

*На правах рукописи*



Лугачёва Юлия Геннадьевна

**Взаимосвязь генетических протромботических полиморфизмов  
с состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза  
у пациентов с функционально единственным желудочком сердца**

14.01.05 – кардиология  
14.03.03 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
кандидат медицинских наук

**Ковалёв Игорь Александрович**  
**Кулагина Ирина Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Астраханцева Татьяна Олеговна** доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение хирургии детей старшего возраста с врожденными пороками, главный научный сотрудник

**Строзенко Людмила Анатольевна** доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии детских болезней, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск

Защита состоится 17 апреля 2018 года в 9.00 часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Ворожцова  
Ирина Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время в Российской Федерации (РФ) отмечается рост распространенности, заболеваемости и смертности от болезней сердца и сосудов у детей и подростков. Данные статистики РФ за 2016 г. показывают, что распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) по сравнению с 2014 г. увеличилась у детей до 14 лет включительно на 11,2%, у подростков — на 7,4 %. Врожденные пороки системы кровообращения по-прежнему являются одним из факторов, определяющих младенческую смертность. В 2015 году смертность от этих причин составила 6,36 на 10 000 родившихся живыми [Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., 2016].

К критическим аномалиям развития сердца относится широкий спектр пороков, включая ВПС с функционально единственным желудочком сердца (ФЕЖС). Единственный желудочек сердца — это врожденные дефекты, охватывающие большой спектр анатомических нарушений, которые требуют последовательных этапов хирургических вмешательств.

Развитие тромбозов различной локализации является одной из сложных проблем, сопровождающих хирургическое лечение пациентов с ФЕЖС на этапах гемодинамической коррекции (ГК). К значимым факторам риска развития тромбозов относят носительство мутации генов фактора II *G20210A*, фактора V *G1691A* (Лейден) и полиморфизм гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) *C677T*. Исследованию полиморфных вариантов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии у взрослых посвящено много работ отечественных и зарубежных авторов [Капустин С.И. и соавт., 2013; Момот А.П., 2015; Чечулова А.В., 2016; Heit J. et al., 2013; Kreutz R.P. et al., 2014; Adler G. et al., 2014; Liang Z. et al., 2015]. Однако значение молекулярно-генетических исследований у детей в развитии тромбофилических состояний освещено недостаточно [Жданова Л.В. и соавт., 2013; Строзенко Л.А., 2014; Yang J.Y., 2013; Klaassen L.M. et al., 2015], особенно у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Alioglu B. et al., 2008; Malbora B. et al., 2014].

Актуальным является исследование полиморфизма генов системы гемостаза для оценки риска развития тромботических осложнений при лечении детей с врожденными и приобретенными заболеваниями сердца. Сочетание ВПС с наследственными или приобретенными аномалиями свертывающей системы является одним из этиологических факторов развития фатальных осложнений у детей с сердечно-сосудистой патологией, в том числе у прооперированных успешно пациентов.

## **Степень разработанности темы исследования**

Дети с оперированными и неоперированными ВПС, в том числе с ФЕЖС, имеют повышенный риск тромботических осложнений на этапах проведения хирургической коррекции порока. Эти осложнения ассоциируются с высокой смертностью, сводя на нет успехи хирургического вмешательства и терапевтического лечения. Оценка функционального состояния системы свертывания у данной группы пациентов основывается, прежде всего, на результатах общепринятых в клинической практике гемостазиологических тестов. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза позволяет дать персонализированную оценку риска развития тромботических осложнений. С целью исследования дополнительных протромботических факторов риска необходимо проводить определение полиморфизма генов системы гемостаза и генов ферментов фолатного цикла, определение содержания гомоцистеина в плазме крови, а также исследование функционального состояния системы гемостаза.

Раннее выявление возможных факторов риска тромботических осложнений, планирование антитромботической терапии позволит уменьшить частоту тромбозов у пациентов находящихся на этапах хирургической коррекции порока и значительно улучшить общий прогноз у детей с врожденными пороками сердца.

## **Цель исследования**

Определить встречаемость протромботических полиморфных вариантов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, исследовать их взаимосвязь с состоянием системы гемостаза и развитием тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

## **Задачи исследования:**

1. Оценить распределение полиморфных вариантов генов системы гемостаза, ассоциированных с риском развития тромбофилии: *FII* (фактор II), *FV* (фактор V), *FVII* (фактор VII), *FXIII* (фактор XIII), *FGB* (фактор I), *ITGA2* (рецептор тромбоцитов к коллагену), *ITGB3* (рецептор тромбоцитов к фибриногену), *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена I типа) у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

2. Выявить встречаемость полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла: *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктазы), *MTR* (В<sub>12</sub>-зависимой метионинсинтазы), *MTRR* (метионинсинтазыредуктазы) у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

3. Изучить состояние системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца до выполнения тотального кавопульмонального соединения.

4. Установить взаимосвязь генетически обусловленных факторов тромбогенного риска с развитием тромботических осложнений на этапах хирургической коррекции врожденного порока сердца у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

#### **Научная новизна**

Впервые у пациентов с ФЕЖС проведено молекулярно-генетическое исследование, направленное на выявление полиморфных вариантов генов факторов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, ассоциированных с повышенным риском развития тромбофилических состояний. Определена распространенность генотипов и аллелей полиморфизмов *FII:20210G>A*, *FV:1691G>A*, *FVII:10976G>A*, *FXIII:163G>T*, *FGB:-455G>A*, *ITGA2:807C>T*, *ITGB3:1565T>C*, *PAI-1:-6755G>4G*. В исследовании установлено, что носительство гетерозиготного генотипа *GA* гена фактора *II* в группе пациентов с ФЕЖС ассоциировано с риском развития тромбоза. В группе пациентов с ФЕЖС с тромбозом статистически значимо преобладал *GG* генотип гена фактора *VII*.

Установлена взаимосвязь носительства полиморфных вариантов генов *FVII* и *PAI-1* с концентрацией фактора *VII* и *PAI-1* в плазме крови у пациентов с ФЕЖС.

Впервые у пациентов с ФЕЖС проанализировано распределение полиморфных вариантов исследуемых генов ферментов фолатного цикла: *MTHFR:677C>T*, *MTHF:1298A>C*, *MTR:2756A>G*, *MTRR:66A>G*. У носителей *TT* генотипа гена фермента *MTHFR C677T* выявлена взаимосвязь с повышением уровня гомоцистеина в плазме крови.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты молекулярно-генетического анализа полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла могут быть использованы для прогнозирования риска, своевременной профилактики и коррекции терапии тромботических осложнений у пациентов с ФЕЖС на этапах хирургического лечения в комплексе с существующими алгоритмами диагностики и лечения врожденного порока сердца. С целью предупреждения развития сосудистых событий у пациентов с ФЕЖС на этапах гемодинамической коррекции ВПС следует осуществлять генетическое тестирование полиморфных вариантов генов, кодирующих факторы плазменного гемостаза *FII: 20210 G>A*, *FV: 1691 G>A*, *FVII: 10976 G>A*, *PAI-1:-6755 G>4G*, а также гена фермента фолатного цикла *MTHFR: 677 C>T*.

#### **Методология и методы исследования**

Методологической базой для проведенного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения системы

гемостаза, диагностики тромбофилических состояний и генетической предрасположенности к тромбофилии. Для выполнения поставленных задач были сформированы группа пациентов с ФЕЖС и группа практически здоровых детей для суждения о распределении полиморфных вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла. В группе пациентов с ФЕЖС проанализирована частота развития тромботических осложнений на этапах хирургической коррекции порока. У пациентов с ФЕЖС были проведены лабораторные исследования системы свертывания крови, включая оценку показателей плазменного и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, маркеров активации системы гемостаза. Результаты молекулярно-генетического анализа лиц, включенных в исследование, получены методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени. Результаты исследования обработаны с использованием методов статистического анализа.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Распределение полиморфных вариантов генов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов, а также генов ферментов фолатного цикла в группе пациентов с функционально единственным желудочком сердца соответствует их встречаемости в группе практически здоровых детей.

2. Полиморфизм генов коагуляционного фактора *VII* системы гемостаза и ингибитора активатора плазминогена *PAI-1* у пациентов с функционально единственным желудочком сердца обуславливает разные уровни *F VII* и *PAI-1* в плазме крови.

3. Носительство генотипа *677TT* гена фермента *MTHFR* фолатного цикла, ассоциировано с повышением уровня гомоцистеина в плазме крови у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

4. Развитие тромбозов в обследуемой группе пациентов с функционально единственным желудочком сердца на этапах хирургической коррекции порока связано с носительством генотипа *GA* полиморфизма *20210 G>A* гена плазменного фактора свертывания *II* (протромбина).

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Полученные результаты имеют высокую степень достоверности, которая подтверждается достаточным объемом клинического материала, использованием современных высокоинформативных лабораторных методов исследования (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, иммуноферментный анализ, коагулологические исследования), высокотехнологичного сертифицированного оборудования и адекватных критериев для статистической обработки результатов.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы

клинической и экспериментальной кардиологии», доклад удостоен диплома II степени (Томск, 2013); VII и VIII Всероссийских Конгрессах «Детская кардиология» (Москва, 2012, 2014), Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология – от науки к практике» (Санкт-Петербург, 2013); V и VI Съездах кардиологов Сибирского федерального округа (Барнаул, 2013; Томск, 2015); VI, VII и VIII Всероссийских конференциях по «Клинической гемостазиологии и гемореологии в сердечно-сосудистой хирургии» с международным участием (Москва, 2013, 2015, 2016); IX Всероссийском семинаре памяти профессора Н.А. Белоконь «Врожденные пороки сердца: возможности диагностики, лечения и реабилитации» (Казань, 2015); 50-й и 51-й Ежегодных сессиях Европейской ассоциации детских кардиологов (Рим, 2016; Лион, 2017).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику кардиохирургического отделения № 2 и отделения детской кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН и могут быть использованы в клиниках, занимающихся диагностикой и лечением врожденных пороков сердца.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 16 работ, из них 3 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК для представления основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведено: молекулярно-генетическое исследование генов системы гемостаза (*FII:20210 G>A*, *FV:1691 G>A*, *FVII:10976 G>A*, *FXIII:163 G>T*, *FGB:-455 G>A*, *PAI-1:-675 5G>4G*, *ITGA2:807 C>T*, *ITGB3:1565 T>C*) и ферментов фолатного цикла (*MTHFR: 677 C>T*, *MTHFR: 1298 A>C*, *MTR: 2756 A>G*, *MTRR: 66 A>G*); исследование уровня гомоцистеина, содержания факторов плазменного компонента системы гемостаза методом иммуноферментного анализа; анализ данных литературы, изучение историй болезни пациентов с ФЕЖС на этапах хирургической коррекции порока; статистическая обработка полученных данных, их анализ и описание, а также написание научных статей и самого текста диссертации.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста. Состоит из списка сокращений, введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 205 источников, из них 51 на русском языке и 154 на иностранном. Иллюстративный материал представлен 6 рисунками и 38 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Исследование выполнено на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томского Национального Исследовательского Медицинского Центра Российской Академии Наук» Научно-исследовательского института кардиологии. Протокол одобрен Комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии. В исследование включен 191 ребенок в возрасте от периода новорожденности до 17 лет. Группу с врожденным пороком сердца составляли 102 пациента с ФЕЖС. Группа сформирована из пациентов, находившихся на госпитализации в клинике НИИ кардиологии с 2012 по 2014 гг. в отделении детской кардиологии. Всем пациентам в этой группе выполнялась хирургическая гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка в три этапа в кардиохирургическом отделении.

Молекулярно-генетические исследования и комплекс лабораторных исследований выполнялся в клиничко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: пациенты с ФЕЖС, которым планировалась гемодинамическая коррекция врожденного порока, информированное согласие на участие в клиническом исследовании родителей пациентов, возраст от первых суток до 17 лет. Критерии исключения: пациенты с другими врожденными пороками сердца, отказ на участие в клиническом исследовании родителей пациентов, возраст 18 лет и старше.

Основной целью первого этапа хирургического лечения (паллиативное вмешательство) являлось достижение баланса системного и легочного кровотоков, беспрепятственного смешивания крови в предсердиях и устранения обструкции системного кровотока в периоде новорожденности. Вторым этапом ГК единственного желудочка сердца являлось создание анастомоза между верхней полой веной и легочной артерией (двунаправленное кавопульмональное соединение (ДКПС)) в период от двух до шести месяцев. Третьим этапом коррекции единственного желудочка сердца являлось создание тотального кавопульмонального соединения (ТКПС) – операции, которая выполнялась в возрасте от 3 до 10 лет с последующим эндоваскулярным закрытием фенестрации.

В группе с ФЕЖС, среди обследованных пациентов мальчики составили 53,9 % (n = 55), девочки – 46,1 % (n = 47). Средний возраст детей в группе с ФЕЖС составлял 3,3 (0,6; 5,0) года.



Структура и частота встречаемости ВПС, входящих в группу ФЕЖС, среди обследованных пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1** – Структура ВПС с ФЕЖС пациентов, включенных в исследование

Структура ВПС	n (%)
Двуприточный левый желудочек	23 (22,5)
Атрезия трикуспидального клапана	17 (16,7)
Атрезия митрального клапана	9 (8,8)
Несбалансированная форма атриовентрикулярной коммуникации	14 (13,8)
Двойное отхождение сосудов от правого желудочка	6 (5,9)
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	22 (21,6)
Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой	2 (1,9)
Аномалия Эбштейна	2 (1,9)
Другие варианты ФЕЖС	7 (6,9)
Итого:	102 (100)

В группу практически здоровых детей вошли 89 детей. Критерием отбора явилось отсутствие тромбоза в анамнезе, мальчики составили 48,3 % (n = 43), девочки – 51,7 % (n = 46). Средний возраст в группе практически здоровых детей был сопоставим с возрастом в группе с ФЕЖС – 2,6 (1,25;7,0) года (p=0,131).

Материалом для исследования послужили образцы цельной крови, плазмы и сыворотки, образцы ДНК, а также истории болезни пациентов с ВПС. Генетические методы исследования включали выделение ДНК и исследование полиморфных вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного обмена с помощью метода полимеразной цепной реакции с использованием амплификатора ДТ-96 и реагентов компании «ДНК-Технология» (Россия).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось однократно детям во всех обследованных группах.

Панель исследуемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза состояла из следующих тестов: *FII:20210 G>A* (фактор II), *FV:1691 G>A* (фактор V), *FVII:10976 G>A* (фактор VII), *FXIII:163 G>T* (фактор XIII), *FGB:-455 G>A* (фактор I), *PAI-1:-675 5G>4G* (ингибитора активатора плазминогена I типа), *ITGA2: 807 C>T* (рецептор тромбоцитов к коллагену), *ITGB3: 1565T>C* (рецептор тромбоцитов к фибриногену).

Для исследования полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла, использовалась следующая панель тестов: *MTHFR: 677 C>T*

(метилентетрагидрофолатредуктаза), *MTHFR*: 1298 A>C (метилентетрагидрофолатредуктаза), *MTR*: 2756 A>G (B<sub>12</sub>-зависимая метионинсинтаза), *MTRR*: 66 A>G (метионинсинтазаредуктаза).

Исследование показателей сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза было проведено у 48 пациентов с ФЕЖС до проведения гемодинамической коррекции порока – ДКПС, ТКПС и у 12 практически здоровых детей.

Функциональная активность тромбоцитов оценивалась по максимальной величине их агрегации на фоне индукторов. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов применялись следующие вещества: АДФ – 20 мкМ/л, эпинефрин – 2 мМ/л, коллаген – 10 мкг/мл. Исследование агрегационной активности тромбоцитов проводили на четырехканальном агрегометре AggRAM Helena Laboratories Corp (UK).

Для характеристики плазменного звена гемостаза использовались следующие коагуляционные тесты: протромбиновое время, представленное в виде международного нормализованного отношения (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), общий фибриноген. Для оценки антикоагулянтного потенциала крови использовались хромогенные методы определения активности антитромбина III (АТ III) и протеина С (ПС). Исследование данных показателей выполнялись на автоматическом анализаторе гемостаза ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием реагентов этой же фирмы.

Для оценки маркеров активации системы гемостаза проводили определение растворимых фибрин – мономерных комплексов (РФМК) с помощью наборов компании Технология – стандарт (Россия) и концентрации D-димера иммуноферментным методом наборами реагентов фирмы TECHNOZYM Antigen EDTA ELISA (Technoclone, Austria).

Исследование концентрации факторов системы гемостаза были выполнены у 32 пациентов с ФЕЖС до проведения ТКПС. Содержание протромбина (фактора II), тромбина, проконвертина (фактора VII) и фибринстабилизирующего фактора (фактора XIII) определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов AssayMax Human ELISA Kit, Assaypro (USA). В работе было проведено определение уровня ингибитора активатора плазминогена первого типа (PAI-1) в плазме крови иммуноферментным методом наборами TECHNOZYM Antigen EDTA ELISA (Technoclone, Austria).

Содержание в периферической крови гомоцистеина оценивалось методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов фирмы AXIS-SHIELD Diagnostics Limited (UK). Исследование уровня гомоцистеина

проведено у 44 пациентов с ФЕЖС однократно по мере поступления на этап гемодинамической коррекции врожденного порока.

Определение насыщения крови кислородом проводилось по данным пульсоксиметрии с использованием монитора Life scope IBSM-2301K (Nihon Kohden, Япония).

Определение количества эритроцитов (RBC), гемоглобина (HGB), гематокрита (HCT), тромбоцитов (PLT) проводили на автоматическом гематологическом анализаторе (Pentra 80, ABX HORIBA, Франция) с использованием реагентов этой же фирмы.

**Статистическая обработка результатов** проводилась с помощью программ SPSS v.20.0, MedCalc v.17.9.7.

Сравнение частот генотипов проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса (Y) на непрерывность при условии, что все значения частот сравниваемых признаков больше 5. При частотах меньше 5 сравнение проводилось с использованием точного критерия Фишера (F).

Проверка выборок на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро – Вилка. Распределение большинства изучаемых признаков не соответствовало нормальному закону распределения. Данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (IQR)), где Me – медианное значение показателя, а (25%Q – 75%Q) – 25-й и 75-й процентиля. Для определения различий между группами использовали тест Манна-Уитни для двух независимых групп или тест Краскела-Уоллиса для нескольких независимых групп с поправкой на количество групп исследования. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **Распределение полиморфных вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла у пациентов с ФЕЖС и в группе практически здоровых детей**

В результате проведенного анализа частота гетерозиготного генотипа *20210GA* гена *F II* в рассматриваемых группах составила 2,9% и 2,2% соответственно, и достоверно не различалась в данных группах. При сравнении гетерозиготного генотипа *1691GA* гена *F V* у пациентов с ФЕЖС (5,9%) и группе практически здоровых детей (1,1%) частота встречаемости была сопоставима. При проведении молекулярно-генетического исследования установлено отсутствие гомозиготного генотипа *20210AA* гена *F II* и *1691AA* гена *F V* в рассматриваемых группах (таблица 2).

**Таблица 2** – Частота полиморфных вариантов генов системы гемостаза у пациентов с ФЕЖС и практически здоровых детей

Мутация/ полиморфизм	Генотип	Группы	Частоты генотипов	Критерий F / $\chi^2$
<i>FII</i> <i>G 20210 A</i>	<i>GG/GA/AA</i>	Пациенты с ФЕЖС	97,1 / 2,9/ 0	p=0,564
		Здоровые дети	97,8 /2,2/ 0	
<i>FV</i> <i>G 1691 A</i>	<i>GG/GA/AA</i>	Пациенты с ФЕЖС	94,1 /5,9/ 0	p=0,084
		Здоровые дети	98,9 /1,1/ 0	
<i>FVII</i> <i>G 10976 A</i>	<i>GG/GA/AA</i>	Пациенты с ФЕЖС	72,5/23,5/4,0	p=0,619
		Здоровые дети	77,5/18,0/4,5	
<i>FXIII</i> <i>G 163 T</i>	<i>GG/GT/TT</i>	Пациенты с ФЕЖС	51,0/43,1/5,9	p=0,598
		Здоровые дети	58,4/37,1/4,5	
<i>FGB</i> <i>G - 455 A</i>	<i>GG/GA/AA</i>	Пациенты с ФЕЖС	52,0 /39,2/ 8,8	p=0,181
		Здоровые дети	65,2/28,1/6,7	
<i>PAI-1</i> <i>5G - 675 4G</i>	<i>5G5G/5G4G</i> <i>/4G4G</i>	Пациенты с ФЕЖС	14,7/49,0/36,3	p=0,433
		Здоровые дети	19,1/52,8/28,1	
<i>ITGA2</i> <i>C 807 T</i>	<i>CC/CT/TT</i>	Пациенты с ФЕЖС	44,1/40,2/15,7	p=0,690
		Здоровые дети	46,1/42,7/11,2	
<i>ITGB3</i> <i>T 1565 C</i>	<i>TT/TC/CC</i>	Пациенты с ФЕЖС	75,5/21,6/2,9	p=0,696
		Здоровые дети	74,2/24,7/1,1	
Примечание: $\chi^2$ – критерий хи-квадрат Пирсона, F – критерий Фишера; p – уровень статистической значимости				

В нашей работе помимо общепризнанных детерминант наследственной тромбофилии – мутаций гена *F V G1691A* и гена *F II G20210A* мы анализировали носительство полиморфных вариантов генов факторов плазменного звена системы гемостаза *F VII*, *F XIII*, *F GB*, *PAI-1* и тромбоцитарного *ITGA2* и *ITGB3*.

При сравнении генотипов генов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов в рассматриваемых группах статистических различий не выявлено (таблица 2).

В рассматриваемых группах распределение частот генотипов факторов свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов соответствует равновесию Харди-Вайнберга. Однако в группе практически здоровых детей отмечалось отклонение для частот генотипов гена *F VII* (p=0,030).

Проанализировав частоту встречаемости генотипов генов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов у пациентов с ФЕЖС и практически здоровых детей с учетом пола, мы не выявили статистически значимых различий.

В нашем исследовании проведен анализ распределения полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла у пациентов с ФЕЖС и практически здоровых детей (таблица 3).

**Таблица 3** – Частота полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла у пациентов с ФЕЖС и практически здоровых детей

Полиморфизм	Генотип	Группы	Частоты генотипов	Критерий F / $\chi^2$
<i>MTHFR</i> C 677 T	CC/CT/TT	Пациенты с ФЕЖС	56,9/36,3/6,8	p=0,177
		Здоровые дети	48,3/37,1/14,6	
<i>MTHFR</i> A 1298 C	AA/AC/CC	Пациенты с ФЕЖС	44,1/52,0/3,9	p=0,629
		Здоровые дети	50,6/44,9/4,5	
<i>MTR</i> A 2756 G	AA/AG/GG	Пациенты с ФЕЖС	56,9/39,2/3,9	p=0,671
		Здоровые дети	57,3/36,0/6,7	
<i>MTRR</i> A 66 G	AA/AG/GG	Пациенты с ФЕЖС	18,6/56,9/24,5	p=0,621
		Здоровые дети	24,7/52,8/22,5	

Примечание:  $\chi^2$  – критерий хи-квадрат Пирсона, F – критерий Фишера; p – уровень статистической значимости

В группе пациентов с ФЕЖС носителями гетерозиготного генотипа 677CT гена фермента *MTHFR* являлись 36,3%, в группе практически здоровых детей – 37,1%. Гомозиготное носительство 677TT гена фермента *MTHFR* наблюдалось в 6,8% и 14,6% случаев в рассматриваемых группах. В нашем исследовании в группе пациентов с ФЕЖС гетерозиготный генотип 1298AC гена фермента *MTHFR* диагностирован в 52,0% случаев, в группе практически здоровых детей – 44,9%. Гомозиготный генотип 1298CC гена фермента *MTHFR* встречался в 3,9% и 4,5% случаев в рассматриваемых группах, соответственно. В группе детей с ФЕЖС и группе практически здоровых детей достоверных различий полиморфной замены генов ферментов *MTHFR* A1298C и *MTHFR* C677T не выявлено. При исследовании полиморфных вариантов генов ферментов *MTR* A2756G и *MTRR* A66G рассматриваемые группы были сопоставимы (таблица 3).

Проанализировав частоту встречаемости генотипов генов ферментов фолатного цикла у пациентов с ФЕЖС с учетом пола, мы не выявили статистически значимых различий.

При сравнении генотипов гена фермента фолатного цикла *MTR*:2756 A>G в группе практически здоровых детей гетерозиготный AG генотип у девочек, достоверно чаще встречается, чем у мальчиков (p=0,026). Статистически значимых различий в распределении полиморфных вариантов генов ферментов

фолатного цикла: *MTHFR*: 677 C>T, *MTHFR*: 1298 A>C, *MTRR*: 66 A>G в группе практически здоровых детей в зависимости от гендерных особенностей не выявлено.

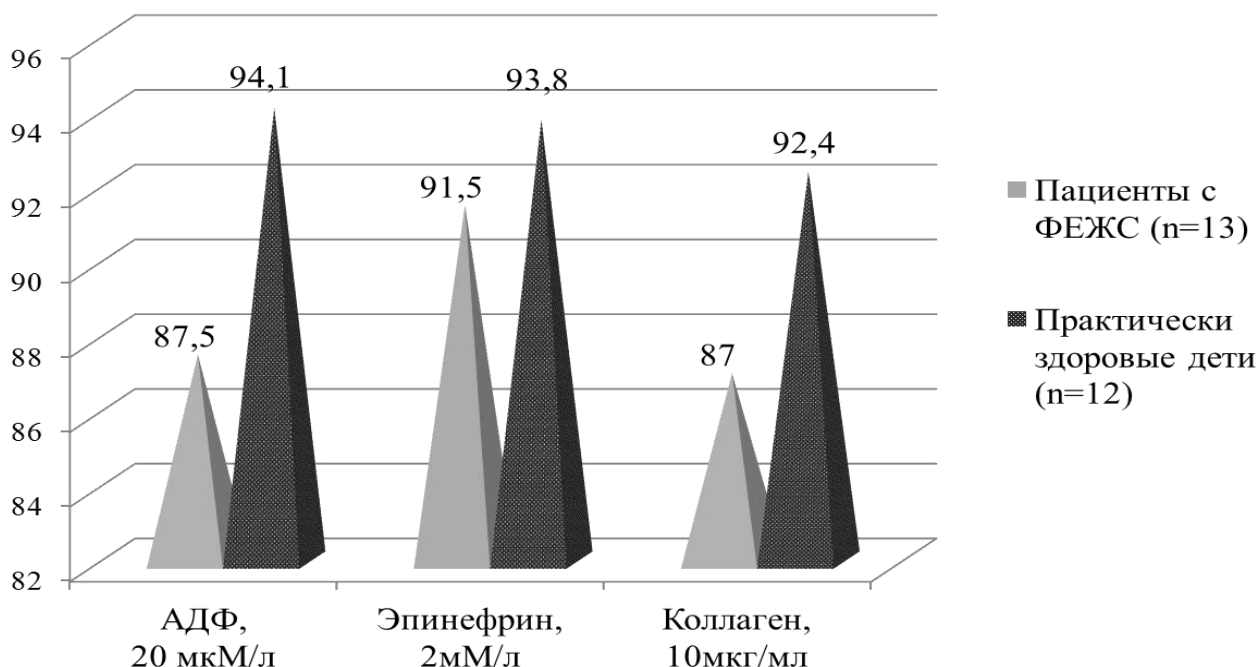
Распределение трех из исследуемых четырех полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла в группе пациентов с ФЕЖС соответствует каноническому распределению Харди-Вайнберга. Отклонение было зафиксировано для гена *MTHFR A1298C* в группе пациентов с ФЕЖС ( $p=0,015$ ).

Таким образом, распределение полиморфных вариантов генов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов, а также генов ферментов фолатного цикла в группе пациентов с ФЕЖС сопоставимы с группой практически здоровых детей.

### Характеристика системы гемостаза у пациентов с ФЕЖС

В нашей работе мы провели оценку состояния системы гемостаза у пациентов с ФЕЖС до проведения третьего этапа гемодинамической коррекции – операции ТКПС.

При исследовании агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с ФЕЖС и в группе практически здоровых детей показатели функциональной активности тромбоцитов, индуцированной эпинефрином ( $p=0,252$ ), АДФ ( $p=0,081$ ) и коллагеном ( $p=0,162$ ) были сопоставимы (рисунок 1).



**Рисунок 1** – Показатели функциональной активности тромбоцитов у пациентов с ФЕЖС и в группе практически здоровых детей

Примечание: ось ординат – светопропускание (%), ось абсцисс – индукторы агрегации тромбоцитов. Здесь в рисунке: АДФ – аденозиндифосфат

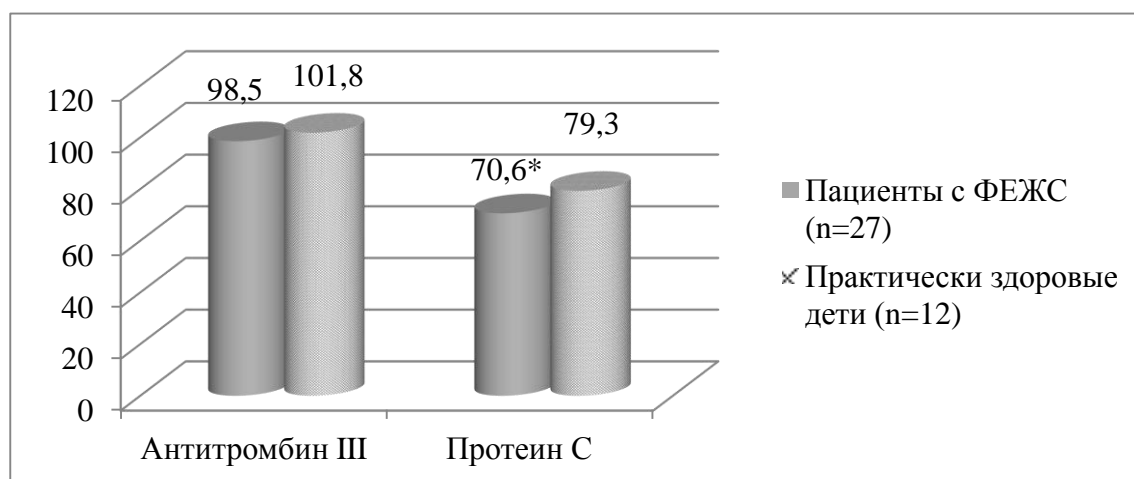
Количество тромбоцитов в группе пациентов с ФЕЖС ( $233 \times 10^9/\text{л}$  (IQR 191–299)) и практически здоровых детей ( $252 \times 10^9/\text{л}$  (IQR 226–298)) значимо не различалось ( $p=0,414$ ) и находилось в пределах референсных значений. Показатели плазменного звена гемостаза были сопоставимы в рассматриваемых группах (таблица 4).

**Таблица 4** – Основные показатели системы гемостаза у пациентов с ФЕЖС до проведения ТКПС и в группе практически здоровых детей

Показатель	Пациенты с ФЕЖС (n = 35), Me (IQR)	Практически здоровые дети (n = 12), Me (IQR)	p
МНО, у.е.	1,05 (0,95–1,12)	1,04 (1,01–1,06)	p=0,781
АЧТВ, сек	30,0 (28,6–33,2)	32 (30,6–38,7)	p=0,236
РФМК, мг%	3,5 (3,2–4,5)	4,5 (4,5–5,0)	p=0,101
Общий фибриноген, г/л	3,0 (2,3–3,3)	3,3 (3,0–3,9)	p=0,104

Примечание: Me – медиана; IQR – интерквартильный размах (25-й процентиль – 75-й процентиль), p – уровень статистической значимости

У пациентов с ФЕЖС до проведения ТКПС выявлено снижение показателей антикоагулянтного звена системы гемостаза. Отмечено незначительное снижение активности АТ III в плазме крови у пациентов с ФЕЖС по сравнению с группой практически здоровых детей ( $p=0,374$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2** – Показатели антикоагулянтной системы гемостаза у пациентов с ФЕЖС и в группе практически здоровых детей

Примечание: \* – статистическая значимость различий в группе пациентов с ФЕЖС и в группе практически здоровых детей ( $p < 0,05$ ). Ось ординат – уровень антитромбина III (%), протеина С (%), ось абсцисс – показатели антикоагулянтной системы гемостаза

Активность ПС в группе пациентов с ФЕЖС находилось в интервале от 61,6 до 79,3%, с медианой значения 70,6%. При сравнении активности ПС в плазме крови у пациентов с ФЕЖС с группой практически здоровых детей наблюдалось статистически значимое снижение данного показателя ( $p=0,041$ ) (рисунок 2).

### Фенотипические проявления полиморфизма протромбогенных факторов системы гемостаза у пациентов с ФЕЖС

На сегодняшний день изучается большое количество SNP носительство которых может быть связано с развитием протромботических сдвигов в системе гемостаза, а именно с изменением концентрации отдельных факторов в плазме крови. В работе проведен анализ содержания факторов I, II, VII, XIII и PAI-1 в плазме крови перед проведением третьего этапа гемодинамической коррекции у пациентов с ФЕЖС в зависимости от носительства полиморфных вариантов соответствующих генов (таблица 5).

**Таблица 5** – Концентрация факторов коагуляционного гемостаза и фибринолитической системы в группе пациентов с ФЕЖС в зависимости от носительства полиморфных вариантов соответствующих генов

Мутация/ полиморфизм	Генотип	Концентрация факторов в плазме (нг/мл), Me (IQR)	p
<i>FI</i> <i>G - 455 A</i>	<i>GG</i> (n=25)	3 (2,4 – 3,3)	p=0,766
	<i>GA/AA</i> (n=21)	2,9 (2,3 – 3,3)	
<i>FII</i> <i>G 20210 A</i>	<i>GG</i> (n=29)	0,22 (0,17 – 0,26)	p=0,696
	<i>GA</i> (n=2)	0,24 (0,24 – 0,25)	
<i>FVII</i> <i>G 10976 A</i>	<i>GG</i> (n=28)	29,5 (21,2 – 46,5)	p=0,020
	<i>GA/AA</i> (n=5)	17,2 (14,7 – 25,7)*	
<i>FXIII</i> <i>G 163 T</i>	<i>GG</i> (n=15)	84 (42,5 – 137)	p=0,776
	<i>GT/TT</i> (n=16)	73 (54,4 – 125,5)	
<i>PAI-1</i> <i>5G - 675 4G</i>	<i>5G5G</i> (n=7)	58,0 (44,2 – 87,4)	p=0,021
	<i>5G4G/4G4G</i> (n=24)	97,2 (69,5 – 113,7)*	

Примечание: Me – медиана; IQR – интерквартильный размах (25-й процентиль – 75-й процентиль); p – уровень статистической значимости различий показателей в зависимости от носительства полиморфизмов, \* –  $p < 0,05$ , n – количество обследованных пациентов

В нашем исследовании выявлено, что носительство полиморфных вариантов генов фактора *FVII* и *PAI-1* обуславливает их разные уровни в плазме крови. У пациентов с ФЕЖС, являющихся носителями *10976GA/AA* генотипов гена *FVII*, концентрация в плазме фактора VII значимо снижена по сравнению с



пациентами носителями *10976GG* генотипа ( $p=0,020$ ). Концентрация PAI-1 в плазме крови выше у пациентов с ФЕЖС с генотипами – *6755G4G/4G4G* по сравнению с пациентами с генотипом *6755G5G* ( $p=0,021$ ). Взаимосвязь носительства генотипов гена *FI, F II, F XIII* с концентрацией соответствующих факторов в плазме крови у пациентов с ФЕЖС не установлена.

### Носительство полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла и уровень гомоцистеина крови у пациентов ФЕЖС

Содержание гомоцистеина в плазме крови проведено у 44 пациентов с ФЕЖС. Повышение уровня гомоцистеина отмечалось у 33 пациентов и составляло 7,4 мкмоль/л (IQR 6,5 – 8,9), что в 1,7 раз превышало референтные значения гомоцистеина. За нормальные значения принимали величину менее 5 мкмоль/л, представленную в литературе для детей в возрасте до 10 лет [Шевченко О.П. и соавт., 2002]. В исследовании было проанализировано носительство полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла и уровень гомоцистеина у пациентов с ФЕЖС (таблица 6).

**Таблица 6** – Уровень гомоцистеина в плазме крови в группе пациентов с ФЕЖС и носительство полиморфных вариантов ферментов фолатного цикла

Полиморфизм	Генотип	Уровень гомоцистеина (мкмоль/л), Me (IQR)	Критерий Краскела – Уоллиса	Критерий Манна – Уитни
<i>MTHFR</i> <i>C677T</i>	<i>CC</i>	6,3 (4,8 – 7,3)	$\chi^2=7,8$ $p=0,002$	$p_{1-2}=0,479$
	<i>CT</i>	7,0 (5,3 – 7,8)		$p_{1-3}=0,020$
	<i>TT</i>	9,0 (8,6 – 9,2)		$p_{2-3}=0,060$
<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>	<i>AA</i>	7,4 (5,7 – 8,6)	$\chi^2=4,5$ $p=0,104$	$p_{1-2}=0,039$
	<i>AC</i>	6,1 (4,5 – 7,4)		$p_{1-3}=0,353$
	<i>CC</i>	6,2 (5,3 – 7,0)		$p_{2-3}=0,957$
<i>MTR</i> <i>A2756G</i>	<i>AA</i>	7,5 (5,7 – 8,6)	$\chi^2=5,1$ $p=0,080$	$p_{1-2}=0,101$
	<i>AG</i>	6,7 (4,7 – 7,3)		$p_{1-3}=0,060$
	<i>GG</i>	4,8 (4,7 – 4,8)		$p_{2-3}=0,303$
<i>MTRR</i> <i>A66G</i>	<i>AA</i>	8,9 (6,9 – 11,7)	$\chi^2=3,05$ $p=0,217$	$p_{1-2}=0,095$
	<i>AG</i>	6,5 (5,0 – 7,5)		$p_{1-3}=0,427$
	<i>GG</i>	7,4 (5,3 – 8,2)		$p_{2-3}=0,405$

Примечание: Me – медиана; IQR – интерквартильный размах (25-й процентиль – 75-й процентиль);  $p$  – уровень значимости различий (критерий Краскела–Уоллиса);  $p$  – уровень значимости различий (критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони) между 1 – нормальная гомозигота, 2 – гетерозигота, 3 – патологическая гомозигота

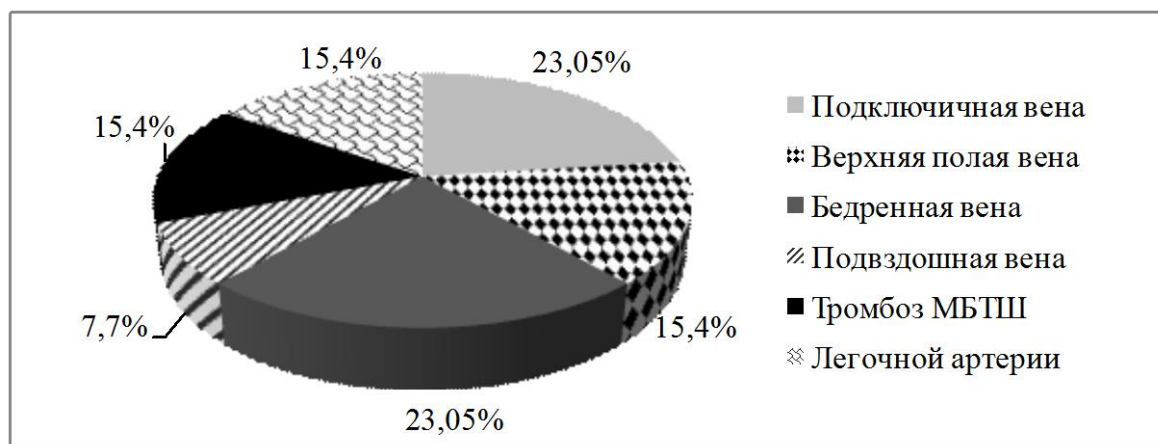
При анализе носительства полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла выявлено, что средний уровень гомоцистеина у носителей 677TT генотипа гена фермента *MTHFR* был значимо выше по сравнению с пациентами носителями 677CC генотипа: 9,0 мкмоль/л (IQR 8,6 – 9,2) и 6,3 мкмоль/л (IQR 4,8 – 7,3), соответственно ( $p=0,020$ ).

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о взаимосвязи повышенного уровня гомоцистеина у пациентов с ФЕЖС с носительством полиморфного варианта 677TT гена фермента *MTHFR*.

### Факторы риска тромбофилических осложнений у пациентов с ВПС

Принимая во внимание многоэтапность и сложность хирургической коррекции врожденного порока сердца с ФЕЖС, пациенты имеют риск тромбофилических осложнений, как на любом из этапов хирургической коррекции, так и при проведении инвазивных диагностических процедур, сопровождающихся катетеризацией сосудов. Риск тромбообразования у этих пациентов связан также с изменениями в профиле венозного кровотока и развитием полицитемии.

В ходе исследования были ретроспективно проанализированы истории болезни пациентов с ФЕЖС с целью выявления эпизодов тромбоза на различных этапах хирургической коррекции врожденного порока. Из 102 обследованных пациентов у 13 детей был диагностирован тромбоз за период хирургического лечения. У 3 (23,1%) пациентов с ФЕЖС на первом этапе хирургической коррекции ВПС, на втором – у 8 (61,5%), на третьем – у 2 (15,4%) пациентов. На рисунке 3 представлено распределение пациентов с ФЕЖС в зависимости от локализации тромбоза.



**Рисунок 3** – Распределение (%) пациентов в зависимости от локализации тромбоза

Среди 89 пациентов в период проведения хирургической коррекции порока не отмечалось признаков тромбоза.

В рассматриваемых группах пациентов с тромбозом (n=8) и без такового (n=40) была проведена оценка показателей плазменного звена системы гемостаза. Значения МНО, АЧТВ, РФМК и общего фибриногена были сопоставимы в рассматриваемых группах. Показатели антикоагулянтного звена гемостаза (активность АТ III и ПС) в группе пациентов с ФЕЖС с тромбозом и без такового статистически не различались (таблица 7).

**Таблица 7** – Основные показатели плазменного звена системы гемостаза у пациентов с ФЕЖС в группе с тромбозом и без него

Показатель	Пациенты с ФЕЖС, Ме (IQR)		p
	с тромбозом	без тромбоза	
МНО, у.е.	1,09 (1,03 – 1,26)	1,08 (1,00 – 1,16)	0,199
АЧТВ, сек	30,7 (28,1 – 36,1)	32,2 (29,8 – 34,6)	0,503
РФМК, мг%	3,5 (3,0 – 9,0)	3,5(3,0 – 4,25)	0,385
Общий фибриноген, г/л	2,6 (1,9 – 8,5)	2,9 (2,5 – 3,3)	0,693
Антитромбин III, %	95,9 (82,0 – 105,8)	98,0 (81,3 – 106,2)	0,586
Протеин С, %	75,0 (46,4 – 121,8)	69,0 (61,9 – 80,1)	0,855

Примечание: Ме – медиана; IQR – интерквартильный размах (25-й процентиль – 75-й процентиль), p – уровень статистической значимости

В таблице 8 представлены показатели периферической крови у пациентов с ФЕЖС с тромбозом (n=8) и без такового (n=45), которые соответствуют состоянию полицитемии.

**Таблица 8** – Гематологические показатели у пациентов с ФЕЖС в группе с тромбозом и без него

Показатель	Группа пациентов с ФЕЖС, Ме (IQR)		p
	с тромбозом	без тромбоза	
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,8(5,2 – 6,4)	5,9 (5,3 – 6,8)	0,654
Гемоглобин, г/л	160,5(152,2 – 171,7)	165,0 (145,5 – 180,0)	0,945
Гематокрит, %	48,0(46,6 – 51,3)	48,9 (45,9 – 53,2)	0,888

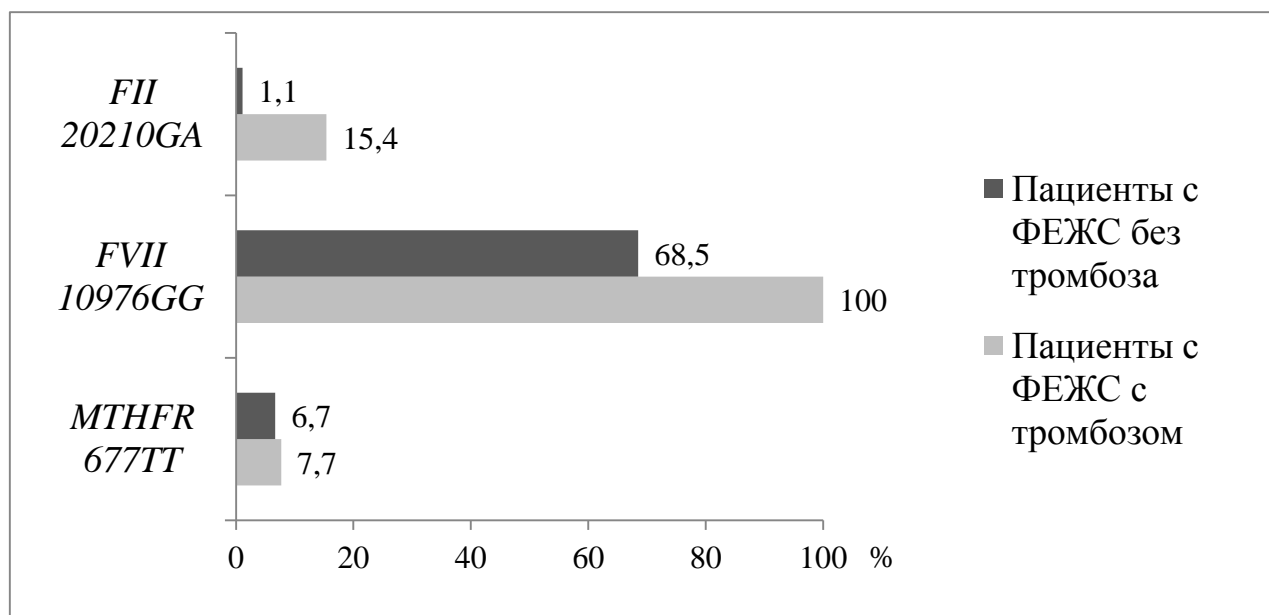
Примечание: Ме – медиана; IQR – интерквартильный размах (25-й процентиль – 75-й процентиль), p – уровень статистической значимости

Развитие полицитемии связано с уменьшением парциального давления кислорода в крови. У пациентов с ФЕЖС с тромбозом (n=8) медиана  $SpO_2$  в

покое была статистически значимо снижена и равна 67,5% (IQR 60,0 – 78,2), у пациентов без тромбоза (n=45) – 78,0% (IQR 71,0 – 81,0) (p=0,030).

Таким образом, показатели плазменного звена гемостаза и периферической крови у пациентов с ФЕЖС в рассматриваемых группах были сопоставимы.

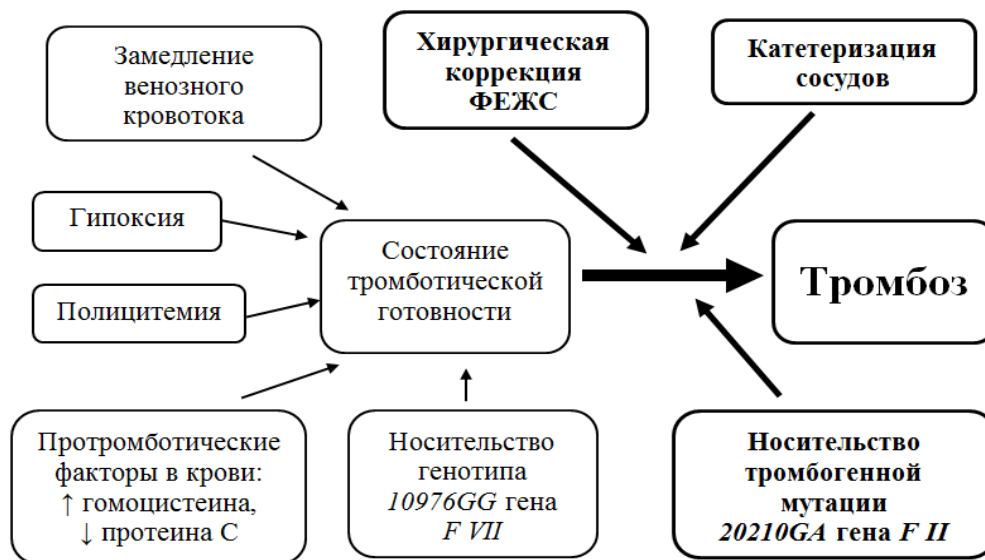
С целью выявления дополнительных факторов риска тромботических осложнений был проведен анализ результатов молекулярно-генетического тестирования генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла в рассматриваемых группах у пациентов с ФЕЖС. Мы установили, что носительство гетерозиготного генотипа *20210GA* гена *FII* в группе пациентов с ФЕЖС ассоциировано с риском развития тромбоза (OR = 16,0; 95% CI: 1,34-191,24; p=0,028). В группе пациентов с ФЕЖС с тромбозом статистически значимо преобладал *10976GG* генотип гена *FVII* (p=0,017). В исследовании получены результаты, свидетельствующие о том, что носительство гомозиготного генотипа *677TT* гена фермента *MTHFR* не влияло на риск развития тромбоза у пациентов с ФЕЖС (OR = 1,15; 95% CI: 0,13-10,42; p=0,899) (рисунок 4).



**Рисунок 4** – Частота генотипов *20210GA* гена *FII*, *10976GG* гена *FVII* и *677TT* гена фермента *MTHFR* у пациентов с ФЕЖС с тромбозом и без тромбоза

Обобщая результаты проведенного исследования, мы предполагаем, что в реализации тромбоза на этапах хирургической коррекции ВПС ключевую роль играет сочетание факторов тромбогенного риска (носительство мутации *20210GA* гена *FII*, гомозиготного генотипа *10976GG* гена *FVII*), состояние тромботической готовности (повышение гомоцистеина, снижение протеина С в

плазме крови) и особенности гемодинамики у пациентов с ФЕЖС (рисунок 5). Пусковым фактором для проявления тромботических осложнений становится проведение хирургического вмешательства и инвазивных диагностических процедур.



**Рисунок 5** – Связь факторов тромбогенного риска, тромботической готовности и носительство тромбогенных мутации/полиморфизма у пациентов с ФЕЖС

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность протромботических полиморфизмов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла у пациентов с функционально единственным желудочком сердца сопоставима с группой практически здоровых детей.

2. У пациентов с функционально единственным желудочком сердца, являющимися носителями *10976 GA/AA* генотипов гена фактора *FVII*, концентрация в плазме фактора VII значимо снижена по сравнению с пациентами носителями *10976 GG* генотипа ( $p=0,020$ ). Концентрация PAI-1 в плазме крови выше у пациентов с функционально единственным желудочком сердца с генотипами – *675 5G4G/4G4G*, по сравнению с пациентами являющимися носителями – *675 5G5G* генотипа ( $p=0,021$ ).

3. В группе пациентов с функционально единственным желудочком сердца у 75% обследованных наблюдался повышенный уровень гомоцистеина. При носительстве генотипа *677TT* гена фермента *MTHFR* содержание гомоцистеина в плазме крови повышено 1,7 раза относительно референсных величин.

4. На этапе подготовки к операции тотального кавопульмонального соединения у пациентов с функционально единственным желудочком сердца выявлено изменения в антикоагулянтном звене системе гемостаза, характеризующиеся снижением концентрации протеина С ( $p=0,041$ ).

5. Частота развития тромбозов на этапах хирургического лечения пациентов с функционально единственным желудочком сердца составила 12,7 %. Тромботические осложнения были ассоциированы с носительством гетерозиготного генотипа *GA* гена фактора *II* ( $OR = 16,0$ ; 95% CI: 1,34-191,24;  $p=0,028$ ).

6. В группе пациентов с функционально единственным желудочком сердца с тромбозом статистически значимо преобладал *GG* генотип гена фактора *VII* ( $p=0,017$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациенты с функционально единственным желудочком сердца с выявленным полиморфизмом генов, кодирующих факторы системы гемостаза: *F2: 20210 G>A* (фактор *II*), *F5: 1691 G>A* (фактор *V*, Лейденская мутация), *F7: 10976 G>A* (фактор *VII*), а также фермента фолатного цикла: *MTHFR: 677 C>T* (метилентетрагидрофолатредуктазы) должны рассматриваться как группа высокого тромбогенного риска на этапах гемодинамической коррекции порока.

2. Учитывая, что тромбозы в 61,5% случаев произошли у пациентов с функционально единственным желудочком сердца на этапе выполнения двунаправленного кавопульмонального соединения, молекулярно-генетические исследования для оценки тромбогенного риска следует проводить до выполнения гемодинамической коррекции врожденного порока сердца.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Лугачёва, Ю. Г. Распределение аллельных вариантов генов системы гемостаза у пациентов с врожденными пороками сердца с функционально единственным желудочком / Ю. Г. Лугачёва, И. В. Кулагина, И. А. Ковалёв, Е. В. Кривошеков, О. С. Янулевич, И. В. Плотникова, Т. Е. Суслова // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 82 – 86.

2. Лугачёва, Ю. Г. Распределение аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и уровень гомоцистеина у пациентов с врожденными пороками сердца с функционально единственным желудочком / Ю. Г. Лугачёва, И. В. Кулагина, И. А. Ковалёв, Е. В. Кривошеков, О. С. Янулевич,

И. В. Плотникова, О. В. Мусатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 55 – 59.

3. Лугачёва, Ю. Г. Агрегационная активность тромбоцитов и носительство аллельных вариантов генов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов у пациентов с врожденными пороками сердца с функционально единственным желудочком / Ю. Г. Лугачёва, И. В. Кулагина, И. А. Ковалёв, Е. В. Кривошеков, О. С. Янулевич, Т. Е. Сулова, И.Р. Клейн // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 4. – С. 40 – 44.

### **Публикации в материалах научных мероприятий**

1. Генетические аспекты патологии гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца / О. С. Янулевич, И. А. Ковалёв, Н. В. Ершова, Ю. Г. Лугачёва, И. В. Кулагина, А. Ю. Подоксенов, Г. В. Павличев, Е. В. Кривошеков // Материалы VII Всероссийского Конгресса «Детская кардиология 2012». – Москва, 2012. – С. 300 – 301.

2. Лугачёва Ю. Г. Полиморфизм генов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов у пациентов с функционально единственным желудочком сердца / Ю. Г. Лугачёва, И. В. Кулагина, И. А. Ковалёв, Н.А. Капилевич // Материалы VI Всероссийской конференции по «Клинической гемостазиологии и гемореологии в сердечно-сосудистой хирургии» с международным участием. – Москва, 2013. – С. 213 – 214.

3. Лугачёва Ю. Г. Полиморфизм генов факторов системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца / Ю. Г. Лугачёва, О. С. Янулевич, Н. В. Ершова, Г. В. Павличев // Материалы Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии». – Томск, 2013. – С. 70.

4. Лугачёва Ю. Г. Полиморфизм генов ферментов фолатного цикла у пациентов с функционально единственным желудочком сердца / Ю. Г. Лугачёва, О. С. Янулевич, Н. В. Ершова, Е. В. Кривошеков, И. А. Ковалёв, И. В. Кулагина // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология – от науки к практике». – Санкт-Петербург, 2013. – С. 343 – 344.

5. Лугачёва Ю.Г. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с функционально единственным желудочком сердца / Ю. Г. Лугачёва, О. С. Янулевич, Е. В. Кривошеков, Н. В. Ершова, И. А. Ковалёв, И. В. Кулагина // Материалы V Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – российской практике». – Барнаул, 2013. – С. 150 – 152.

6. Генетическое исследование системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца / О. С. Янулевич, Н. В. Ершова, И. А. Ковалёв, Г. В. Павличев, Ю. Г. Лугачёва, И. В. Кулагина // Материалы

V Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – российской практике». – Барнаул, 2013. – С. 254 – 255.

7. Оценка генетической предрасположенности к развитию тромбозов у пациентов с врождёнными пороками сердца при гемодинамической коррекции / О. С. Янулевич, Ю. Г. Лугачёва, Н. В. Ершова, Г. В. Павличев, А. Ю. Подоксёнов, И. А. Ковалёв, Е. В. Кривошеков // Материалы VIII Всероссийского Конгресса «Детская кардиология 2014». – Москва, 2014. – С. 60 – 61.

8. Лугачёва Ю. Г. Распределение частот генотипов в генах факторов свертывания крови у пациентов с нарушением ритма сердца / Ю. Г. Лугачёва, И. В. Плотникова, И. В. Кулагина, Т. В. Миненко // Материалы VII Всероссийской конференции по «Клинической гемостазиологии и гемореологии в сердечно-сосудистой хирургии» с международным участием. – Москва, 2015. – С. 240 – 241.

9. Исследование маркеров активации гемостаза и показателей функции эндотелия в раннем послеоперационном периоде у пациентов после операции тотального кавапульмонального соединения / Ю. С. Свирко, О. С. Янулевич, Н. В. Ершова, И. В. Кулагина, З. К. Амришева, Ю. Г. Лугачёва, Е. С. Кравченко, А. М. Гусакова // Материалы VII Всероссийской конференции по «Клинической гемостазиологии и гемореологии в сердечно-сосудистой хирургии» с международным участием. – Москва, 2015. – С. 369 – 370.

10. Лугачёва Ю. Г. Носительство аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и уровень гомоцистеина у пациентов с врожденными пороками сердца с функционально единственным желудочком / Ю. Г. Лугачёва, И. А. Ковалёв, Е. В. Кривошеков, О. С. Янулевич, И. В. Кулагина, И. В. Плотникова // Материалы IX Всероссийского семинара памяти профессора Н.А. Белокозь «Врождённые пороки сердца: возможности диагностики, лечения и реабилитации». – Казань, 2015.

11. Lugacheva Yu. G. Distribution of allelic variants of hemostatic genes in patients with single ventricle / Yu. G. Lugacheva, I. V. Kulagina, I. A. Kovalev, E. V. Krivoshchekov, O. S. Yanulevich, I. V. Plotnikova, T. E. Suslova // 50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. – Rome, 2016. – P1 – 121. – S 110.

12. Лугачёва Ю. Г. Изучение сочетаний аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла у детей с функционально единственным желудочком сердца / Ю. Г. Лугачёва, И. В. Кулагина, И. А. Ковалёв, Е. В. Кривошеков, О. С. Янулевич // Материалы III Всемирного Конгресса «Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)» совместно с VIII Всероссийской



конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. – Москва, 2016. – С. 258 – 259.

13. Lugacheva Yu. G. Combination of single nucleotide polymorphism of hemostatic system genes in patients with single ventricle/ Yu. G. Lugacheva, I. V. Kulagina, I. A. Kovalev, E. V. Krivoshchekov, O. S. Yanulevich, I. V. Plotnikova, T. E. Suslova // 51th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. – Lyon, 2017. – P1 – 32. – S 77.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АТ III – антитромбин III

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВПС – врожденный порок сердца

ГК – гемодинамическая коррекция

ДКПС – двунаправленное кавопульмональное соединение

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МБТШ – модифицированный Блелок-Тауссинг шунт

МНО – международное нормализованное отношение

ПС – протеин С

РФМК – растворимые фибрин – мономерные комплексы

ТКПС – тотальное кавопульмональное соединение

ФЕЖС – функционально единственный желудочек сердца

F II – коагуляционный фактор II, протромбин

F V – коагуляционный фактор V, проакцелерин

F VII – коагуляционный фактор VII, проконвертин

F XIII – коагуляционный фактор XIII, фибринстабилизирующий фактор

FGB – коагуляционный фактор I, фибриноген

ITGA2 – тромбоцитарный рецептор к коллагену

ITGB3 – тромбоцитарный рецептор к фибриногену

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

MTR – метионинсинтаза

MTRR – метионинсинтазаредуктаза

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом

*Научное издание*

Лугачёва Юлия Геннадьевна

**Взаимосвязь генетических протромботических полиморфизмов  
с состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза  
у пациентов с функционально единственным желудочком сердца**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

---

Подписано в печать 15.02.2018. Формат 60×84/16.

Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,25.

Тираж 100 экз. Заказ

---

Томский государственный университет  
систем управления и радиоэлектроники  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40  
Тел. (3822) 533018