЗ является эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), которая в России регистрируется у 40% взрослого населения [2] и у 2,4–18% детей и подростков [3, 4], характеризуется многообразием факторов риска и непредсказуемостью течения [5].

Исследования, посвященные изучению нарушений в системе гемостаза у больных с ЭАГ, свидетельствуют о возможности формирования протромботических изменений (ПТИ), которые могут привести к возникновению опасных для жизни тромботических осложнений (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз поверхностных и глубоких вен и др.), непосредственно связанных с ранней инвалидизацией и смертностью взрослых больных [6, 7]. Частота тромбозов в популяции высока и составляет 1 случай на 1000 человек [1]. Российская Федерация имеет один из самых высоких показателей смертности от инсультов в мире, при этом люди моложе 45 лет с инсультами составляют 5–15% [8].

Исследования последних лет показали, что проблема тромбозов актуальна и для педиатрии, поскольку различ-

#### Для корреспонденции:

Большакова Светлана Евгеньевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории педиатрии и нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; 664003, г. Иркутск, Россия. E-mail: [sebol@bk.ru](mailto:sebol@bk.ru)

#### For correspondence:

Bolshakova Svetlana E., MD, PhD, researcher of Pediatrics and Neurophysiology Laboratory of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, 664003, Russian Federation. E-mail: [sebol@bk.ru](mailto:sebol@bk.ru)

#### Information about authors:

Rychkova L.V., <http://orcid.org/0000-0001-5292-0907>; Bolshakova S.E., <http://orcid.org/0000-0002-3104-4212>; Gomellya M.V., <http://orcid.org/0000-0002-0441-4548>; Bairova T.A., <http://orcid.org/0000-0003-3704-830X>; Berdina O.N., <http://orcid.org/0000-0003-0930-6543>; Bugun O.V., <http://orcid.org/0000-0002-2162-3683>.

ные тромботические осложнения у детей и подростков встречаются часто, а последствия перенесенного тромбоза крайне тяжелы [9, 10]. У лиц с ЭАГ в среднем школьном возрасте нарушение мозгового кровообращения отмечается в 7% случаев, а в возрасте 15–18 лет достигает 10% [11].

ЭАГ и нарушения в системе гемостаза имеют наследственную предрасположенность и комплекс молекулярно-генетических маркеров [12]. Тем не менее, на сегодняшний день не определены факторы, играющие роль в возникновении предшествующих тромбозу ПТИ у подростков с ЭАГ.

Таким образом, рост числа тромбозов во всех возрастных группах, отмечаемый в последние годы, открытие новых молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к тромбозам, трудности ранней диагностики изменений в системе гемостаза и их вклад в течение и прогрессирование многих заболеваний, очень высокая потенциальная опасность тромбогеморрагических нарушений, а также разноречивость результатов проведенных ранее исследований определяют актуальность изучения факторов, ассоциированных с развитием ПТИ у подростков с ЭАГ.

Цель исследования – оценить факторы, потенциально увеличивающие частоту возникновения ПТИ у подростков с ЭАГ.

### Материал и методы

Было обследовано 97 подростков в возрасте 14–17 лет с ЭАГ, проживающих на территории Восточной Сибири (60 подростков с ПТИ – 1-я клиническая группа, 37 подростков без ПТИ – 2-я клиническая группа). У всех обследуемых изучали особенности генеалогического анамнеза, показателей суточного мониторинга артериального давления (СМАД), коагуляционные нарушения системы гемостаза и структуру полиморфизмов генов тромбофилии по данным клиничко-анамнестического, функционального и лабораторного исследований.

Диагноз ЭАГ был установлен на основании клиничко-инструментальных критериев в соответствии с классификацией, разработанной экспертной группой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2003) и Ассоциацией детских кардиологов России (2003) и верифицирован с помощью проведения СМАД.

Оценку показателей артериального давления (АД) осуществляли по таблицам перцентильного распределения АД в зависимости от возраста, пола и роста в соответствии с рекомендациями по «Диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков» Всероссийского научного общества кардиологов (2003). В качестве нормальных принимали показатели систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) 10–89% кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста; уровень САД и/или ДАД в пределах 90–94% оценивали как высокое нормальное АД; высокими считали значения САД и/или ДАД свыше 95% кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Разделение пациентов с ЭАГ на две клинические группы осуществляли по наличию или отсутствию ПТИ. Подростки были отнесены в группу с наличием ПТИ, если у них имелись изменения по одному или нескольким показателям системы гемостаза: укорочение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), снижение протромбина по Квику, укорочение тромбинового времени (ТВ), повышение концентрации фибриногена, повышение показателей растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Под изменениями понимали отклонение значения от референтного значения для данного показателя. За референтные значения принимали: АЧТВ 28–40 с, протромбин по Квику 70–140%, ТВ 14–21 с, фибриноген 2–4 г/л, РФМК 3–6 мг/дл. Изменения учитывали как значимые для АЧТВ менее 28 с, для протромбина по Квику менее 70%, для ТВ менее 14 с, для фибриногена более 4 г/л, для РФМК более 6 мг/дл.

Включенные в исследование подростки не принимали лекарственных препаратов, влияющих на уровень АД и систему гемостаза.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие симптоматической (вторичной) формы артериальной гипертензии, «гипертонии белого халата», вегетососудистой дистонии по гипертензивному типу, принадлежность к неславянской этнической группе или происхождение от смешанных браков, прием лекарственных препаратов, острые инфекционные заболевания.

Контрольную группу составили 40 здоровых подростков, которые в двух предыдущих поколениях не имели родственников с ЭАГ и/или принадлежащих к неславянской этнической группе, не предъявляли жалоб на повышение АД, показатели АД при многократном измерении и по данным суточного мониторинга не превышали 89% кривой распределения АД для соответствующего возраста, пола и роста.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», перед включением в исследование все подростки (а за лиц, не достигших 15-летнего возраста, – их родители) подписывали информированное согласие.

В ходе проведенного исследования применяли следующие методы: клиничко-анамнестический, в том числе генеалогический, функциональные, лабораторные, математико-статистические. Особое внимание при сборе анамнеза жизни уделялось наличию тромботического анамнеза в семье (с уточнением линии родства). Для количественной оценки отягощенности семейного тромботического анамнеза рассчитывали индекс отягощенности (ИО), определяемый отношением общего количества эпизодов тромбоза у кровных родственников пробанда, о которых есть сведения (А), к общему числу всех родственников (Б), исключая пробанда ( $ИО = А/Б$ ). При значении ИО 0–0,2 степень отягощенности анамнеза считали низкой, 0,3–0,5 – умеренной, 0,6–0,8 – выраженной, 0,9 и выше – высокой.

СМАД с определением основных параметров проводили в течение 24 ч на аппарате Oscar 2 для системы OXFORD Medilog Prima.

Лабораторные методы исследования: оценка показателей коагуляционного гемостаза на автоматическом коагулометре STA-R Evolution («Roche Diagnostics», Швейцария) с наборами реагентов фирмы «Roche» (Швейцария) (АЧТВ, протромбин по Квику в %, ТВ, концентрация фибриногена, РФМК); определение полиморфизмов генов тромбофилии – ген протромбина (FII), аномалия Лейдена (FV), ген VII фактора свертывания крови (FVII), ген ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), ген 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), ген метионинсинтазы-редуктазы (MTRR), – методом полимеразной цепной реакции с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с использованием комплектов реагентов SNP-экспресс фирмы «Литех» (Россия) по протоколу производителя.

Статистический анализ проведен с помощью электронных таблиц Excel и пакета прикладных программ Biostat и Statistica версия 6.0 («StatSoft», США). Для количественных признаков использовали оценку средних арифметических: среднее ( $M$ ), среднеквадратичное отклонение ( $SD$ ). 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. Сравнения 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  $\chi^2$ -критерия Пирсона, учитывая степень свободы ( $df$ ), и точного критерия Фишера при численности хотя бы в одной из групп менее 5. Взаимосвязи между качественными признаками анализировали с помощью парных таблиц сопряженности: отношения шансов (ОШ) и двусторонних 95% доверительных интервалов (ДИ). Значимость рассчитывали с учетом критического значения  $p < 0,05$ .

### Результаты

Анализируемый контингент клинических групп был сопоставим по возрасту и полу. Средний возраст подростков в 1-й клинической группе составил  $15,5 \pm 0,4$  года, соотношение мальчиков и девочек составило 71,7 и 28,3%



Таблица 1

## Распределение частот генотипов и аллелей у обследованных подростков

Ген, полиморфизм	Генотип и аллель	Частоты генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов						$p_1$	$p_2$
		здоровые подростки ( $n = 40$ )		подростки с ЭАГ без ПТИ ( $n = 60$ )		подростки с ЭАГ и ПТИ ( $n = 37$ )			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
<i>FII</i> , G20210A	GG							—	—
	GA							—	—
	AA	40	100	59	98,3	37	100	—	—
	G	80	100	119	99,2	74	100	—	—
	A	0		1	0,8	0		—	—
<i>FV</i> , R506Q	RR	39	97,5	59	98,3	1	97,3	—	—
	RQ	1	2,5	1	1,7	0	2,7	—	—
	QQ	0		0				—	—
	R	79	98,7	119	99,2	73	98,6	—	—
	Q	1	1,3	1	0,8	1	1,4		
<i>FVII</i> , R353Q	RR	30	75	48	80	32	86,5	0,89	0,45
	RQ	8	20	11	18,3	5	13,5	0,61	0,74
	QQ	2	5	1	1,7	0			
	R	68	85	107	89,2	69	93,2	0,28	0,26
	Q	12	15	13	10,8	5	6,8	0,08	0,3
<i>PAI-1</i> , -675 4G5G	5G5G	20	50	27	45	13	35,2	0,79	0,41
	5G4G	16	40	23	38,3	17	45,9	0,57	0,75
	4G4G	4	10	10	16,7	7	18,9	0,73	0,52
	5G	56	70	77	64,2	43	58,1	0,67	0,31
	4G	24	30	43	35,8	31	41,9	0,12	0,78
<i>C677T</i> , <i>MTHFR</i>	CC	24	60	32	53,3	8	21,6	0,65	0,001
	CT	15	37,5	26	43,3	25	67,8	0,71	0,02
	TT	1	2,5	2	3,4	4	10,8	0,47	0,18
	C	63	78,7	90	75	41	55,4	0,45	0,34
	T	17	21,3	30	25	33	44,6	0,33	0,003
<i>A1298C</i> , <i>MTHFR</i>	AA	25	62,5	29	48,3	16	43,2	0,15	0,20
	AC	11	27,5	25	41,7	16	43,2	0,15	0,27
	CC	4	10	6	10	5	13,6	0,34	0,84
	A	61	76,3	83	69,2	48	64,9	0,46	0,29
	C	19	23,7	37	30,8	26	35,1		
<i>A66G</i> , <i>MTRR</i>	AA	22	55	26	43,3	13	35,1	0,13	0,21
	AG	13	32,5	23	38,3	15	40,6	0,59	0,75
	GG	5	12,5	11	18,3	9	24,3	0,34	0,41
	A	57	71,3	75	62,5	41	55,4	0,18	0,12
	G	23	28,7	45	37,5	33	44,6		

Примечание. Здесь и в табл. 2: уровень значимости, полученный при сравнении частот аллелей или генотипов:  $p_1$  – между контрольной группой и группой подростков с ЭАГ и ПТИ;  $p_2$  – между 1-й и 2-й клиническими группами. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

соответственно; во 2-й клинической группе –  $16 \pm 0,8$  года, 67,6% мальчиков и 32,4% девочек; здоровых подростков (группа контроля) – 65% мальчиков и 35% девочек, средний возраст  $15,8 \pm 0,9$  года.

В проведенном нами исследовании случаев тромботического осложнения среди обследованных подростков не наблюдалось.

Изучение семейного анамнеза всех обследованных подростков в трёх поколениях показало, что с наибольшей частотой отягощенный семейный тромботический анамнез был отмечен в группе подростков с ЭАГ и ПТИ – 67,6%, что статистически значимо различалось от показателей частоты встречаемости тромбозов у родственников подростков с ЭАГ без ПТИ – 40% (ОШ 2,2; ДИ 1,28–2,99;  $p < 0,05$ ) и группы контроля – 17,5% (ОШ 9,8; ДИ 5,1–7,3;  $p < 0,05$ ).

Средние значения ИО семейного тромботического анамнеза среди подростков, имеющих родственников с тромбозами, были выше у подростков с ЭАГ, чем у здо-

ровых: в 1-й клинической группе –  $0,28 \pm 0,09$ , во 2-й клинической группе –  $0,36 \pm 0,15$ , в контрольной группе –  $0,23 \pm 0,10$  ( $H = 7,50$ ;  $p < 0,05$ ). При попарном сравнении групп статистически значимые различия были выявлены между 1-й и 2-й группой, а также контролем и 2-й клинической группой ( $U = 185$ ;  $Z = 2,3$ ;  $p < 0,05$  и  $U = 41,5$ ;  $Z = 2,1$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

Сравнительный анализ параметров СМАД позволил установить, что стабильная форма ЭАГ отмечалась у 67,6% подростков с гипертензией, имеющих ПТИ, и у 43,3% обследуемых без сдвигов в системе коагуляции (ОШ 2,7; ДИ 1,85–3,55;  $p < 0,05$ ), тогда как лабильная ЭАГ наблюдалась у 32,4 и 56,7% соответственно (ОШ 0,51; ДИ 0,41–0,75;  $p < 0,05$ ). Также у подростков с ЭАГ, имеющих и не имеющих ПТИ, средние значения АД и ЧСС были значимо более высокие, чем у здоровых подростков. При этом во все периоды обследования данные показатели были наиболее высокими у подростков с ЭАГ и изменениями в системе гемостаза.

Таблица 2

**Комбинации полиморфизмов C677T, A1298C и A66G генов фолатного цикла в группах подростков**

Комбинация полиморфизмов	Подростки						$p_1$	$p_2$
	здоровые ( $n = 40$ )		с ЭАГ без ПТИ ( $n = 60$ )		с ЭАГ и ПТИ ( $n = 37$ )			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
C677T + A1298C + A66G	3	7,5	9	15	8	21,6	<b>0,04</b>	0,33
C677T + A1298C	3	7,5	8	13,3	6	16,2	0,45	0,79
C677T + A66G	6	15	10	16,7	12	32,4	0,1	0,08

Исследование показателей коагуляционного гемостаза у подростков с ЭАГ и ПТИ свидетельствовало об интенсификации процессов внутрисосудистого свертывания по сравнению с испытуемыми как 1-й клинической группы, так и группы контроля: активация внутреннего пути свертывания – укорочение АЧТВ, ( $31,69 \pm 4,22$  с против  $32,89 \pm 2,21$  с и  $33,53 \pm 2,68$  с соответственно;  $p < 0,05$ ), активация внешнего пути свертывания – снижение протромбина по Квику ( $80,24 \pm 6,65\%$ , против  $81,53 \pm 6,32\%$  и  $82,42 \pm 4,55\%$  соответственно;  $p < 0,05$ ), активация общего пути свертывания – укорочение ТВ ( $16,87 \pm 2,18$  с против  $17,39 \pm 1,40$  с и  $17,57 \pm 1,29$  с соответственно;  $p < 0,05$ ). Значимые различия между 2-й, 1-й и контрольной группами были обусловлены уровнем тромбоинемии – увеличением концентрации РФМК ( $7,51 \pm 1,95$  г/дл против  $4,60 \pm 0,71$  г/дл;  $p < 0,05$  и  $4,31 \pm 0,95$  г/дл соответственно;  $p < 0,05$ ) и фибриногена ( $3,51 \pm 0,78$  г/л против  $3,16 \pm 0,46$  г/л и  $3,01 \pm 0,56$  г/л;  $p < 0,05$  соответственно), что свидетельствует о скрытой гиперкоагуляции.

Распределение частот генотипов во всех выборках соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. В табл. 1 представлены результаты, полученные при анализе распределения частот аллелей и генотипов изученных полиморфизмов.

Между подростками трёх исследуемых групп не выявлены значимые различия частот полиморфизмов коагуляционных факторов (G20210A, R506Q и R353Q), фибринолитической системы (-675 4G/5G) и ферментов фолатного обмена (A1298C и A66G). В настоящем исследовании была показана ассоциация полиморфизма C677T гена *MTHFR* с развитием ПТИ при ЭАГ. Установлено, что носительство данного полиморфизма в 2,5 раза

увеличивает риск развития ПТИ (ОШ 2,5; ДИ 1,7–2,6;  $p < 0,05$ ). При попарном сравнительном анализе выявлено статистически значимое повышение частоты встречаемости генотипа СТ гена *MTHFR* в группе подростков с ЭАГ и ПТИ (67,8%) по сравнению с группой пациентов с ЭАГ без ПТИ (43,3%; ОШ 2,7; ДИ 2,15–3,25;  $p < 0,05$ ), а также с группой здоровых подростков (37,5%; ОШ 3,5; ДИ 2,8–4,0;  $p < 0,05$ ). Частота аллеля Т полиморфизма C677T гена *MTHFR* среди пациентов с ЭАГ также превалировала у подростков 2-й клинической группы (ОШ 2,5; ДИ 1,89–3,1;  $p < 0,05$ ). Несмотря на то что распределение генотипа ТТ гена *MTHFR* в анализируемых группах статистически значимо не различалось, наиболее часто гомозиготная форма полиморфизма встречалась также у пациентов с ЭАГ и ПТИ. Значимых различий по частоте встречаемости генотипов СС и СТ и аллеля С полиморфизма C677T гена *MTHFR* между пациентами с ЭАГ без ПТИ и контрольной выборкой не выявлено.

Также выявлено сочетание нескольких полиморфизмов генов различных компонентов системы гемостаза и их комплексное влияние на процессы свертывания (табл. 2). Прослеживается тенденция к большей частоте выявления носительства неблагоприятных генотипов и аллелей, а также сочетания нескольких полиморфных генов во 2-й клинической группе по сравнению с 1-й клинической группой (ОШ 1,5; ДИ 0,59–2,4;  $p > 0,05$ . При этом выявлены значимые различия в частоте встречаемости комбинированных форм носительства у пациентов с ЭАГ и ПТИ по сравнению с контрольной выборкой (ОШ 3,3; ДИ 2,4–4,08;  $p < 0,05$ ).

Заключительным этапом нашего исследования стало изучение взаимосвязи полиморфизма C677T гена *MTHFR* с показателями АД и коагуляционного гемостаза у подростков с гипертензией.

В табл. 3 приведены сравнительные результаты изучения показателей АД по данным СМАД у пациентов-носителей аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) полиморфизма C677T гена *MTHFR*.

Из проанализированных показателей АД внутригрупповых различий в зависимости от носительства нормального или патологического генотипа не выявлено. При межгрупповом сравнении данных показателей среди пациентов – носителей неблагоприятных генотипов СТ и ТТ статистически значимые различия получены по показателям среднедневного и средненочного ДАД и индекс времени гипертензии САД в дневное и ночное время. Отме-

Таблица 3

**Взаимосвязь генотипов СТ и ТТ полиморфизма C677T гена *MTHFR* с параметрами СМАД у подростков с гипертензией ( $M \pm \sigma$ )**

Параметр	Подростки с ЭАГ и ПТИ (n = 37)		Подростки с ЭАГ без ПТИ (n = 60)		$p_1$	$p_2$	$p_3$	$p_4$
	СТ и ТТ (n = 29)	СС (n = 8)	СТ и ТТ (n = 28)	СС (n = 32)				
САД среднедневное, мм рт. ст.	$138,7 \pm 7,3$	$138 \pm 6,5$	$134,8 \pm 9,1$	$133,9 \pm 8,5$	0,76	0,59	0,08	0,10
ДАД среднедневное, мм рт. ст.	$79,3 \pm 7,1$	$79,9 \pm 4,5$	$74,9 \pm 5,5$	$75,1 \pm 6,1$	0,82	0,94	<b>0,02</b>	<b>0,05</b>
САД средненочное, мм рт. ст.	$117,8 \pm 7,8$	$120,4 \pm 11,9$	$115,9 \pm 7,8$	$112,8 \pm 6,5$	0,91	0,29	0,24	0,17
ДАД средненочное, мм рт. ст.	$62,3 \pm 8,1$	$66,7 \pm 5,4$	$58,1 \pm 5,9$	$58,1 \pm 6,4$	0,09	0,81	<b>0,03</b>	<b>0,001</b>
ИВ САД днем, %	$59,5 \pm 22,3$	$68,5 \pm 23,8$	$44,4 \pm 23,8$	$40,6 \pm 24,5$	0,27	0,49	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>
ИВ САД ночью, %	$50,1 \pm 26,2$	$65,7 \pm 34,7$	$36,2 \pm 26,8$	$27,6 \pm 21,3$	0,12	0,23	<b>0,03</b>	<b>0,01</b>
ИВ ДАД днем, %	$25,9 \pm 16,1$	$24,5 \pm 11,9$	$19,9 \pm 16,4$	$23,4 \pm 17,2$	0,91	0,42	0,12	0,65
ИВ ДАД ночью, %	$25,9 \pm 22,8$	$28 \pm 23,3$	$20,7 \pm 23,5$	$22,2 \pm 20,2$	0,85	0,44	0,22	0,47

Примечание. Здесь и в табл. 4: уровень значимости, полученный при сравнении параметров СМАД:  $p_1$  – между группой подростков с ЭАГ и ПТИ – носителями генотипов СТ и ТТ и группой подростков с ЭАГ и ПТИ – носителями генотипа СС;  $p_2$  – между группой подростков с ЭАГ без ПТИ – носителями генотипов СТ и ТТ и группой подростков с ЭАГ без ПТИ – носителями генотипа СС;  $p_3$  – между группой подростков с ЭАГ и ПТИ – носителями генотипов СТ и ТТ и группой подростков с ЭАГ без ПТИ – носителями генотипов СТ и ТТ;  $p_4$  – между группой подростков с ЭАГ и ПТИ – носителями генотипа СС и группой подростков с ЭАГ без ПТИ – носителями генотипа СС. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

**Взаимосвязь генотипов СТ и ТТ полиморфизма С677Т гена *MTHFR* с показателями коагуляционного гемостаза у подростков с гипертензией ( $M \pm \sigma$ )**

Показатель	Подростки с ЭАГ и ПТИ ( $n = 37$ )		Подростки с ЭАГ без ПТИ ( $n = 60$ )		$P_1$	$P_2$	$P_3$	$P_4$
	СТ и ТТ ( $n = 29$ )	СС ( $n = 8$ )	СТ и ТТ ( $n = 28$ )	СС ( $n = 32$ )				
АПТВ, с	31,9 ± 3,8	30,8 ± 5,6	33,1 ± 1,9	32,8 ± 2,4	0,82	0,57	0,43	0,81
Протромбин по Квику, %	80,1 ± 7,5	80,6 ± 1,9	80,9 ± 6,2	82,1 ± 6,5	1,00	0,61	0,95	0,80
ТВ, с	16,9 ± 2,4	17,1 ± 1,3	17,5 ± 1,4	17,3 ± 1,4	0,49	0,44	0,35	0,73
Фибриноген, г/л	3,6 ± 0,8	3,1 ± 0,5	3,1 ± 0,5	3,2 ± 0,4	0,15	0,48	<b>0,03</b>	0,61
РФМК, г/дл	7,9 ± 2,0	6,2 ± 0,9	4,8 ± 0,6	4,4 ± 0,7	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>

чены значимо более высокие значения данных параметров у обладателей аллеля Т в гомо- и гетерозиготной форме в сравнении с носителями нормального генотипа СС.

Закономерен вопрос о вкладе полиморфизма С677Т гена *MTHFR* в реализацию измененного коагуляционного потенциала у подростков с ЭАГ и ПТИ.

Исследование показателей коагуляционного гемостаза выявило значимо более выраженные гемостазиологические сдвиги, предрасполагающие к избыточному тромбообразованию, у пациентов – носителей неблагоприятных генотипов СТ и ТТ при сравнении как внутри групп, так и между группами исследования. При этом у данной когорты пациентов выявлены более высокие показатели концентрации фибриногена и РФМК в крови (табл. 4).

### Обсуждение

Выявленные нами особенности семейного тромботического анамнеза у подростков с ЭАГ и изменениями гемостаза подтверждают вклад наследственного фактора в развитие ПТИ, увеличивающих риск возникновения тромботических осложнений. В результате анализа полученных данных СМАД в трех исследуемых группах установлено, что в большей степени сдвиги в системе гемостаза были обусловлены длительностью влияния гемодинамического фактора в виде повышения показателей АД в течение суток, о чем свидетельствует значимо большая частота встречаемости стабильной формы ЭАГ среди пациентов с изменениями гемостаза, чем у испытуемых без гемокоагуляционных сдвигов. Оценка показателей коагуляционного гемостаза показала, что у подростков с ЭАГ имеется тенденция к гиперкоагуляции, о чем свидетельствует значимое повышение концентрации фибриногена и РФМК. Результаты, полученные в ходе молекулярно-генетического исследования, не позволяют сделать однозначных выводов о влиянии полиморфизмов генов свертывающих факторов (FII, FV и FVII), фибринолитической системы (PAI-I) и ферментов фолатного обмена (A1298C и A66G) на генетическую предрасположенность к развитию ПТИ у подростков с ЭАГ, так как значимых различий по распределению генотипов и аллелей между группами не выявлено, а частотные характеристики были сопоставимы с распространенностью в популяции и данными других авторов [13–15]. Вместе с тем, отсутствие значимых различий между группами исследования не опровергает возможного вклада изученных полиморфизмов в развитие ПТИ в силу мультифакторной природы развития данного состояния. Возможно сочетание нескольких полиморфизмов генов различных компонентов системы гемостаза и их комплексное влияние на процессы свертывания. Кроме того, отсутствие статистически значимого различия между группами по изучаемым показателям может объясняться недостаточностью выборки исследования. Между тем, прослеживалась тенденция к большей частоте выявления носительства неблагоприятных генотипов

и аллелей, а также сочетания нескольких полиморфных генов, в группе подростков с ЭАГ и ПТИ по сравнению с другими группами исследования. В настоящем исследовании была показана ассоциация полиморфизма С677Т гена *MTHFR* с развитием ПТИ при ЭАГ. Установленные в ходе нашего исследования взаимосвязи между параметрами СМАД, показателями гемостаза и наличием неблагоприятных вариантов полиморфизма С677Т позволяют предположить, что носители генотипов СТ и ТТ имеют более выраженные гемодинамические и коагуляционные изменения, увеличивающие риск тромбообразования. По нашему мнению, это может быть обусловлено повреждающим воздействием гомоцистеина на эндотелий и снижением атромбогенности сосудистой стенки в результате нарушения метаболизма данной аминокислоты, вследствие наследственного снижения активности фермента *MTHFR*.

### Выводы

1. Результаты проведенного исследования позволяют с большой долей вероятности предположить, что отягощенный семейный тромботический анамнез, наличие САГ по данным СМАД, повышенный уровень тромбинемии, наличие аллельных вариантов СТ и ТТ полиморфизма С677Т гена *MTHFR* вносят значительный вклад в возникновение ПТИ при ЭАГ у подростков.

2. У подростков с ЭАГ, являющихся носителями генотипов СТ и ТТ полиморфизма С677Т гена *MTHFR*, выше риск развития тромботических осложнений за счет более выраженных гемодинамических и коагуляционных изменений.

3. Учитывая мультифакториальность гемостазиологических изменений у подростков с кардиоваскулярной патологией, необходимы дальнейшие научные изыскания в данной области для разработки подходов к профилактике и лечению подобных состояний с позиции персонализированной медицины.

**Финансирование.** Финансовой поддержки исследование не имело.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень №317, январь 2015 г. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 06.02.17)
- Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 г. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 1: 9–13.
- Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А., Конь И.А., Леонтьева И.В., Розанов В.Б. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 6: 1–39.
- Riley M., Blum B. High blood pressure in children and adolescents. *Am. Fam. Physician*. 2012; 85(7): 693–700.
- Колесникова Л.И., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В. *Проблемы психосоматической патологии детского возраста*. Новосибирск: Наука; 2005.
- Козловская И.Л., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Лечение резистентной артериальной гипертензии: новые перспективы. *Русский медицинский журнал. Кардиология*. 2012; 25: 1238–43.



7. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32(23): 2999–3054.
8. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза*. М.: Ньюдиамед; 2006.
9. Долгих В.В., Гомелля М.В., Филиппов Е.С., Рычкова А.В. Особенности коагуляционного гемостаза и фибринолиза при эссенциальной артериальной гипертензии у детей. *Кардиология*. 2015; 55(11): 69–72.
10. Brady T.M., Feld L.G. Pediatric approach to hypertension. *Semin. Nephrol.* 2009; 29(4): 379–88.
11. Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overhaus M. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome. *J. Physiol. Heart. Circ.* 2005; 289(1): 228–36.
12. Баирова Т.А., Колесникова Л.И., Долгих В.В., Бимбаев А.Б., Шадрин Н.А. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и его роль в реализации эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009; 88(5): 37–42.
13. Жданова Л.В., Щербак М.Ю., Решетняк Г.М., Патрушев Л.И., Александрова Е.Н., Алдаров А.Б. Причины ишемических инсультов у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2011; 90(5): 88–90.
14. Постнов А.Ю., Гончарова Л.Н., Хасанова З.Б., Бирлюкова Д.В., Конавалова Н.В., Тимошкина Е.И. и др. Изучение генетических маркеров тромбоза у лиц с артериальной гипертензией титульного населения Республики Мордовия. *Архив патологии*. 2009; 71(4): 34–6.
15. Scazzone C., Acuto S., Guglielmini E., Campisi G., Bono A. Methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is not related to plasma homocysteine concentration and the risk for vascular disease. *Exp. Mol. Pathol.* 2009; 86(2): 131–3.
3. Aleksandrov A.A., Bubnova M.G., Kislyak O.A., Kon I.A., Leonteva I.V., Rozanov V.B., et al. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Russian recommendations. *Russian Journal of Cardiology (Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal)*. 2012; 6: 1–39. (in Russian)
4. Riley M., Bluhm B. High blood pressure in children and adolescents. *Am. Fam. Physician*. 2012; 85(7): 693–700.
5. Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Polyakov V.M., Rychkova L.V. *Psychosomatic pathology problems in children*. Novosibirsk: Science; 2005. (in Russian)
6. Kozlovskaya I.L., Bulkina O.S., Karpov Yu.A. Treatment-resistant hypertension: a new perspective. *Russian Medical Journal. Cardiology (Russkiy meditsinskiy zhurnal. Kardiologiya)*. 2012; 25: 1238–43. (in Russian)
7. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32(23): 2999–3054.
8. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnosis and therapy controlled hemostasis disorders*. Moscow: Nyudiamed; 2006. (in Russian)
9. Dolgikh V.V., Gomel'ya M.V., Filippov E.S., Rychkova A.V. Features of coagulation and fibrinolysis in essential hypertension in children. *Cardiology. Russian Journal (Kardiologiya)*. 2015; 55(11): 69–72. (in Russian)
10. Brady T.M., Feld L.G. Pediatric approach to hypertension. *Semin. Nephrol.* 2009; 29(4): 379–88.
11. Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overhaus M. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome. *J. Physiol. Heart. Circ.* 2005; 289(1): 228–36.
12. Baïrova T.A., Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Bimbaev A.B., Shadrina N.A. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and its role in implementation of essential and symptomatic hypertension. *Pediatrics Russian Journal n.a. G.N. Speransky (Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo)*. 2009; 88(5): 37–42. (in Russian)
13. Zhdanova L.V., Shcherbakova M.Yu., Reshetnyak G.M., Patrushev L.I., Aleksandrova E.N., Aldarov A.B. The causes of ischemic strokes in children and adolescents. *Pediatrics Russian Journal n.a. G.N. Speransky (Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo)*. 2011; 90(5): 88–90. (in Russian)
14. Postnov A.Yu., Goncharova L.N., Khasanova Z.B., Birlyukova D.V., Konovalova N.V., Timoshkina E.I., et al. The study of genetic markers of thrombosis in persons with arterial hypertension of the titular population of the Republic of Mordovia. *Archive of pathology. Russian journal (Arhiv patologii)*. 2009; 71(4): 34–6. (in Russian)
15. Scazzone C., Acuto S., Guglielmini E., Campisi G., Bono A. Methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is not related to plasma homocysteine concentration and the risk for vascular disease. *Exp. Mol. Pathol.* 2009; 86(2): 131–3.

## REFERENCES

© ЮРОВА Е.В., СЕМОЧКИН С.В., 2017

УДК 616-006.87-031.13-06:616.12

Юрова Е.В., Семочкин С.В.

## МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА, ОСЛОЖНЕННАЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

**Материал и методы.** В период с марта 2008 г. по май 2010 г. в исследование включены 148 больных (69 мужчин и 79 женщин) множественной миеломой (ММ). Обязательным условием было наличие у всех (100%) пациентов значимой кардиологической патологии. Медиана возраста составила 64,7 года (разброс 36,3–82,7). Работа выполнена в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» (Москва), которая является клинической базой ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Больных разделили на две группы: 1-я – с впервые диагностированной ММ ( $n = 72$ ), 2-я – с рецидивирующей или рефрактерной ММ ( $n = 76$ ). По поводу ММ проводили терапию бортезомиб-содержащими схемами VCD, VMP или VD.

**В результате** проведенного лечения получен общий ответ: частичная ремиссия у 46 (65,7%) и 44 (59,5%) соответственно, полная ремиссия у 16 (22,9%) и строгая полная ремиссия у 15 (20,3%) больных. При медиане наблюдения 4,9 года показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) по группам составил  $22,8 \pm 5,3\%$  и  $17,3 \pm 4,4\%$  ( $p = 0,295$ ), медиана ОВ составила 40,0 и 31,8 мес соответственно. При многофакторном анализе только общий статус по шкале ECOG не менее 2 показал независимое негативное прогностическое значение в отношении как бессобытийной (отношение рисков – ОР 1,69;  $p = 0,006$ ), так и ОВ (ОР 1,76;  $p = 0,003$ ).

**Закключение.** Применение бортезомиб-содержащих схем у больных ММ с сопутствующей кардиопатологией не приводило к ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** множественная миелома; бортезомиб; кардиотоксичность; кардиологическая патология.

**Для цитирования:** Юрова Е.В., Семочкин С.В. Множественная миелома, осложненная сопутствующей кардиологической патологией. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(3): 140–146. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-140-146>

Поступила 12.10.17  
Принята к печати 20.10.17