

**АЙРАПЕТЯН ЛИДИЯ АРТУРОВНА**

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ПОЛИМОРФИЗМОВ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ СИСТЕМЫ  
ГЕМОСТАЗА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

3.1.18 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Ягода Александр Валентинович**

**Официальные оппоненты:**

**Елисеева Людмила Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующий кафедрой

**Чернышова Татьяна Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, профессор кафедры

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.070.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ставропольского государственного медицинского университета по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310 и на сайте [www.stgm.ru](http://www.stgm.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Корой Павел Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Многообразие клинической симптоматики дисплазии соединительной ткани (ДСТ) связано с наличием соединительной ткани практически во всех органах и системах. Поражению чаще всего подвержены системы с высоким содержанием коллагена: костно-суставная, сердечно-сосудистая, мочевыводящая, желудочно-кишечный тракт (Андрущенко И.В., 2012; Мартынов А.И. и др., 2016).

Одним из наиболее клинически и прогностически важных проявлений ДСТ являются симптомы, обусловленные нарушениями в различных звеньях гемостаза (сосудисто-тромбоцитарном, плазменном). При этом манифестация тромбозов или геморрагий возможна как на фоне хронически протекающей патологии в любом (в том числе молодом) возрасте, так и вследствие остро возникающих нагрузок на систему гемостаза, например, при беременности, родах, оперативных вмешательствах и т.д.

Допустимо полагать, что причиной возникновения тромбозов и геморрагий во многих подобных случаях являются генетически детерминированные нарушения контроля факторов свертывания крови, адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, активности фибринолиза, способствующие развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы (венозного тромбоза, тромбоэмболии легочной артерии, ишемического инсульта, инфаркта миокарда) (Овсянникова А.Н., 2017; Копылов А.Н., 2019). Полиморфизмам генов системы гемостаза и фолатного цикла в последнее время придаётся большое значение в качестве причин возникновения различных заболеваний, начиная от бесплодия, патологии беременности и заканчивая группой тромбоцитарных болезней у молодых людей (Голубь А.В., 2018; Марковский А.В., 2018).

На сегодняшний день выявлена причастность синтеза белка коллагена к продукции некоторых факторов свертывания плазменного компонента системы крови (Гладких Л.Н., 2015; Фирсова Л.В., 2015). Установлена взаимосвязь ДСТ и наследственной тромбофилии – сочетание соединительнотканной дисплазии с дефицитом VII или X фактора свертывания, вероятно, в связи с тем, что гены этих факторов и ген  $\alpha$ -цепи коллагена IV типа расположены в одном локусе – 13q34. В одном локусе – 7q22.1 расположены гены  $\alpha$ -2 цепей коллагена I типа и гены *PAI-1*, в соседних локусах: 1q31 и 1 q22 находятся гены фактора свертывания V и гены  $\beta$ 3-субъединицы ламинина. Белок PAI-1 ингибирует фибринолиз и стимулирует процесс фиброза, играя важную роль в развитии ДСТ (Ghosh A.K., Vaughan D.E., 2012).

Одним из перспективных направлений изучения проблемы соединительнотканной дисплазии является поиск генетических маркеров факторов свертывания крови при доступных выявлению признаках ДСТ (внешних, висцеральных), установление их взаимосвязи с риском возможных тромбоцитарных либо геморрагических осложнений. Проблема представляет как теоретический, так и несомненный практический интерес – её разработка позволит открыть новые

возможности в профилактике и ранней (доклинической) диагностике тромбозов и кровотечений у молодых лиц с соединительнотканной дисплазией.

Несмотря на очевидную значимость проблемы и ее хорошую клиническую разработку, генетические факторы гемостаза при дисплазии соединительной ткани практически не изучались.

**Степень разработанности темы исследования.** Стратификация тромботических и геморрагических рисков представляет собой очень важную задачу в практике врачей всех специальностей. В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению мутаций генов тромбофилии: *I* (фибриногена), *II* (протромбина), *V* (проакцелерина), *VII* (проконвертина) и *XIII* факторов свертывания, генов тромбоцитарных рецепторов, гена, регулирующего фибринолиз (*PAI-1*), а также генов ферментов метаболизма гомоцистеина (Пизова Н.В., 2013; Агибова Н.Е., 2018), которые оказывают существенное влияние на процессы свертываемости крови, и в определенных условиях способны манифестировать тромботическим или геморрагическим синдромами, в том числе у молодых.

Вместе с тем комплекс ранее проведенных в этом направлении исследований (Кадурина Т.И. и др., 2008) включал многочисленные клинические наблюдения тромбозов и повышенной кровоточивости у больных с соединительнотканной дисплазией, патологии отдельных компонентов свертывания крови (тромбоцитов, их агрегации, фибриногена, гомоцистеина), функциональных свойств отдельных факторов (резистентность *V* фактора к активированному протеину *C* и др.), патологии сосудов (ангиодисплазии), сочетанных форм нарушения гемостаза (Дубов С.К., 2004; Суханова Г.А., 2004). В единичных работах на небольших группах больных с ДСТ изучались отдельные генетические маркеры тромбозов – мутации в генах цикла гомоцистеина, гликопротеина *1b* тромбоцитарного рецептора гена *PAI-1*, *I* фактора свертывания крови (*FGB*) (Фирсова Л.В., 2014). Системных исследований генетического профиля тромбофилий во взаимосвязи с клиническими проявлениями – отдельными стигмами дисэмбриогенеза, комбинациями стигм, что могло бы составить теоретическую базу прогнозирования тромбогеморрагических осложнений при ДСТ, не проводилось.

**Цель исследования.** Установить клиническое и диагностическое значение полиморфизмов в генах системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с различными проявлениями соединительнотканной дисплазии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов молодого возраста (мужчин и женщин) с дисплазией соединительной ткани и у лиц с отсутствием или минимальным (пограничным) количеством признаков этого состояния.

2. Определить состояние тромбофилических генов у пациентов с наследственным анамнезом тромботических (тромбо-геморрагических) проявлений,

признаками соединительнотканной дисплазии у родственников I-II степеней родства, а также в связи с особенностями диспластических фенотипов.

3. Установить связь частоты встречаемости генов тромбофилии с внешними признаками дисплазии соединительной ткани и некоторыми их комбинациями, с патологией органа зрения, зубными аномалиями.

4. Определить частоту ассоциаций полиморфизмов отдельных генов свёртывания крови и фолатного цикла с висцеральными проявлениями соединительнотканной дисплазии (кардиальными, почечными, желчнопузырными).

5. Оценить возможность использования некоторых признаков соединительнотканной дисплазии для прогнозирования полиморфизмов конкретных генов как прогностического фактора тромботических или геморрагических проявлений.

**Научная новизна исследования.** Впервые изучены полиморфизмы генов наследственной тромбофилии у пациентов с внешними и некоторыми висцеральными признаками соединительнотканной дисплазии и у лиц с их отсутствием или минимальной представленностью (контроль); в обеих группах установлена высокая (превышающая 60%) частота встречаемости полиморфизмов *ITGA2*, *PAI-1*, *MTRR*.

Впервые представлены данные о более высокой частоте встречаемости при дисплазии соединительной ткани у женщин гомозиготных по аллелям «риска» генотипов генов тромбоцитарных рецепторов – гликопротеина Ia (*ITGA2*) и гликопротеина IIIa (*ITGB3*). Впервые показана максимально высокая встречаемость полиморфных генов тромбоцитарного рецептора к фибриногену, фактора свертывания XIII и генов метаболизма гомоцистеина при фенотипе повышенной диспластической стигматизации. Встречаемость мутаций генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов была более частой при наличии в наследственном анамнезе у пациентов с соединительнотканной дисплазией тромбо-геморрагических проявлений и/или семейных признаков дисплазии соединительной ткани.

Впервые показано, что феномен тонкой, легко растяжимой кожи был ассоциирован с полиморфизмом максимального количества генов и их комбинаций, включая гены с тромботической и геморрагической направленностью действия; при наличии последних чаще встречался признак «синячковости».

Впервые установлены взаимосвязи с конкретными генетическими полиморфизмами отдельных внешних признаков и некоторых их комбинаций: феномена долихостеномелии/арахнодактилии, плоскостопия, деформаций грудной клетки, миопии и комплекса зубных аномалий.

Впервые показаны закономерная ассоциация изолированного митрального пролапса с полиморфизмами генов протромбина (*FII*), фибриногена (*FGB*), тромбоцитарных рецепторов, метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), а также ассоциация аномально расположенных хорд как преобладающей сердечной микроаномалии с генами

гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и ингибитора активатора плазминогена 1 типа. Впервые установлены ассоциации гена фибриногена (*FGB*) с аномалиями структуры, расположения почек, а также генов протромбина (*FII*) и одного из тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2*) – с аномалиями жёлчного пузыря.

Впервые установлено, что наибольшее количество стигм дисэмбриогенеза (внешних, висцеральных) ассоциируется с полиморфизмами генов *ITGA2*, фибриногена (*FGB*) и протромбина (*FII*).

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Выявление в процессе исследования достоверных взаимосвязей полиморфизма генов тромбофилии с внешними и висцеральными проявлениями соединительнотканной дисплазии у молодых лиц в группах с наличием и отсутствием соответствующего признака и в группах «признак – контроль» могут быть использованы для поиска генетических предикторов нарушений в свёртывающей системе крови на основе выявленных при внешнем и инструментальном исследовании стигм.

Высокая частота встречаемости полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2* и *ITGB3*) у родственников пациентов I и II степеней родства, имеющих признаки соединительнотканной дисплазии либо анамнестические указания на наличие тромбозов и геморрагий, особенно у лиц женского пола, требует проведения у данных категорий пациентов соответствующего генетического анализа.

Прицельный анализ генов тромбофилии требуется в случаях выявления феномена «тонкой кожи», иногда сочетающейся с синячковойостью, часто ассоциированных с мутацией Лейден и полиморфизмами генов *ITGA2*, *FVII*, *FGB*, *FXIII A1*, а также при наличии у пациента долихостеномелии/арахнодактилии (нередко в сочетании с деформациями грудной клетки), при которых часты нарушения в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа (*PAI-1*), генах коагуляции с одинаковой направленностью эффектов и др.

Показана целесообразность изучения генетических полиморфизмов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и гена *PAI-1* у лиц с наличием эхокардиографических признаков аномально расположенных хорд как преобладающей кардиальной аномалии и полиморфизмов *ITGA2* и *ITGB3*, протромбина и фибриногена, а также гена *MTHFR:677* у лиц с изолированным митральным пролапсом, соответствующих генов тромбофилии при другой висцеральной патологии.

В практике семейного врача и в стоматологической практике при наличии аномального роста клыков, зубов мудрости, признаков диастема+тремы, чрезмерно оттопыренных ушных раковин обосновано исследование генов фолатного цикла.

Исследование полиморфизмов генов тромбофилии представляет собой новый подход (диагностический, профилактический) к пациентам молодого

возраста с соединительнотканной дисплазией.

**Методология и методы исследования.** Методология работы основана на трудах отечественных и зарубежных авторов, в которых отражены вопросы диагностики тромботических и геморрагических осложнений при соединительнотканной дисплазии. Диссертация является прикладным научным исследованием, выполняющим задачу оптимизации мероприятий по диагностике и прогнозированию осложнений со стороны гемостаза у лиц молодого возраста с проявлениями дисплазии соединительной ткани. Объект исследования: 100 пациентов с дисплазией соединительной ткани и 100 здоровых добровольцев славянской принадлежности. Предмет исследования: полиморфные маркеры генов тромбофилии. Дизайн настоящего исследования одобрен Локальным этическим комитетом (протокол № 59 от 17.11.2016 г.) ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. В исследовании применялись методы эмпирического исследования: общие (наблюдение, измерение) и специальные (анализ внешних и некоторых висцеральных признаков – стигм, получение образцов крови, полимеразная цепная реакция с определением результатов в режиме «реального времени» и анализом кривых плавления), статистические методы. Клинико-инструментальные исследования выполнены на базах ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» и ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» г. Ставрополя. Молекулярно-генетические исследования проводились на базе лаборатории фармакогенетики центра клинической фармакологии и фармакотерапии (г. Ставрополь).

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Высокая распространенность полиморфизма генов тромбофилии, особенно *ITGA2*, *PAI-1*, *MTRR* в Ставропольском крае.

2. Существование устойчивых связей отдельных стигм дисэмбриогенеза с конкретными полиморфизмами генов тромбофилии и их комбинациями.

3. Связь феномена тонкой, легко ранимой кожи/синячковости, долихостеномелии/арахнодактилии, изолированного пролапса митрального клапана и фенотипа повышенной диспластической стигматизации с максимальным количеством генов и их комбинаций.

4. Полиморфизмы гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2* и *ITGB3*), фибриногена (*FGB*) и протромбина (*FII*) как наиболее распространённые аномалии генов тромбофилии, связанные с большим количеством стигм (внешних и висцеральных).

5. Новый диагностический подход к обследованию молодых лиц с соединительнотканной дисплазией, заключающийся в поиске конкретных аномалий тромбофилических генов при наличии определённых стигм дисэмбриогенеза.

**Степень достоверности исследования.** Достоверность полученных результатов подтверждается оптимальным количеством пациентов, вошедших в исследование, рациональным формированием и репрезентативностью выборок исследования, строгим соблюдением критериев включения и невключения, применением современных высокоинформативных методов исследования,

принципов и методов доказательной медицины, адекватным статистическим анализом. Выводы и практические рекомендации обоснованы и аргументированно вытекают из результатов проведенного исследования.

**Практическое использование полученных результатов.** Результаты исследования внедрены в практику работы врачей ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» г. Ставрополя, МБУЗ «Городская поликлиника №19» г. Краснодара. Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной и поликлинической терапии Ставропольского государственного медицинского университета.

**Личный вклад автора.** Автором лично составлен литературный обзор. Самостоятельно проведены сбор и анализ жалоб, анамнестических данных, фенотипическое обследование, заполнены индивидуальные регистрационные карты пациентов. Диссертант участвовала в проведении молекулярно-генетических и инструментальных исследований. Статистический анализ, на основе которого написаны все разделы диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации, выполнен автором самостоятельно.

**Публикации и апробация работы.** По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных работ (Медицинский вестник Северного Кавказа, 2020, 2021; Терапия, 2020).

Материалы исследования доложены и обсуждены на VI съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2019), XIV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2019), VII съезде терапевтов Сибири (Новосибирск, 2020), V съезде терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 2020), VII съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2021), XVI Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2021), XVI Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием по актуальным вопросам внутренней патологии «Завадские чтения» (Ростов-на-Дону, 2021), Всероссийской мультидисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Медицина Сибири» (Омск, 2022), VI съезде терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 2022).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральной конференции сотрудников кафедр госпитальной терапии, терапии с курсом диетологии Ставропольского государственного медицинского университета (Ставрополь, 2022).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 163 страницах.

Состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, иллюстрирована 30 таблицами, 11 рисунками. Библиографический указатель содержит 189 источников литературы (91 отечественный, 98 иностранных).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Критерии включения пациентов с ДСТ в исследование: мужчины и женщины славянской принадлежности с клиническими признаками ДСТ; возрастной диапазон от 18 до 35 лет; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения: наследственные синдромы (Марфана, Элерса-Данло и др.); диффузные заболевания соединительной ткани (коллагенозы); сопутствующие генетически обусловленные заболевания; приобретенные тромбофилии; сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца и др.); родство с пациентом, включенным в настоящее исследование; отказ от дальнейшего участия в исследовании на любом из его этапов.

В соответствии с критериями включения и невключения 100 пациентов (28 мужчин, 72 женщины) от 18 до 35 лет (средний возраст  $23,04 \pm 3,34$  лет) с ДСТ были отобраны в основную группу.

У пациентов с ДСТ выявлялись многочисленные и разнообразные жалобы, преимущественно астеновегетативного характера: боль в области сердца (колющая – 41,0%, давящая – 11,0%); общая слабость, быстрая утомляемость (26,0%); головокружение (24,0%); обмороки в душном помещении (15,0%) и при взятии крови из вены (1,0%); тахикардия (13,0%).

Наличие у родственников различных проявлений дисплазии соединительной ткани отметили 10,0% обследуемых. Отягощенный семейный анамнез по кровотечениям составил 4,0%, по тромбоэмболиям (ТЭ) 11,0%.

У 13 больных с ДСТ встречался хронический тонзиллит в стадии ремиссии, 3 пациента в детском возрасте перенесли тонзилэктомию.

Среди внешних диспластических признаков доминировали астенический тип конституции и костно-суставные дисплазии: арахнодактилия (71,0%) и долихостеномелия (69,0%), сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника (СДГОП, 58,0%), продольное плоскостопие I-II степени (57,0%), гипермобильность суставов (31,0%), синячковость (29,0%), искривление носовой перегородки (23,0%), деформации грудной клетки (воронкообразная 12,0% и килевидная 1,0%).

Были выделены диспластические фенотипы: синдром ПМК (сПМК, 43,0%), повышенная диспластическая стигматизация (ПДС, 27,0%); доброкачественная гипермобильность суставов (ДГМС, 26,0%); повышенная,

преимущественно, висцеральная стигматизация (ПДСв, 3,0%); неклассифицируемый фенотип (НКФ, 1,0%).

Регистрировались малые аномалии развития (МАР): чрезмерно оттопыренные ушные раковины (47,0%), аномальный рост клыков и зубов мудрости (33,0%), диастема (19,0%), тремы (12,0%), комбинация «диастема+тремы» (9,0%). Наличие миопии слабой и средней степени (до 6 диоптрий) было установлено у 46 пациентов, из которых миопия менее 3 диоптрий диагностирована у 45, миопия 3 диоптрии – у 1.

У пациентов с ДСТ имели место малые аномалии сердца (МАС): изолированный пролапс митрального клапана (36,0%), изолированные аномально расположенные хорды (АРХ, 16,0%), комбинации ПМК и АРХ (15,0%), аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) в сочетании с другими МАС (9,0%). Регистрировалась митральная регургитация (МР): 0/1-1 степени у 25 пациентов, 1–2 степени – у 11. Миксоматозная дегенерация створок клапана зарегистрирована у 6 пациентов. Выявлены структурная патология желчного пузыря (S-образный желчный пузырь – 18,0%, перегиб – 12,0%, перетяжка и перекрут желчного пузыря – 10,0% и 2,0% соответственно) и аномалии мочевыводящей системы (нефроптоз – 24,0%, удвоение чашечно-лоханочной системы – 14,0%, клапанная аномалия мочевого пузыря – 7,0%).

Контрольную группу сформировали 100 практически здоровых человек (34 мужчин и 66 женщин) без ДСТ в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст  $24,38 \pm 3,66$  лет). Критерии невключения лиц контрольной группы в исследование: наличие какого-либо заболевания; присутствие внешних малых аномалий развития более 3; отягощенный по наследственным нарушениям соединительной ткани анамнез; отказ от участия в исследовании на любом этапе. Обследуемые контрольной группы соответствовали I группе здоровья (приказ МЗ РФ № 124н от 13.03.2019 г. «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения»).

Выполняли эходоплеркардиографию («Vivid-7», Израиль), проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек («Aloka-1700», Япония).

Полиморфизмы генов факторов системы гемостаза и фолатного цикла определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Частота полиморфизмов оценивалась в генах: фибриногена (*FGB*:-455G/A), протромбина (*FII*:20210G/A), проакцелерина (*FV*:1691G/A), проконвертина (*FVII*:10976G/A), фибриназы (*FXIII*A1:G/T), тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2- $\alpha$ 2*:807C/T), тромбоцитарного рецептора фибриногена (*ITGB-3 $\beta$* :1565T/C), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (*PAI-1*:-6755G/4G), а также ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*:677C/T, *MTHFR*:1298A/C), метионин-синтазы (*MTR*:2756A/G), метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*:66A/G).

Гены условно группировали с учётом направленности эффектов: плазменного звена свёртывающей системы (*FGB*:-455G/A+*FII*:20210G/A+*FV*:1691G/A+*PAI-1*:-6755G/4G), выделяя полиморфизмы с «потерей функции гена» (*FVII*:10976G/A+*FXIII A1*:G/T), гены тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2- $\alpha$ 2*:807C/T+*ITGB-3 $\beta$* :1565T/C), гены метаболизма гомоцистеина (*MTHFR*:677C/T+*MTHFR*:1298A/C+*MTR*:2756A/G+*MTRR*:66A/G).

Устанавливали ассоциации мутаций вышеописанных генов и групп генов с исследуемыми проявлениями ДСТ: производили подсчёт числа гетеро- и гомозигот с аллелями «риска», а также гомозигот без аллелей «риска» в случаях с наличием и отсутствием конкретного признака или комбинации признаков, а также в контроле.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы «Biostat 4,0». Значимость различий в частоте выявления качественных признаков в группах оценивалась с помощью точного критерия Фишера. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ДСТ в сравнении с группой контроля статистически значимых различий в частоте полиморфизмов генов системы гемостаза и метаболизма гомоцистеина не получено. Различия между группой ДСТ и контролем также не прослеживались при рассмотрении показателей в группах с различным полиморфизмом (в гомо- или гетерозиготном состоянии ключевых аллелей «риска») и в рассматриваемых группах генов. Вместе с тем у пациентов с ДСТ и в контроле обращает внимание высокая общая частота встречаемости полиморфизмов, составляющая по большинству генов 25-30%, а по отдельным генам, таким как *ITGA2*, *PAI-1*, *MTRR*: 66A/G более 60% (табл. 1).

Таблица 1 – Частота встречаемости полиморфизмов тромбофилических генов у пациентов с ДСТ и в контроле

Ген	ДСТ (n=100), n (%)	Контроль (n=100), n (%)	p
<i>FGB</i> :-455 G/A	49 (49,0)	48 (48,0)	1,000
<i>FII</i> :20210 G/A	5 (5)	2 (2,0)	0,664
<i>FV</i> :1691 G/A	4 (4)	2 (2,0)	0,665
<i>FVII</i> :10976 G/A	24 (24,0)	30 (30,0)	0,436
<i>FXIII A1</i> : G/T	44 (44,0)	50 (50,0)	0,493
<i>ITGA2-<math>\alpha</math>2</i> :807 C/T	68 (68,0)	70 (70,0)	0,853
<i>ITGB-3<math>\beta</math></i> :1565 T/C	28 (28,0)	36 (36,0)	0,350
<i>PAI-1</i> :-675 5G/4G	85 (85,0)	86 (86,0)	1,000
<i>MTHFR</i> : 677C/T	60 (60,0)	46 (46,0)	0,118
<i>MTHFR</i> :1298A/C	42 (42,0)	46 (46,0)	0,728
<i>MTR</i> :2756 A/G	33 (33,0)	40 (40,0)	0,469
<i>MTRR</i> : 66A/G	80 (80,0)	86 (86,0)	0,499

Принадлежность к женскому полу у пациентов с ДСТ сопровождалась более частой встречаемостью гомозигот с аллелями «риска» генов тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2-α2:807C/T+ITGB-3β:1565T/C*) (18,8%), чем у пациентов мужского пола (7,1%,  $p=0,049$ ), что характеризует возможную предрасположенность имеющих ДСТ женщин к гиперкоагуляции, реализуемой через нарушение агрегационного потенциала.

В группах пациентов с диспластическими фенотипами/синдромами сравнительный анализ показал более частую встречаемость полиморфизмов генов *FXIII A1:G/T* ( $p=0,025$ ) и *MTR:2756 A/G* ( $p=0,007$ ) в группе ПДС в сравнении с группой сПМК. При анализе распространённости отдельных генотипов в группе ПДС по сравнению с сПМК выявлена более высокая частота случаев гетерозиготного носительства аллеля «риска» гена *FXIII A1:G/T* (51,9% против 25,6%,  $p=0,039$ ). Аналогичные сдвиги гетерозигот с аллелями «риска» при ПДС наблюдались в генах *MTR:2756 A/G* (48,1% против 16,3%  $p=0,007$ ) и *MTRR:66A/G* (66,6% против 30,2%  $p=0,003$ ). У пациентов с ПДС обнаружена более высокая частота встречаемости гетерозиготного генотипа с аллелем «риска» гена *ITGB-3β:1565 T/C* в сравнении с группой ДГМС (25,9% и 7,7% соответственно,  $p=0,003$ ), что в целом указывает на высокую частоту полиморфизмов генов преимущественно с гиперкоагуляционной направленностью эффектов при синдроме ПДС.

В группе пациентов со случаями тромбоэмболических осложнений у родственников I-II степеней родства полиморфизм гена *ITGA2-α2:807 C/T* встречался достоверно чаще (100,0%) в сравнении с группой без тромбоэмболий (64,0%) и чаще, чем в контроле (70,0%) (рис. 1).

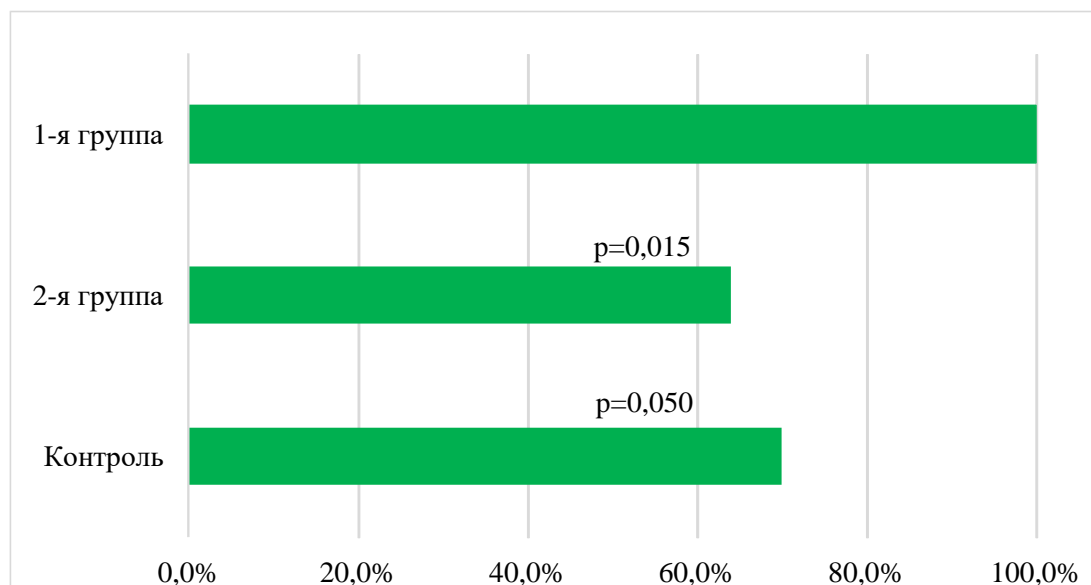


Рисунок 1 – Частота полиморфизм гена *ITGA2-α2:807 C/T* в группах с наличием (1-я группа) или отсутствием (2-я группа) тромбоэмболий в семейном анамнезе

У пациентов с наследственным анамнезом тромбгеморрагических осложнений в целом практически во всех случаях установлено достоверное

увеличение частоты мутаций гена *ITGA2-α2:807* по сравнению с пациентами без данного анамнеза (62,4%,  $p=0,002$ ) и в сравнении с контролем (70,0%,  $p=0,014$ ), а также более высокая частота (66,7%) встречаемости суммы полиморфизмов генов обоих тромбоцитарных рецепторов – *ITGA2-α2:807C/T* и *ITGB-3β:1565T/C* по сравнению с группой пациентов без указаний на наличие этих осложнений у родственников (44,7%,  $p=0,030$ ).

В группе пациентов с наличием признаков ДСТ у родственников I-II степеней родства наблюдалась сравнительно более частая суммарная встречаемость мутаций обоих генов *ITGA2-α2:807C/T* и *ITGB-3β:1565T/C*, чем в группе без семейных проявлений ДСТ (75,0% против 45,0%,  $p=0,017$ ) и более частая встречаемость полиморфизмов гена *MTHFR: 677C/T* (90,0%) в сравнении с группой без ДСТ у родственников (56,7%,  $p=0,047$ ) и с контролем (46,0%,  $p=0,014$ ).

Анализ распространённости мутаций в группе ДСТ с *арахнодактилией* показал более частое носительство общего полиморфизма (63,4%,  $p=0,029$ ) и гетерозигот с аллелями «риска» (56,4%,  $p=0,020$ ) гена *MTHFR:677C/T* в сопоставлении с контролем (46,0% и 38,0% соответственно). У пациентов с *долихостеномелией* в сравнении с группой ДСТ без этого признака достоверно чаще наблюдались общие полиморфизмы гена *PAI-1:-675 5G/4G* (92,8% и 67,8%,  $p=0,002$ ), полиморфизмы за счёт гетерозигот с аллелями «риска» ( $p<0,001$ ), а также более частой была встречаемость гетерозиготных полиморфизмов тромбофилических генов *FGB:-455G/A*, *FII:20210G/A*, *FV:1691G/A* и *PAI-1:-675 5G/4G*, что характеризует возможность формирования у пациентов с этим синдромом гиперкоагуляционных сдвигов. При этом сравнительно низкой при арахнодактилии оказалась встречаемость *ITGB-3β:1565 T/C* за счёт гетерозигот с аллелями «риска», а при долихостеномелии – общая частота полиморфизмов гена *ITGA2-α2:807C/T*.

В случаях с *тонкой, легко ранимой кожей* частота полиморфизмов гена фибриногена *FGB:-455 G/A* и гена *ITGA2-α2:807* была выше, чем у пациентов без данного признака ( $p=0,049$  и  $p=0,028$  соответственно). Достоверно чаще в группе лиц с тонкой кожей встречались полиморфизмы генов *FV:1691 G/A* ( $p=0,003$ ) и *FVII:10976 G/A* ( $p=0,002$ ) – как в сравнении с группой ДСТ без тонкой кожи, так и в сопоставлении с контролем ( $p=0,005$  и  $p=0,029$ ) (табл. 2).

Анализ распространённости отдельных генотипов показал в группе пациентов с тонкой кожей более высокое количество гетерозигот *CT* гена *ITGA2-α2:807C/T* (90,0%) и гетерозигот *GA* гена *FV:1691 G/A* (30,0%) в сравнении с группой без патологии кожи (47,8%,  $p=0,017$  и 1,1%,  $p=0,003$  соответственно) и в сопоставлении с группой контроля (46,0%,  $p=0,016$  и 2,0%,  $p=0,005$  соответственно). Гетерозиготный генотип *GA* гена *FVII:10976 G/A* у лиц с тонкой кожей (60,0%) встречался достоверно чаще, чем у лиц без данного признака (18,9%,  $p=0,009$ ). Наличие тонкой кожи у пациентов с ДСТ сопровождалось более высокой частотой (65,0%) встречаемости полиморфизмов генов с «потерей функции»: *FVII:10976 G/A* и *FXIII A1: G/T* по

сравнению с группой без данного признака (30,5%,  $p=0,005$ ) и с контролем (40,0%,  $p=0,035$ ), преимущественно за счёт гетерозигот с аллелями «риска» – соответственно 60,0%, 26,1% и 35,0% ( $p_1=0,003$ ,  $p_2=0,049$ ). У пациентов с синячковойостью (44,8%) в сопоставлении с группой ДСТ без синячковойости чаще наблюдался полиморфизм гена *FVII:10976 G/A* (15,5%,  $p=0,004$ ) в основном за счет гетерозигот с аллелями «риска» (44,8% против 14,1%,  $p=0,002$ ), также сравнительно более частой была встречаемость мутаций генов *FVII:10976 G/A* + *FXIII A1: G/T* (46,5% против 28,8%,  $p=0,021$ ), также обусловленных превышением количества гетерозигот с аллелями «риска» (43,1 % против 23,9%,  $p=0,010$ ).

Таблица 2 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ при наличии тонкой кожи

Ген	Тонкая кожа		Контроль (n=100), n (%)
	Да (n=10), (%)	Нет (n=90), n (%)	
FGB:-455 G/A	8 (80,0)**	41 (45,6)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	0 (0,0)	5 (5,6)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	3 (30,0)*/**	1 (1,1)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	7 (70,0)*/**	17 (18,9)	30 (30,0)
FXIII A1: G/T	6 (60,0)	38 (42,2)	50 (50,0)
ITGA2- $\alpha$ 2:807 C/T	10 (100,0)**	58 (64,4)	70 (70,0)
ITGB-3 $\beta$ :1565 T/C	2 (20,0)	26 (28,9)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	9 (90,0)	76 (84,5)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	5 (50,0)	55 (61,1)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	3 (30,0)	39 (43,4)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	4 (40,0)	29 (32,2)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	7 (70,0)	73 (81,2)	86 (86,0)

Примечание: \* –  $p<0,05$  в сравнении с контролем; \*\* –  $p<0,05$  между сравниваемыми группами.

Таким образом, при феномене тонкой кожи имеются генетические предпосылки к формированию гиперкоагуляционного синдрома с присутствием генов (*FVII:10976 G/A* и *FXIII A1: G/T*), полиморфизмы которых предрасполагают к повышенной кровоточивости, особенно в случаях применения антикоагулянтов.

В группе пациентов с ДСТ и деформациями грудной клетки (ДГК) (23,1%) мутации гена протромбина *FII:20210 G/A* встречались статистически достоверно чаще в сравнении с группой пациентов без ДГК (2,3%,  $p=0,015$ ) и в сопоставлении с группой контроля (2,0%,  $p=0,025$ ).

Наличие у пациентов с ДСТ плоскостопия сопровождалось более высокой, чем в группе без плоскостопия, частотой встречаемости полиморфизма гена *PAI-1:-675 5G/4G* (94,7% против 72,1%,  $p=0,003$ ). У пациентов с комбинацией «плоскостопие + II палец стопы длиннее I пальца»

гетерозиготное носительство аллеля «риска» гена *FGB*:-455 G/A (55,0%) встречалось чаще в сравнении группой без указанной комбинации (33,3%,  $p=0,039$ ), а при сочетании признаков «плоскостопие + СДГОП + стрии» установлена более частая встречаемость генотипа *TT* гена *ITGA2- $\alpha$ 2:807 C/T* ( $p=0,028$ ).

Ни сколиотическая деформация позвоночника, ни гипермобильность суставов в изолированном виде не были убедительно связаны с частотой полиморфизмов изученных генов.

Генетический анализ показал ассоциацию с полиморфизмами генов метаболизма гомоцистеина и генов тромбофилии некоторых *малых аномалий развития*. Так, в группе пациентов с ДСТ при наличии аномального роста клыков и зубов мудрости по сравнению с группой без этих аномалий отмечена более высокая частота встречаемости гомозигот с аллелем «риска» (*CC*) гена *MTHFR:1298A/C* ( $p=0,016$ ) и низкая представленность полиморфизмов генов *FGB*:-455 G/A, *MTR*:2756 A/G, а также гена *FXIII A1: G/T* в сочетании с *FVII:10976 G/A*. В группе обследованных с комбинацией признаков «диастема+тремы» установлено статистически значимое повышение частоты присутствия мутаций гена *MTHFR:1298A/C* по сравнению с пациентами без данной комбинации ( $p=0,033$ ), в том числе гетерозигот с аллелями «риска» ( $p=0,007$ ). Наличие у пациентов с ДСТ феномена чрезмерно оттопыренных ушных раковин сопровождалось более высокой частотой встречаемости гомозигот с аллелем «риска» гена *MTR:2756 A/G* по сравнению с группой без данного признака ( $p=0,045$ ).

Получены ассоциации полиморфизмов некоторых генов с миопией (слабой и средней степени) как одним из часто встречающихся проявлений ДСТ зрительного аппарата. Так, у пациентов с миопией в сопоставлении с группой пациентов без таковой чаще наблюдались полиморфизмы гена *FII:20210 G/A* (8,7% против 1,9%,  $p=0,029$ ), в том числе его генотипа *GA*, а также гена *ITGA2- $\alpha$ 2:807C/T* (80,4% против 57,4%,  $p=0,018$ ).

Среди висцеральных проявлений ДСТ особое место занимают сердечно-сосудистые изменения в связи с возможностью риска развития тромбоэмболии, инфекционного эндокардита, аритмий, внезапной смерти. По числу расстройств в разных звеньях системы гемостаза, сочетающихся между собой, первое место принадлежит ПМК.

В группе пациентов с наличием *изолированного пролапса митрального клапана* в сравнении с группой без МАС достоверно чаще наблюдались полиморфизмы гена *ITGA2- $\alpha$ 2:807 C/T* ( $p=0,022$ ), в том числе в комбинации с *ITGB-3 $\beta$ :1565 T/C* ( $p=0,002$ ) и гетерозиготные (*GA*) генотипы гена *FGB*:-455G/A ( $p=0,038$ ). Чаще в сравнении с контролем встречался полиморфизм гена *FII:20210 G/A* ( $p=0,042$ ) и гетерозиготный с аллелями «риска» генотип гена *MTHFR: 677C/T*. К числу сравнительно редких при ПМК можно отнести полиморфизмы генов *MTR:2756 A/G* и *MTRR: 66A/G*. Данные общих полиморфизмов у лиц с ПМК представлены в таблице 3. Тяжесть

обусловленной ПМК митральной регургитации 1–2 степени (27,3%) была связана с бóльшей, чем в случаях митрального пролапса с регургитацией 0–1/1 степени частотой встречаемости полиморфизмов (GA) гена *FII:20210G/A* (4,0%,  $p=0,040$ ), эти различия были высоко достоверны и при сравнении с данными контрольной группы ( $p=0,007$ ).

У пациентов с APX как преобладающей или изолированной кардиальной аномалией установлено увеличение по сравнению с группой пациентов без MAC частоты встречаемости полиморфизма гена *ITGA2- $\alpha$ 2:807 C/T* ( $p=0,003$ ) и снижение случаев полиморфизма *MTRR: 66A/G* ( $p<0,001$ ) в сопоставлении с группой без MAC и с контролем (табл. 3).

Таблица 3 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ при наличии изолированного пролапса митрального клапана и аномально расположенных хорд как преобладающей кардиальной аномалии

Ген	ПМК (n=36), n (%)	APX (n=16), n (%)	Без MAC (n=24), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	20 (55,6)	5 (31,2)	9 (37,5)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	4 (11,1)*	1 (6,3)	0 (0)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	1 (2,8)	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	9 (25,0)	2 (12,5)	6 (25,0)	30 (30,0)
FXIII A1: G/T	12 (33,3)	9 (56,3)	12 (50,0)	50 (50,0)
ITGA2- $\alpha$ 2:807 C/T	29 (80,6)**	15 (93,8)**	12 (50,0)	70 (70,0)
ITGB-3 $\beta$ :1565 T/C	13 (36,1)	5 (31,2)	6 (25,0)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	30 (83,3)	15 (93,8)	19 (79,2)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	23 (63,9)	9 (56,3)	13 (54,2)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	13 (36,1)	10 (62,5)	12 (50,0)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	6 (16,7)*/**	9 (56,3)	10 (41,7)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	27 (75,0)**	5 (31,2)*/**	23 (95,8)	86 (86,0)

Примечание: \* –  $p<0,05$  в сравнении с контролем; \*\* –  $p<0,05$  в сравнении с группой без MAC.

Увеличенной при APX по сравнению со случаями без MAC (56,3% и 25,0%,  $p=0,005$ ) была частота встречаемости гетерозигот обоих генов тромбоцитарных рецепторов – *ITGA2- $\alpha$ 2:807 C/T* + *ITGB-3 $\beta$ :1565 T/C*. В группе изолированных APX (50,0%) чаще, чем без MAC (16,7%,  $p=0,024$ ), встречались гомозиготы с аллелями «риска» (4G4G) гена системы фибринолиза – ингибитора активатора плазминогена 1 типа (*PAI-1*); носительство аллеля 4G этого гена значительно увеличивает концентрацию PAI-1, что в совокупности с полиморфизмами обоих тромбоцитарных рецепторов концептуально подтверждает вероятность риска тромбообразования у этой категории лиц с ДСТ.

В группе пациентов «АМПП+другие MAC» наблюдалось сравнительно (с контрольной группой) более частое (33,3% против 8,0%) носительство

гомозигот с аллелями «риска» (*TT*) гена *FXIII A1: G/T* (рис. 2) и сниженное (66,7%) относительно группы пациентов без МАС (95,8%) число полиморфизмов *MTRR: 66A/G* ( $p=0,020$ ).

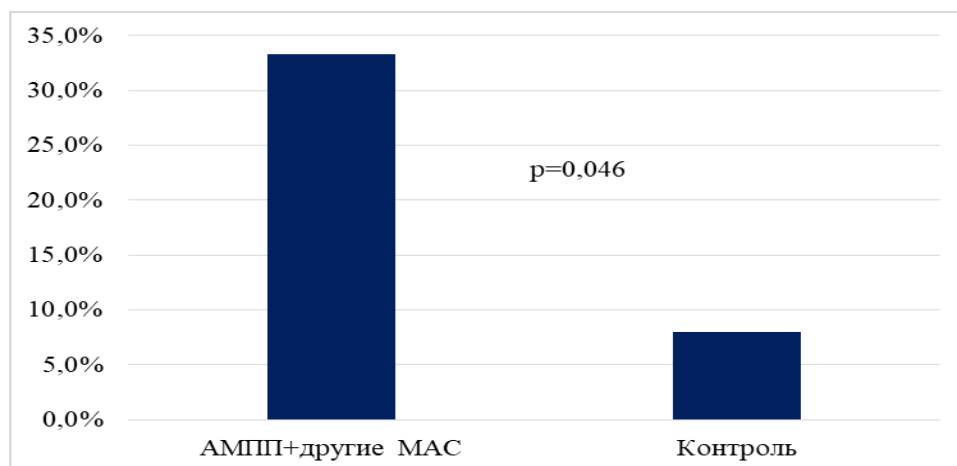


Рисунок 2 – Частота гомозигот *FXIII A1: G/T* в сравниваемых группах

Наличие у пациентов *аномалий желчного пузыря* достоверно чаще (88,1%) в сравнении с пациентами без желчнопузырных аномалий (56,9%) сопровождалось мутациями гена *ITGA2-α2:807C/T* ( $p=0,036$ ). Перетяжка ЖП при аналогичном сопоставлении была ассоциирована с полиморфизмом гена *FII:20210G/A* ( $p=0,031$ ).

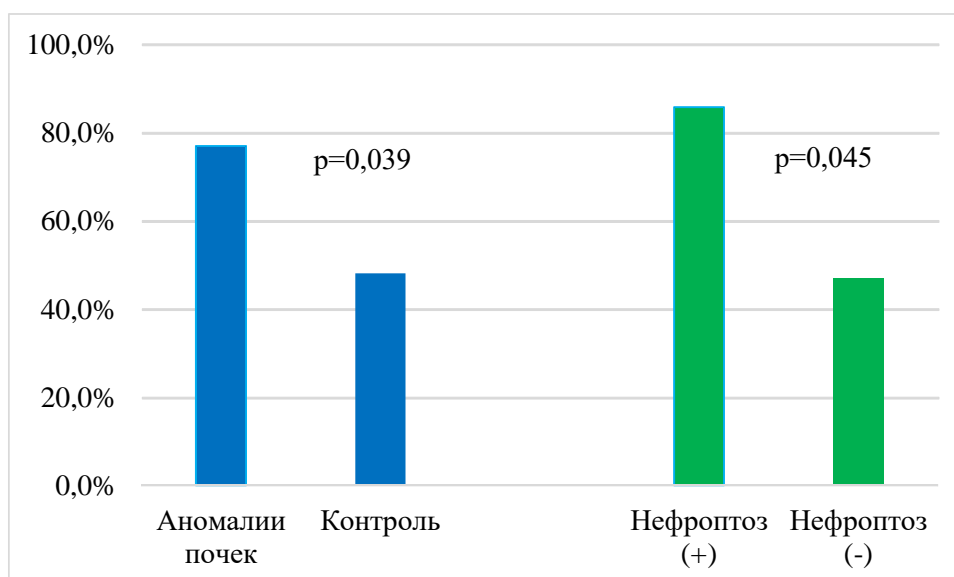


Рисунок 3 – Частота полиморфизмов гена *FGB:-455 G/A* у пациентов с аномалиями почек и нефроптозом

Выявление у пациентов с ДСТ *аномалий структуры и расположения почек* сопровождалось более высокой, чем в контроле (77,8% против 48,0%) частотой встречаемости полиморфизма гена *FGB:-455 G/A* (рис. 3) и более низкой распространённостью мутаций гена *MTRR:66A/G* ( $p=0,045$ ). Различия в

группах ДСТ с наличием и отсутствием почечных аномалий были достоверны для всех четырех изученных генов-регуляторов фолатного цикла, частота которых при аномалиях оказалась более низкой ( $p=0,005$ ).

Генотипическая частота полиморфизма *FGB*:-455 G/A была выше (85,7%), чем у пациентов без данного признака (46,9%) только в случаях с нефроптозом (рис. 3), что служит подтверждением тезиса (Дубов С.К., 2004) о вовлеченности при нефроптозе системы свертывания крови в генерализованный системный дефект коллагеновых и эластических волокон соединительной ткани.

Максимальное количество изученных стигм дисэмбриогенеза и их сочетаний оказалось ассоциированным с полиморфизмами 3 генов, контролирующих различные этапы свертывания крови: *ITGA2- $\alpha$ 2:807* (6 стигм), *FGB*:-455 (5 стигм) и *FII:20210* (4 стигмы). Из их числа 2 гена: *ITGA2- $\alpha$ 2:807* и *FII:20210* характеризовались устойчивой ассоциацией с такими тремя признаками как ПМК ( $\pm$ APX), аномалия желчного пузыря и миопия. По меньшей мере с тремя стигмами были связаны полиморфизмы таких генов как *PAI-1*:-675, *MTHFR*: 677 и *MTHFR*:1298. С наиболее значительным количеством генов оказались связанными такие признаки соединительнотканной дисплазии как ПМК (5 генов), повышенная диспластическая стигматизация (5 генов), тонкая, эластичная кожа (5 генов), долихостеномелия/арахнодактилия (5 генов), синячковость (3 гена). Полученные результаты позволяют предложить для внедрения в клиническую практику программу скринингового обследования, включающую медико-генетическую диагностику у лиц, имеющих конкретные признаки ДСТ, а также отягощенный семейный анамнез по ДСТ и по тромбогеморрагическим осложнениям. Такой подход представляется особенно актуальным для клиницистов амбулаторного звена, хотя фактор сопряженности соединительнотканной дисплазии с нарушениями свертывающей активности крови могут быть актуальны для врачей многих специальностей, в том числе хирургов, акушеров-гинекологов и других в контексте прогнозирования и профилактики тромбогеморрагических осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов славянской принадлежности в Ставропольском крае частота полиморфизмов генов тромбофилии при дисплазии соединительной ткани в целом сопоставима с контролем и по большинству генов в обеих группах превышает 25-30%, а по отдельным генам (*ITGA2*, *PAI-1*, *MTRR*) составляет более 60%. Встречаемость гомозиготных (по аллелю «риска») генотипов обоих тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2*, *ITGB3*) в группе дисплазии соединительной ткани у женщин выше, чем у мужчин. Различия в частоте полиморфизмов с учётом фенотипов касались генов *ITGB3*, фактора свертывания крови *FXIII A1* и генов метаболизма гомоцистеина (*MTR*, *MTRR*) с наиболее частой их встречаемостью при фенотипе повышенной диспластической стигматизации.

2. При наличии в наследственном анамнезе (у родственников I и II степени родства) тромбо-геморрагических проявлений более часто, чем при отсут-

ствии соответствующего анамнеза и чаще, чем в контроле, наблюдались мутации как изолированно гена *ITGA2*, так и обоих генов гликопротеинов с одинаковой направленностью эффектов – *ITGA2* и *ITGB3*. Распространённость генетических полиморфизмов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и *MTHFR:677* была более высокой при наличии семейных проявлений соединительнотканной дисплазии.

3. Феномен тонкой, легко растяжимой кожи ассоциирован с полиморфизмом максимального количества генов и их комбинаций, контролирующих коагуляцию и агрегацию: фибриногена (*FGB*), фактора Лейден (*FV*), *ITGA2*, а в случаях «синячковости» также гена *FVII* (проконвертина) в комбинации с другим геном с «потерей функции» – *FXIII A1* (фибриназой). Признак долихостеномелии/арахнодактилии ассоциирован с полиморфизмами гена, контролирующего активацию фибринолиза (*PAI-1*), генов коагуляции – фибриногена (*FGB*), протромбина (*FII*) и фактора *V* (Лейден), а также гена *MTHFR:677* при более редкой встречаемости полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов.

4. Комбинации признаков, включающие плоскостопие, ассоциированы с увеличением частоты полиморфизмов генов фибриногена (*FGB*), ингибитора тканевого активатора пламиногена (*PAI-1*) и гена *ITGA2*. При деформациях грудной клетки (преимущественно воронкообразной) чаще встречались мутации в гене протромбина (*FII*). Сколиотическая деформация позвоночника и гипербилateralность суставов не были связаны с увеличением частоты полиморфизмов тромбофилических генов.

5. Изолированный пролапс митрального клапана сопровождался комбинацией неблагоприятных по тромбозу полиморфизмов генов: протромбина (*FII*), фибриногена (*FGB*), обоих тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2* и *ITGB3*) и гена *MTHFR:677*. С присутствием мутаций гена протромбина связана более выраженная митральная регургитация. Аномально расположенные хорды как единственная или преобладающая кардиальная микроаномалия чаще ассоциировались с полиморфизмами генов *ITGA2*, *ITGB3*, гена *PAI-1*, а сочетание малых аномалий сердца, включающее аневризму межпредсердной перегородки – с гомозиготным по аллелю «риска» генотипом *FXIII A1*.

6. Аномалии структуры и расположения почек, особенно нефроптоз, сопровождалась увеличением частоты полиморфизмов гена фибриногена (*FGB*). Аномалии желчного пузыря ассоциированы с генами протромбина (*FII*) и *ITGA2*. Установлена связь миопии с повышенной частотой полиморфизмов генов протромбина (*FII*) и *ITGA2*, а чрезмерно оттопыренных ушных раковин и комплекса зубных аномалий – с полиморфными генами *MTR:2756* и *MTHFR:1298*. Максимальное число стигм дисэмбриогенеза и их комбинаций сочеталось с тремя факторами свёртывания крови: *FGB*, *FII* и *ITGA2*; два последних устойчиво ассоциировались с пролапсом митрального клапана, аномалиями желчного пузыря и миопией.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для оценки риска развития тромботических и геморрагических осложнений у больных с дисплазией соединительной ткани, ассоциированных с полиморфизмами генов тромбофилии, врачу общей практики, терапевту, кардиологу проводить генетический анализ в следующих случаях:

- при наличии в наследственном анамнезе (у родственников I и II степеней родства) тромботических или геморрагических проявлений, признаков дисплазии соединительной ткани (внешних и/или висцеральных), обычно ассоциированных с полиморфизмами генов тромбоцитарных рецепторов и *MTHFR:677*;
- у лиц женского пола (особенно при неблагоприятном акушерском анамнезе);
- при наличии у пациента с соединительнотканной дисплазией долихостеномелии, арахнодактилии, особенно в сочетании с деформациями грудной клетки, часто связанных с полиморфизмами генов протромбина, фибриногена, фактора Лейден, ингибитора активатора плазминогена 1 типа и *MTHFR:677*;
- при наличии феномена тонкой кожи (иногда в сочетании с синячковойостью), часто ассоциированного с полиморфизмами генов *FVII*, *FXIII A1* и *ITGA2*, а также *FV* (Лейден) и *FGB*;
- у пациентов с наличием эхокардиографических признаков аномально расположенных хорд как единственной или преобладающей кардиальной аномалии (ассоциации с мутациями *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI1*);
- у пациентов с изолированным митральным пролапсом ввиду неблагоприятной по тромбозам комбинации полиморфных генов фибриногена (*FGB*), протромбина (*FII*), обоих тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2*, *ITGB3*) и *MTHFR:677*, особенно женщин в случаях с патологией беременности;
- при выявлении комплекса зубных аномалий – аномального роста клыков и зубов мудрости, признака «диастема+тремы» (иногда в сочетании с чрезмерно оттопыренными ушными раковинами) ввиду закономерной ассоциации этих признаков с полиморфизмами генов метаболизма гомоцистеина.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Впервые выполненный анализ полиморфизмов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла в комплексном исследовании пациентов с соединительнотканной дисплазией может составить основу поиска у этой категории лиц немодифицируемых факторов риска для разработки новых методов прогнозирования. Дальнейшее наблюдение за этими пациентами позволит оценить диагностические возможности установленных генетических маркеров тромбофилии в практической деятельности клиницистов.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ягода, А.В. Генетические аспекты нарушений гемостаза при малых аномалиях сердца / А.В. Ягода, Л.А. Айрапетян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – № 15 (1). – С. 46-52.
2. Ягода, А.В. Полиморфизмы генов тромбофилии при некоторых висцеральных признаках соединительнотканной дисплазии / А.В. Ягода, Л.А. Айрапетян // Терапия. – 2020. – № 6. – С. 46-51.
3. Ягода, А.В. Гены тромбофилии при внешних признаках дисплазии соединительной ткани и малых аномалиях развития / А.В. Ягода, Л.А. Айрапетян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – № 16 (1). – С. 21-27.
4. Айрапетян, Л.А. Ассоциация полиморфизмов генов фолатного цикла с некоторыми признаками дисморфогенеза при дисплазии соединительной ткани / Л.А. Айрапетян // Вестник молодого ученого. – 2018. – № 4. – С. 27-30.
5. Айрапетян, Л.А. Ассоциация полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла с внешним маркером дисморфогенеза – тонкой кожей при дисплазии соединительной ткани / Л.А. Айрапетян, А.В. Ягода // Материалы VI съезда терапевтов Южного федерального округа. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 67-68.
6. Ягода, А.В. Полиморфизм генов системы гемостаза и фолатного цикла при некоторых сердечных микроаномалиях / А.В. Ягода, Л.А. Айрапетян // Материалы XIV Национального конгресса терапевтов с международным участием. – Москва, 2019. – С. 105-106.
7. Айрапетян, Л.А. Полиморфизм генов компонентов свертывающей системы и ферментов фолатного цикла при офтальмологических проявлениях соединительнотканной дисплазии / Л.А. Айрапетян, А.В. Ягода // Материалы VII съезда терапевтов Сибири. – Новосибирск, 2020. – С. 3.
8. Айрапетян, Л.А. Дисплазия соединительной ткани: полиморфизм генов сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и метаболизма гомоцистеина при деформациях грудной клетки у молодых пациентов / Л.А. Айрапетян // Материалы V онлайн-съезда терапевтов Северо-Кавказского федерального округа. – Ставрополь, 2020. – С. 4.
9. Айрапетян, Л.А. Полиморфизм генов системы гемостаза и метаболизма гомоцистеина при раннем остеохондрозе у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Л.А. Айрапетян // Материалы V онлайн-съезда терапевтов Северо-Кавказского федерального округа. – Ставрополь, 2020. – С. 4-5.
10. Айрапетян, Л.А. Генетические аспекты нарушений свертываемости крови при малых аномалиях сердца / Л.А. Айрапетян // Материалы V онлайн-съезда терапевтов Северо-Кавказского федерального округа. – Ставрополь, 2020. – С. 16-17.
11. Айрапетян, Л.А. Сравнительный анализ полиморфизмов генов тромбофилии при некоторых диспластических фенотипах / Л.А. Айрапетян // Материалы VII съезда терапевтов Южного федерального округа. – Ростов-на-Дону, 2021. – С. 64.
12. Айрапетян, Л.А. Анализ полиморфизмов генов тромбофилии при некоторых малых аномалиях развития соединительной ткани / Л.А. Айрапетян // Материалы XVI национального конгресса терапевтов с международным участием. – Москва, 2021. – С. 94.
13. Айрапетян, Л.А. Полиморфизмы генов тромбофилии при миопии как проявлении соединительнотканной дисплазии / Л.А. Айрапетян // Вестник молодого ученого. – 2021. – № 10 (1). – С. 10-13.

14. **Айрапетян, Л.А.** Полиморфизм генов тромбофилии при некоторых диспластических фенотипах / Л.А. Айрапетян // Материалы XVI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием по актуальным вопросам внутренней патологии. – Ростов-на-Дону, 2021. – С. 17-19.

15. **Айрапетян, Л.А.** Полиморфизмы генов тромбофилии при соединительнотканной дисплазии / Л.А. Айрапетян // Материалы Всероссийской мультидисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Медицина Сибири». – Омск, 2022. – С. 17-19.

16. **Айрапетян, Л.А.** Полиморфизм генов компонентов свертывающей системы при аномалиях желчного пузыря и почек /Л.А. Айрапетян // Материалы VI онлайн-съезда терапевтов Северо-Кавказского федерального округа. – Ставрополь, 2022. – С. 16-17.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМПП	– аневризма межпредсердной перегородки
АРХ	– аномально расположенная хорда
ДГК	– деформации грудной клетки
ДГМС	– доброкачественная гипермобильность суставов
ДСТ	– дисплазия соединительной ткани
ЖП	– желчный пузырь
МАР	– малые аномалии развития
МАС	– малые аномалии сердца
МР	– митральная регургитация
НКФ	– неклассифицируемый фенотип
ПДС	– повышенная диспластическая стигматизация
ПДСв	– повышенная диспластическая висцеральная стигматизация
ПМК	– пролапс митрального клапана
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СГМС	– синдром гипермобильности суставов
СДГОП	– сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника
сПМК	– синдром пролапса митрального клапана
ТЭ	– тромбоэмболия
ITGA2- $\alpha$ 2	– тромбоцитарный рецептор к коллагену, гликопротеин Ia
ITGB3- $\beta$	– тромбоцитарный рецептор фибриногена, гликопротеин IIIa
FII	– фактор свертывания II (протромбин)
FV	– фактор свертывания V (проакцелерин)
FVII	– фактор свертывания VII (проконвертин)
FXIII	– фактор свертывания XIII (фибриназа)
FGV	– фактор свертывания I (фибриноген)
MTHFR	– метилентетрагидрофолатредуктаза
MTR	– метионин-синтаза
MTRR	– метионин-синтаза-редуктаза
PAI-I	– ингибитор активатора плазминогена 1-го типа