

© Г.И.Выходцева, Л.А.Строзенко, Е.Г.Махова, 2017
 УДК [616.611-002 : 616-008.841.5 : 575]-053.32
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-47-53

Г.И. Выходцева, Л.А. Строзенко, Е.Г. Махова

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФОЛАТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

G.I. Vykhodtseva, L.A. Strozenko, E.G. Makhova

DISTRIBUTION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF GENES SYSTEM HEMOSTASIS AND FOLATE METABOLISM CHILDREN IN THE ACUTE GLOMERULONEPHRITIS

The Altay state medical university, Barnaul, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить частоту встречаемости протромботических полиморфизмов, состояние системы гемостаза у детей с острым гломерулонефритом **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** Проведен анализ носительства протромботических полиморфизмов при остром гломерулонефрите у детей. Гены-кандидаты предрасположенности к повышенному тромбообразованию были исследованы методом ПЦР аллельные варианты генов факторов II протромбина (G20210A); фактора V Лейден (G1691A); фактора VII свертывания крови (G10976A); фактора XIII свертывания крови (G226A); фибриногена G(-455)A; ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G(-675)5G; и полиморфные варианты генов нарушения фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы – (MTHFR C677T, MTHFR A1298C), B12-зависимой метионин-синтазы – (MTR A2756G) и метионин-синтазы редуктазы – (MTRR A66G), у 31 ребенка: 20 детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом; 11 детей с острым гломерулонефритом нефритическим синдромом. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Выявлено, что частота мажорного аллеля 5G (-675) гена PAI-1 50% статистически значимо ($p=0,042$) выше определялась у детей с гормоночувствительным НС, чем в группе здоровых детей. При сравнении распределения частоты аллелей, генотипов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у больных с острым ГН нефритическим синдромом и контрольной группы, статистически значимых различий не выявлено. В результате проведенного исследования установлено, что у детей с острым гломерулонефритом чаще встречаются сочетания протромботических полиморфизмов – у 48,4% ($p<0,05$), среди которых преобладают компаунды генотипа 677 СТ гена MTHFR и генотипа (-675) 4G5G гена PAI-1 – у 40% детей. Коагуляционный статус связанный с дисфункцией гемостаза более выражен при сочетании острого гломерулонефрита и ген-генов ассоциаций протромботических полиморфизмов, чем в контрольной группе. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Гетерозиготный генотип 677 СТ гена MTHFR 60% и гетерозиготный генотип 66 AG гена MTRR 70% встречаются с большей частотой, чем в группе контроля.

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, протромботические полиморфизмы

ABSTRACT

PURPOSE OF THE RESEARCH: to study the prevalence of prothrombotic polymorphisms of the hemostatic system in children with acute glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS:** analysis of carriers of prothrombotic polymorphisms in acute glomerulonephritis in children. Genes are candidates for predisposition to increased thrombus formation was investigated by PCR the allelic variants of genes of factors II prothrombin (G20210A); factor V Leiden (G1691A), factor VII clotting (G10976A); factor XIII of blood coagulation (G226A); fibrinogen G(-455)A; inhibitor of plasminogen activator PAI-1 4G(-675)5G; and polymorphic gene variants of folate cycle disorders: methylenetetrahydrofolate reductase – (MTHFR C677T, MTHFR A1298C), B12-dependent methionine synthase (MTR A2756G) and methionine synthase reductase – (MTRR A66G), 31 children: 20 children with endocrine nephrotic syndrome; 11 children with acute glomerulonephritis nephritic syndrome. **RESULTS:** it was found that the frequency of the major allele 5G (-675) of the gene PAI-1 50% statistically significantly ($p=0,042$) above was determined in children with endocrine NS group than in healthy children. When comparing the distribution of allele frequencies, genotypes of the genes of the hemostatic system and folate metabolism in patients with acute GN nephritic syndrome and the control group, statistically significant differences were revealed. In the study found that in children with acute glomerulonephritis often have a combination of prothrombotic polymorphisms – 48,4% ($p<0.05$), dominated by compounds of the genotype 677 СТ MTHFR gene and genotype (-675) 4G5G PAI-1 gene in 40% of children. Coagulation status associated with dysfunction of hemostasis is more pronounced in the combination of acute glomerulonephritis and gene-genych Association of prothrom-

Выходцева Г.И. 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии с курсом ДПО. Тел.: (3852) 366-179, E-mail: dekanat1966@bk.ru

botic polymorphisms than in the control group. **CONCLUSION:** the Heterozygous genotype 677 CT MTHFR gene is 60% and the heterozygous genotype AD 66 gene MTRR 70% occur with greater frequency than in the control group

Key words: children, glomerulonefrit, thrombogenic polymorphisms.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее значимыми среди наследственных механизмов, повышающих риск тромбозов, является наличие тромбогенных полиморфизмов системы гемостаза. Известно, что носительство полиморфизмов генов фолатного цикла сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови, в сочетании с полиморфизмом гена ингибитора активатора плазминогена – играет важную роль в развитии микротромбоваскулитов [10–15]. Актуальность проблемы обусловлена возникновением тромбозов в большинстве случаев при сочетании факторов воспаления и наличия тромбофилий, что в свою очередь влияет на активность гломерулонефрита [1–9].

Цель работы: изучить частоту встречаемости протромботических полиморфизмов, состояние системы гемостаза у детей с острым гломерулонефритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 31 ребенок в возрасте от 2 до 15 лет с острым гломерулонефритом, сформированы 2 группы. В 1-ю группу вошли 20 (64,5%) больных с гормоночувствительным нефротическим синдромом (НС); во 2-ю 11 (35,5%) детей с острым постинфекционным гломерулонефритом (острый ГН), характеризующимся нефритическим синдромом. Для суждения о нормальном распределении в популяции генотипов генов системы гемостаза и генов фолатного цикла обследовано 115 здоровых детей со сходными демографическими характеристиками. Контрольную группу для сравнения лабораторных данных составили 30 практически здоровых детей.

Определение аллельных вариантов генов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TagMan зондов. Проведено генетическое исследование шести протромботических полиморфных маркеров генов-кандидатов системы гемостаза: фактора II протромбина (G20210A); фактора V Лейден (G1691A); фактора VII свертывания крови (G10976A); фактора XIII свертывания крови (G226A); фибриногена G(-455)A; ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G(-675)5G и четырех полиморфных вариантов генов, ассоцииро-

ванных с нарушениями фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы – (MTHFR C677T, и MTHFR A1298C), B₁₂-зависимой метионинсинтазы – (MTR A2756G) и метионин-синтазы редуктазы – (MTRR A66G). При анализе частоты встречаемости тромбогенных аллельных полиморфизмов в исследованной выборке детей с острым гломерулонефритом не было обнаружено гетерозиготных и гомозиготных (минорных аллелей) полиморфных вариантов гена *FII G20210A* и гена *FV G1691A* свертывающей системы крови, что не позволило включить данные генотипы в статистическую обработку и провести соответствующие расчеты.

У больных исследовали показатели системы гемостаза: подсчет количества тромбоцитов в крови, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), концентрацию фибриногена в плазме, РФМК с помощью количественного орто-фенантролинового теста (ОФТ), исследование уровня гомоцистеина крови (ГЦ).

Статистический анализ проводили при помощи пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D-092218FAN11). Для оценки нормальности эмпирических распределений использовался критерий Колмогорова-Смирнова, критическая величина уровня значимости принята равной 0,05. Анализ полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с вычислением средних величин (M), показателя достоверности различий при сравнении между группами (p). Распределение значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. В расчетах использовали ϕ – угловое преобразование Фишера, критерии оценки значимости различия срединных величин по t-критерию Стьюдента и χ^2 – критерий Пирсона. Различие сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$, используя при этом онлайн калькулятор (<http://www.oege.org/software/hardy-weiberg.shtml>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 31 пациента с острым гломерулонефритом у 20 диагностирован гормоночувствительный нефротический синдром; у 11 – нефритический синдром.

Характеристика 1-ой группы пациентов с гормоночувствительным нефротическим синдромом. У 20 больных дебют заболевания характеризовался симптомокомплексом нефротического синдрома (НС) без артериальной гипертензии, гематурии и нарушения функции почек. В исследование были включены 13 мальчиков и 7 девочек в возрасте 2–15 лет (средний возраст 7,9±2,2). Пациенты с нефротическим синдромом получали преднизолон в дозе 2мг/кг/сут 4–6 недель с постепенным снижением дозы с переходом на поддерживающую. Общий курс составил 12–14 недель. Нормализация анализов мочи у детей в среднем отмечалась на второй неделе назначения преднизолона.

В ходе исследования пациентов с нефротическим синдромом были рассчитаны частоты аллелей изученных полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла (табл. 1).

При сравнении распределения частоты аллелей генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у больных детей с нефротическим синдромом и контрольной группы получено, что мажорный аллель 5G (-675) гена PAI-1 значимо чаще выявлен в группе больных пациентов ($p=0,042$) по сравнению с контролем. По остальным частотам аллелей в исследованных полиморфных вариантах генов статистически значимых различий не наблюдалось.

Распределение частот аллелей и генотипов в изученных генах системы гемостаза и фолатного метаболизма у детей с нефротическим синдро-

Таблица 1

Распределение частот аллелей генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у 20 детей с нефротическим синдромом

Локус	Аллели	Группа детей с НС (%)	Группа контроля (здоровые дети) (%)	p
FGB G(-455)A	G	17 (85,0)	60 (78,9)	1,000
	A	3 (15,0)	16 (21,1)	0,718
FVII G10976A	G	18 (90,0)	65 (90,3)	1,000
	A	2 (10,0)	7 (9,7)	1,000
FXIII G226A	G	14 (70,0)	79 (76,0)	1,000
	A	6 (30,0)	25 (24,0)	0,731
PAI-1 4G (-675)5G	5G	20 (50,0)	94 (40,9)	0,042
	4G	20 (50,0)	136 (59,1)	0,136
MTHFR C677T	C	26 (65,0)	171 (74,4)	0,517
	T	14 (35,0)	59 (25,6)	0,148
MTHFR A1298C	A	11 (42,3)	73 (70,2)	0,452
	C	9 (57,7)	31 (29,8)	0,082
MTR A2756G	A	16 (80,0)	73 (81,1)	1,000
	G	4 (20,0)	17 (18,9)	1,000
MTRR A66G	A	13 (65,0)	44 (44,0)	0,676
	G	7 (35,0)	56 (56,0)	0,104

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

Таблица 2

Распределение частот генотипов генов системы гемостаза и генов фолатного метаболизма у 20 детей с нефротическим синдромом

Ген	Генотип	Группа детей с НС (%)	Группа контроля (здоровые дети) (%)	p
FGB	(-455) GG	7 (70,0)	23 (60,5)	0,722
	(-455) GA	3 (30,0)	14 (36,8)	0,732
	(-455) AA	0	1 (2,6)	1,000
FVII	10976 GG	8 (80,0)	29 (80,6)	1,000
	10976 GA	2 (20,0)	7 (19,4)	1,000
	10976 AA	0	0	
FXIII	226 GG	5 (50,0)	30 (57,7)	0,735
	226 GA	4 (40,0)	19 (36,5)	1,000
	226 AA	1 (10,0)	3 (5,8)	1,000
PAI-1	(-675) 5G5G	7 (35,0)	20 (17,4)	0,125
	(-675) 4G5G	6 (30,0)	54 (47,0)	0,223
	(-675) 4G4G	7 (35,0)	41 (35,6)	1,000
MTHFR	677 CC	7 (35,0)	66 (57,4)	0,050
	677 CT	12 (60,0)	39 (33,9)	0,043
	677 TT	1 (5,0)	10 (8,7)	0,701
MTHFR	1298 AA	2 (20,0)	24 (46,1)	0,170
	1298 AC	7 (70,0)	25 (48,1)	0,303
	1298 CC	1 (10,0)	3 (5,8)	1,000
MTR	2756 AA	6 (60,0)	30 (66,7)	0,723
	2756 AG	4 (40,0)	13 (28,9)	0,706
	2756 GG	0	2 (4,4)	1,000
MTRR	66 AA	3 (30,0)	15 (30,0)	1,000
	66 AG	7 (70,0)	14 (28,0)	0,025
	66 GG	0	21 (42,0)	0,025

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

мом соответствует равновесию Харди-Вайнберга.

У детей с нефротическим синдромом гетерозиготный генотип 677 CT гена MTHFR и гетерозиготный генотип 66 AG гена MTRR встречались с большей частотой, чем в группе контроля.

Характеристика 2-ой группы с острым ГН нефритическим синдромом у детей. Проведено исследование полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у 11 детей с острым постинфекционным гломерулонефритом (острый ГН), характеризующимся нефритическим синдромом. В исследование были включены 9 мальчиков и 2 девочки в возрасте 2–15 лет (средний возраст 8,2±1,9).

В ходе обследования пациентов с острым ГН нефритическим синдромом были рассчитаны частоты аллелей изученных полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма табл. 3.

При сравнении распределения частоты аллелей генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у больных с острым ГН нефритическим синдромом и контрольной группы статистически значимых различий выявить не удалось ($p>0,05$).

Обнаружено, что распределение частот генотипов генов факторов свертывания крови и генов фолатного метаболизма соответствует равновесию Харди-Вайнберга.

При сравнении распределения частоты аллелей, генотипов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у больных с острым ГН нефритическим синдромом и контрольной группой статистически значимых различий не выявлено.

Частота встречаемости ген-генных ассоциаций у детей с острым гломерулонефритом представлены в табл. 5.

При остром гломерулонефрите с гормоночувствительным нефритическим синдромом – у 9 (29%) обследованных детей выявлены варианты сочетаний гетерозиготных и гомозиготных полиморфизмов генов: *MTHFR* 677 C>T + *MTRR* 66 A>G + *FGB* (-455)G>A + *PAI-1* (-675) 5G>4G. Носительство одного генетического полиморфизма гетерозиготного (либо гомозиготного варианта) гена *MTHFR* C677T и гена *PAI-1* (-675) 5G>4G обнаружено – у 6 (19,4%), вместе с тем – у 5 (16,1%) пациентов однонуклеотидные полиморфные замены обнаружены не были.

Таблица 3

Распределение частот аллелей генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у 11 детей с острым ГН нефритическим синдромом

Локус	Аллели	Группа детей с острым ГН нефритическим синдромом (%)	Группа контроля (здоровые дети) (%)	p
<i>FGB</i> G(-455)A	G	5 (62,5)	60 (78,9)	0,684
	A	3 (37,5)	16 (21,1)	0,313
<i>FVII</i> G10976A	G	7 (87,5)	65 (90,3)	1,000
	A	1 (12,5)	7 (9,7)	1,000
<i>FXIII</i> G226A	G	6 (75,0)	79 (76,0)	1,000
	A	2 (25,0)	25 (24,0)	1,000
<i>PAI-1</i> 4G (-675)5G	5G	13 (59,1)	94 (40,9)	0,740
	4G	9 (40,9)	136 (59,1)	1,000
<i>MTHFR</i> C677T	C	14 (63,6)	171 (74,4)	0,579
	T	8 (36,4)	59 (25,6)	0,216
<i>MTHFR</i> A1298C	A	7 (87,5)	73 (70,2)	0,693
	C	1 (12,5)	31 (29,8)	0,303
<i>MTR</i> A2756G	A	6 (75,0)	73 (81,1)	1,000
	G	2 (25,0)	17 (18,9)	1,000
<i>MTRR</i> A66G	A	3 (37,5)	44 (44,0)	1,000
	G	5 (62,5)	56 (56,0)	1,000

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

При остром ГН нефритическом синдроме сочетание протромботических полиморфных вариантов генов *MTHFR*: 677 C>T + *MTRR* 66 A>G + *FGB* (-455)G>A + *PAI-1* (-675) 5G>4G определялись у 6 (19,3%) пациентов, носительство одного полиморфного варианта гена *MTHFR* C677T либо гена *PAI-1* (-675) 5G>4G зафиксировано – у 4 (12,9%) детей, у 1 (3,2%) ребенка полиморфизма исследованных генов обнаружено не было. У детей с нефритическим синдромом сочетание генов системы гемостаза и фолатного цикла выявлены в 55,6% случаев, при остром ГН нефритическом синдроме ген-генные ассоциации обнаружены у 33,3% больных. Определено, что в группе обследованных детей с НС и детей с острым ГН нефритическим синдромом чаще встречается однонуклеотидная замена в гене *PAI-1* 5G (-675) 4G, в 50% и 75% соответственно.

Таблица 4

Распределение частот генотипов генов системы гемостаза и генов фолатного метаболизма у 11 детей с острым ГН нефритическим синдромом

Ген	Генотип	Дети с острым ГН нефритическим синдромом	Контрольная группа (%)	p
<i>FVII</i>	10976 GG	3 (75,0)	29 (80,6)	1,000
	10976 GA	1 (25,0)	7 (19,4)	1,000
	10976 AA	0	0	-
		n=4	n=36	
<i>FXIII</i>	226 GG	3 (75,0)	30 (57,7)	0,636
	226 GA	0	19 (36,5)	0,288
	226 AA	1 (25,0)	3 (5,8)	0,263
		n=4	n=52	
<i>FGB</i>	(-455) GG	2 (50,0)	23 (60,5)	1,000
	(-455) GA	1 (25,0)	14 (36,8)	1,000
	(-455) AA	1 (25,0)	1 (2,6)	0,183
		n=4	n=38	
<i>PAI-1</i>	(-675) 5G5G	3 (27,3)	20 (17,4)	0,687
	(-675) 4G5G	7 (63,6)	54 (47,0)	0,353
	(-675) 4G4G	1 (9,1)	41 (35,6)	0,098
		n=11	n=115	
<i>MTHFR</i>	677CC	4 (36,4)	66 (57,4)	0,214
	677 CT	6 (54,6)	39 (33,9)	0,198
	677 TT	1 (9,0)	10 (8,7)	1,000
		n=11	n=115	
<i>MTHFR</i>	1298 AA	3 (75,0)	24 (46,1)	0,343
	1298 AC	1 (25,0)	25 (48,1)	0,615
	1298 CC	0	3 (5,8)	1,000
		n=4	n=52	
<i>MTR</i>	2756 AA	2 (50,0)	30 (66,7)	0,602
	2756 AG	2 (50,0)	13 (28,9)	0,576
	2756 GG	0	2 (4,4)	1,000
		n=4	n=45	
<i>MTRR</i>	66 AA	0	15 (30,0)	0,320
	66 AG	3 (75,0)	14 (28,0)	0,087
	66 GG	1 (25,0)	21 (42,0)	0,638
		n=4	n=50	

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

Таблица 5

Распределение ген-генных ассоциаций генов факторов свертывания крови и генов фолатного метаболизма у детей с острым гломерулонефритом

Острый гломерулонефрит n=31 (100%)	Протромботические полиморфизмы с сочетанными минорными аллелями	Протромботические полиморфизмы с единичными минорными аллелями	Протромботические полиморфизмы с мажорными аллелями
НС n=20(64,5%)	9(29%)	6(19,4%)	5(16,1%)
Острый ГН нефритический синдром n=11(35,5%)	6(19,3%)	4(12,9%)	1(3,2%)

Таблица 6

Показатели системы гемостаза у детей с острым гломерулонефритом

Показатели	Полиморфные варианты сочетаний генов системы гемостаза и фолатного цикла			Группа контроля n=30
	I-й вариант n=15	II-й вариант n=10	III-й вариант n=6	
АПТВ, с	24,7±0,71* ⁺	27,4±0,19** ⁺	29,6±0,16*** ⁺	37,6±0,4
РФМК по ОФТ тесту, мкг/мл	262±21,8 ⁺	246±19,3 ⁺	190±19,64 ⁺	38,7±0,5
Концентрация фибриногена в плазме, г/л	5,9±0,12 ⁺	4,7±0,16 ⁺	4,4±0,21 ⁺	3,0±0,1
Количество тромбоцитов*10 ⁹ /л	399,1±35,5 ⁺	349,75±31,48 ⁺	303,8±24,9** ⁺	258±6,4
Гомоцистеин, (мкмоль/л)	16,5±1,86 ⁺	14,9±1,27*** ⁺	6,4±1,01*** ⁺	7,1±1,4

Примечание: I-й вариант – Протромботические полиморфизмы с сочетанными минорными аллелями; II-й вариант – Протромботические полиморфизмы с единичными минорными аллелями; III-й вариант – Протромботические полиморфизмы с мажорными аллелями. t критерий Стьюдента * статистически значимые различия (p<0,05): * – 1–2; ** – 1–3; *** – 2–3; + – с группой контроля.

Показатели системы гемостаза с учетом распределения протромботических полиморфизмов у 31 ребенка с острым гломерулонефритом представлены в табл. 6.

Результаты исследования показали, что при носительстве ген-генных ассоциаций протромботических полиморфизмов и при наличии однонуклеотидных минорных замен показатели гемокоагуляции, уровень гомоцистеина, статистически значимо отличались от показателей контрольной группы. При носительстве ген-генных ассоциаций у детей с острым гломерулонефритом активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) достигает высокой скорости свертывания (p<0,05), чем в группе детей при носительстве гомозиготных полиморфизмов мажорных аллелей. Интересно, что высокий уровень гомоцистеина в крови больных детей, достигал уровня статистической значимости (p<0,05) при носительстве сочетаний протромботических полиморфизмов генов системы фолатного метаболизма.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы [12–14], полиморфизм в гене *MTHFR C677T* приводит к увеличению концентрации ГЦ, что существенно влияет на прогрессирование гломерулонефрита, которые проявляются быстрее у пациентов с генотипом ТТ или СТ, а так же при наличии ген-генных ассоциаций генов системы гемостаза и фолатного цикла.

Козловская Н.Л., Боброва Л.А. (2009) указывают, что мультигенетическая тромбофилия является

фактором риска развития тромбозов в микроциркуляторном русле.

По данным К.А Папаян. и соавт. (2015) [14] при сравнении групп детей с НС, первичным и вторичным гломерулонефритом в результате проведенного исследования зарегистрировано малое количество гомозигот по аллелю 677Т гена *MTHFR* в общей группе больных – 6(4,0%) по сравнению с 10,1% в группе сравнения (OR=0,4; p=0,03). Больных с НС с этим генотипом не выявлено. Установили различия в коагуляционном статусе и распределении генотипов ряда генов, ассоциированных с дисфункцией гемостаза у пациентов с НС, первичном и вторичном ГН. Большая выраженность гиперкоагуляции характеризовала пациентов первой группы с гормоночувствительным НС, что сочеталось с высокой частотой мутаций FV Leiden среди пациентов с НС 12,9% (OR=3,2; p=0,05).

По нашим данным, частота мажорного аллеля 5G (-675) гена *PAI-1* 50% статистически значимо (p=0,042) выше определялась у детей с гормоночувствительным НС, чем в контрольной группе. Гетерозиготный генотип 677 СТ гена *MTHFR* 60% и гетерозиготный генотип 66 AG гена *MTRR* 70% встречаются с большей частотой, чем в группе контроля.

При сравнении распределения частоты аллелей, генотипов генов системы гемостаза и фолатного метаболизма у больных с острым ГН нефритическим синдромом и контрольной группы, статистически значимых различий не выявлено.

В результате проведенного исследования получены данные о том что у детей с острым гломерулонефритом чаще встречаются сочетания протромботических полиморфизмов – у 48,4% ($p < 0,05$), среди которых преобладают компаунды генотипа 677 CT гена *MTHFR* и генотипа (-675) 4G5G гена *PAI-1* – у 40% детей. При анализе частоты встречаемости тромбогенных аллельных полиморфизмов нами не было обнаружено гетерозиготных и гомозиготных (минорных аллелей) полиморфных вариантов гена *FII G20210A* и гена *FV G1691A* свертывающей системы крови.

В коагуляционном статусе при носительстве ген-генных ассоциаций у детей с острым гломерулонефритом активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) достигает высокой скорости свертывания, чем в группе детей при носительстве гомозиготных полиморфизмов мажорных аллелей. Высокий уровень гомоцистеина в крови больных детей, определяется при носительстве сочетаний протромботических полиморфных вариантов генов системы фолатного метаболизма. Для профилактики тромботических осложнений данной группе больных показана антикоагулянтная терапия [5–9].

Учитывая выявленную взаимосвязь протромботических полиморфизмов с течением и изменениями в коагуляционном статусе при остром гломерулонефрите, считаем необходимым дальнейшее исследование данной проблемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования представлен характер и частота встречаемости протромботических полиморфизмов, а также влияние на степень выраженности нарушений в системе гемостаза, у детей с гормоночувствительным НС и острым ГН нефритическим синдромом. Установлено, что гетерозиготный генотип 677 CT гена *MTHFR* 60% и гетерозиготный генотип 66 AG гена *MTRR* 70% встречаются с большей частотой, чем в группе контроля. Характерен высокий уровень гомоцистеина в крови больных детей при носительстве сочетаний протромботических полиморфных вариантов генов системы фолатного метаболизма. Более выраженная гиперкоагуляция отмечалась в группе детей с острым гломерулонефритом в сочетании с протромботическими полиморфизмами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей. С-Пб. «Левша.

Санкт-Петербург», 2008; 600. [Papayan AV, Savenkova ND. Clinical nephrology of childhood: *The manual for physicians*. S-Pb. «Levchaю Sankt-Peterburg» 2008; 600]

2. Коровина НА, Гаврюшова ЛП, Шашинка М. Гломерулонефрит у детей. Медицина, М., 1990; 256. [Korovina NA, Gavrushova LP, Shashinka M. *Children glomerulonephritis*. М., 1990; 256].

3. Игнатова МС, Коровина НА. Диагностика и лечение нефропатий у детей: руководство для врачей. М., 2007; 91-142. [Ignatova MS, Korovina NA. *Diagnosis and treatment the children nephrology: manual for physicians*. М., 2007; 91-142]

4. Игнатова МС, Москалева ЕС, Харина ЕА. Алгоритм лечения нефротического синдрома при первичном гломерулонефрите у детей: пособие для врачей. М., 2001; 24. [Ignatova MS, Moskaleva ES, Charina EA. *Algorithm for treatment of nephrotic syndrome in primary glomerulonephritis at children: The manual for physicians*. М., 2001; 24]

5. Баркаган ЗС, Момот АП. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2001; 296. [Barkagan ZS, Momot AP. *Diagnostiki i kontroliruemaja terapija narushenij gemostaza*. М., 2001; 296]

6. Мовчан ЕА, Тов НЛ, Лоскутова СН, Чупрова АВ. Роль системы гемостаза в прогрессировании острого гломерулонефрита. *Терапевтич архив* 2001; (6): 41-43. [Movchan EA, Tov NL, Loskutova SN, Chuprova AV. Rol' sistemy gemostaza v progressirovanii ostrogo glomerulonefrita. *Terapevtich arhiv* 2001; (6): 41-43]

7. Папаян КА, Савенкова НД. Антифосфолдипидный синдром в практике педиатра-нефролога. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2014; (2): 9-15 [Papayan KA, Savenkova ND. Antifosfolidpidnyj sindrom v praktike pediatria-nefrologa. *Tromboz, gemostaz i reologija* 2014; (2): 9-15]

8. Подчерняева НС, Меграбян МФ, Вашакмадзе НД и др. Принципы анти тромботической терапии у детей. *Лечащий врач* 2006; (7): 52-56. [Podchernjaeva NS, Megrabjan MF, Vashakmadze ND i dr. Principy antitromboticheskoj terapii u detej. *Lechashhij vrach* 2006; (7): 52-56]

9. Савенкова НД. Стратегии терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2013; (3): 17-25 [Savenkova ND. Strategy debut therapy, recurrent and often recurrent hormone-sensitive and hormone-dependent nephrotic syndrome with minimal changes in children. *Nephrology* 2013; (3): 17-25]

10. Момот АП, Цывкина ЛП, Тараненко ИА и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Барнаул, 2011; 138. [Momot AP, Civkina LP, Taranenko IA. *Modern methods of the state thrombosis readiness recognition*. Barnaul, 2011; 138]

11. Строзенко ЛА, Гордеев ВВ, Лобанов ЮФ. Распределение генов фолатного цикла в популяции подростков г. Барнаула Алтайского края. *Мать и дитя в Кузбассе* 2015; (60). 29-34. [Strozenko LA, Gordeev VV, Lobanov JuF. Raspredelenie genov folatnogo cikla v populjácii podrostkov g. Barnaula Altajskogo kraja. *Mat' i ditja v Kuzbasse* 2015; (60). 29-34]

12. Козловская НЛ, Боброва ЛА. Генетическая тромбофилия и почки. *Клиническая нефрология* 2009; (3): 23-32. 6 [Kozlovskaja NL, Bobrova LA. Geneticheskaja trombofilija i pochki. *Klinicheskaja nefrologija* 2009; (3): 23-32.6]

13. Чугунова ОЛ, Козловская НЛ, Шумихина АИ и др. Проблема наследственной тромбофилии в практике детского нефролога. *Педиатрия* 2012; 91 (6): 34-40. [Chugunova OL, Kozlovskaya NL, Shumikhina AI. The problem of hereditary thrombophilia in the child neurologist practice. *Pediatrics* 2012; 91 (6): 34-40]

14. КА Папаян, СИ Капустин, НД Савенкова, ЛП Папаян, ЕП Федотова, ОГ Головина, ИВ Гельцер, ЛР Тарковская, ТЛ Качанова. Полиморфизм генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, у пациентов с нефротическим синдромом, первичным и вторичным гломерулонефритом *Нефрология* 2015; (3): 64-71 [KA Papayan, SI Kapustin, ND Savenkova, LP Papayan, EP Fedotova, OG Golovina, IV Gельцер, LR Tarkovskaja, TL Качанова. Polimorfizm genov, associirovannyh s nasledstvennoj trombofiliej, u pacijentov s nefroticheskim sindromom, pervichnym i vtorичным glomerulonefritom *Нефрология* 2015; (3): 64-71]

Savenkova, LP Papayan, EP Fedotova, OG Golovina, IV Geltser, LR Tarkovskaya, TL Kachanova. Polimorfizm genov, associirovannyh s nasledstvennoj trombofiliej, u pacientov s nefroticheskim sindromom, pervichnym i vtorichnym glomerulonefritom. *Nephrology* 2015; (3): 64-71]

15. Fodinger C, Mannhalter G, Wolfi et al. Mutation (677 C to T) in the methyltetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney International* 1997; 52: 517-523

Сведения об авторах:

Проф. Выходцева Галина Ивановна
656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии с курсом ДПО, доктор мед. наук. Тел.: (3852) 366-179, E-mail: dekanat1966@bk.ru
Prof. Galina I. Vyhodtseva MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 656038 Russia Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, 40, Altai State Medical University Department of Pediatrics with course of postgraduate education. Phone (3852) 366179, E-mail: dekanat1966@bk.ru

Строзенко Людмила Анатольевна
656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет,

кафедра пропедевтики детских болезней, доктор мед. наук. Тел.: (3852) 366-179, E-mail: strozen@mail.ru.

Lyudmila A. Strozenko MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 656038 Russia Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, 40, Altai State Medical University Department of propaedeutics of children's diseases. Phone (3852) 366179, E-mail: strozen@mail.ru.

Махова Елена Геннадьевна
656060, Россия, Алтайский край, Барнаул, Гущина, д. 179. Алтайская краевая клиническая детская больница, педиатр отделения нефрологии. Тел.: +7 (3852) 559-896, E-mail: mahovaeg@mail.ru

Elena G. Makhova, MD, PhD
Affiliations: 656060, Russia Altai Territory, Barnaul, of health Gushina 179 Regional Clinical Children's Hospital of Altai, Russian ministry Doctor of the nephrology department. Phone: +7 (3852) 559-896, E-mail: mahovaeg@mail.ru.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.11.2016 г.
Принята в печать: 31.03.2017 г.