

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 612-092.12

Елизарьева Л.А.¹, Галактионова М.Ю.², Строзенко Л.А.¹, Лобанов Ю.Ф.¹, Миллер В.Э.¹

Определение частоты факторов тромбогенного риска при обследовании детей в Центре здоровья

¹Алтайский государственный медицинский университет, 656038, Барнаул, Россия;

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск, Россия

Введение. Тромбозы у детей и взрослых являются многофакторными формами патологии гемостаза и обусловлены комбинацией постоянных и временных факторов тромбогенного риска. Носительство врождённых, сопровождающих человека пожизненно факторов тромбогенного риска, обуславливающее склонность к возникновению артериальных и венозных тромбозов, — недостаточно изученная в педиатрии проблема. При этом высокая социальная значимость и трудности ранней диагностики претромботических состояний делают вопросы выделения и ведения групп тромбогенного риска у детей весьма актуальными.

Цель работы: определение частоты протромботических полиморфных генов-кандидатов при обследовании детей в Центре здоровья.

Материалы и методы. Проведён генетический анализ 12 протромботических полиморфных вариантов генов-кандидатов при обследовании в Центре здоровья 396 детей: 177 (43%) мальчиков и 219 (56,7%) девочек. Основную группу детей с факторами тромбогенного риска составили 27 человек (110 мальчиков и 17 девочек). В группу сравнения вошли 396 подростков (167 мальчиков и 202 девочки). Все полученные данные обработаны статистически.

Результаты. Анализ генетических полиморфизмов генов факторов свёртывания крови и генов фолатного обмена показал, что частота аллеля *A2756G* гена *MTR* ($p = 0,032$) и аллеля *C1565* гена *ITGB3* ($p = 0,012$) у девочек повышена по сравнению с мальчиками. Доля аллеля *4G(-675)* гена *PAI-1* ($p = 0,028$) значительно чаще выявлялась у мальчиков, в то время как доля аллеля *5G* гена *PAI-1* ($p = 0,032$) — у девочек. Распределение частот аллелей и генотипов в изученных генах факторов свёртывания крови и фолатного обмена было проверено на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. В группу детей с факторами тромбогенного риска вошли 27 больных. У детей данной группы в 64,3% случаев была определена мутация генотипа *GA* гена фактора V Лейден, а 37,5% детей были с компаундами из гомозиготного аллеля *TT* генотипа *C677T MTHFR* и гомозиготного аллеля *AA* генотипа *G(-455)A* гена фибриногена *FBG*.

Заключение. При внедрении персонализированной профилактики в группе тромбогенного риска на базе Центра здоровья детей можно успешно профилактировать тромбогенные осложнения.

Ключевые слова: факторы тромбогенного риска; центр здоровья для детей; дети

Для цитирования: Елизарьева Л.А., Галактионова М.Ю., Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Миллер В.Э. Определение частоты факторов тромбогенного риска при обследовании детей в Центре здоровья. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(6): 419–423. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-6-419-423>

Для корреспонденции: Елизарьева Лилия Александровна, ассистент каф. пропедевтики детских болезней, ФГБУ ВПО АГМУ, dr.liliaye@mail.ru

Участие авторов: Елизарьева Л.А., Галактионова М.Ю., Строзенко Л.А. — концепция и дизайн исследования; Елизарьева Л.А., Лобанов Ю.Ф. — сбор и обработка материала; Строзенко Л.А. — статистическая обработка; Елизарьева Л.А., Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф. — написание текста; Миллер В.Э., Строзенко Л.А., Галактионова М.Ю. — редактирование текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.11.2021
Принята к печати 17.12.2021
Опубликована 29.12.2021

Liliya A. Elizarieva¹, Marina Yu. Galaktionova², Lyudmila A. Strozenko¹, Yuri F. Lobanov¹, Vitaliy E. Miller¹

Determination of the prevalence of thrombogenic risk factors on the examination of children in the Health Centre

¹Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation;

²Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Introduction. Thrombosis in children and adults is believed to be always multifactorial and caused by a combination of permanent and temporary thrombogenic risk factors. Carriage of hereditary or life-long thrombogenic risk factors accompanying a person, causing a tendency to occur arterial and venous thrombosis is a critical problem, but little studied in paediatrics.

Materials and methods. A genetic study of twelve prothrombotic polymorphic variants of candidate genes was carried out at the Health Centre. Three hundred 96 children were examined; 177 (43.3%) were boys, and 219 (56.7%) were girls. The average age of the patients was 15.6 ± 1.8 years. The main group of children with thrombogenic risk factors consisted of 27 cases, including ten boys and 17 girls. The comparison group consisted of 396 adolescents, including 167 boys and 202 girls.

Results. The study of genetic polymorphisms of the genes of blood clotting factors and genes of folate metabolism in the work of the Health Centre revealed the prevalence of the *A2756G* allele of the *MTR* gene ($p = 0.032$) and the *C1565* allele of the *ITGB3* gene ($p = 0.012$) in the population of girls to be statistically significantly higher than in boys. The proportion of the *4G* allele (-675) of the *PAI-1* gene ($p = 0.028$) was also determined to be significantly more often detected in boys, while the proportion of the *5G*

allele of the *PAI-1* gene ($p = 0.032$) was found with a higher frequency in girls. The distribution of allele and genotype frequencies in the studied genes of blood coagulation factors and folate metabolism were checked for compliance with the Hardy–Weinberg equilibrium. The group of children with thrombogenic risk factors included 27 patients. In children of this group, in 64.3% of cases, a mutation of the *GA* genotype of the factor V Leiden gene was detected, and 37.5% of children were with compounds from the homozygous *TT* allele of the *C677T MTHFR* genotype and the homozygous *AA* allele of the *G(-455)A* genotype of the fibrinogen *FBG* gene.

Conclusion. With the introduction of personalized prophylaxis in the thrombogenic risk group based on the children's health centre, thrombogenic complications can be successfully prevented.

Keywords: *thrombogenic risk factors; Health Centre for children; children*

For citation: Elizarieva L.A., Galaktionova M.Yu., Strozenko L.A., Lobanov Yu.F., Miller V.E. Determination of the prevalence of thrombogenic risk factors on the examination of children in the Health Centre. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(6): 419–423. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-6-419-423>

For correspondence: Liliya A. Elizarieva, Assistant, Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation, dr.liliaye@mail.ru

Contribution: Elizarieva L.A., Galaktionova M.Yu., Strozenko L.A. — concept and design of the study; Elizarieva L.A., Lobanov Yu.F. — collection and processing of material; Strozenko L.A. — statistical processing of the material; Elizarieva L.A., Strozenko L.A., Lobanov Yu.F. — writing the text; Miller V.E., Strozenko L.A., Galaktionova M.Yu. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Elizarieva L.A., <https://orcid.org/0000-0001-9350-2402>

Galaktionova M.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-7437-0512>

Strozenko L.A., <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>

Lobanov Yu.F., <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

Miller V.E., <https://orcid.org/0000-0002-2306-0538>

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

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

Received: November 23, 2021

Accepted: December 17, 2021

Published: December 29, 2021

Тромбозы у детей, так и у взрослых, обусловлены комбинацией постоянных и временных факторов тромбогенного риска. Носительство врождённых или сопровождающих человека пожизненно факторов тромбогенного риска, обуславливающих склонность к возникновению артериальных и венозных тромбозов, — чрезвычайно важная, недостаточно изученная в педиатрии проблема. Предрасположенность к тромбозам у детей, обусловленная наследственными факторами, стала активно изучаться в последние 15 лет, что связано с расширением знаний о генетических дефектах, ведущих к развитию тромбозов [1–4].

С момента открытия врождённых дефектов в коагуляционной системе стало ясно, что имеется генетическая предрасположенность к развитию тромбозов. Наследственные тромбофилии стали рассматривать как одни из важнейших факторов повышенного тромбообразования. Известно более 40 точковых мутаций в кандидатных генах тромбофилий, из них самыми частыми являются мутации FV Leiden (*G1691A*), протромбина (*G20210A*), полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (*C677T*), полиморфизм *4G/5G* в гене ингибитора активатора плазминогена-1 *PAI-14G(-675)5G* [3]. При этом нужно учитывать, что тромбозы — это мультифакторные формы патологии гемостаза, обусловленные комбинациями внешних и внутренних генетически детерминированных факторов риска.

Формирование у ребёнка, а в последующем и у взрослого человека тромбозов любой локализации способно приводить к тяжёлым последствиям, инвалидизации и даже летальному исходу, что определяет необходимость своевременной диагностики данного

состояния и поиска мер первичной тромбопрофилактики. Наблюдение таких больных соответствующими специалистами, своевременная модификация факторов риска и коррекция состояния тромбоцитической готовности способствует уменьшению тяжести тромбоцических осложнений и в более старшем возрасте.

В связи с этим **целью** работы явилось определение частоты протромботических полиморфных вариантов генов-кандидатов при обследовании детей в Центре здоровья.

Материалы и методы

Проведён генетический анализ 12 протромботических полиморфных вариантов генов-кандидатов при обследовании в Центре здоровья 396 детей: 177 (43,3%) мальчиков и 219 (56,7%) девочек. Средний возраст пациентов составил $15,6 \pm 1,8$ года. Основную группу детей с факторами тромбогенного риска сформировали 27 детей (10 мальчиков и 17 девочек). В группу сравнения вошли 369 подростков (167 мальчиков и 202 девочки). Структура и задачи работы одобрены локальным независимым этическим комитетом. Все дети, участвовавшие в работе, и их законные представители дали добровольное информированное согласие на проведение исследований.

Проведено полное клинико-лабораторное обследование детей, выполнен анализ 12 протромботических полиморфных вариантов генов-кандидатов: метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (*C677T*), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (*A1298C*), метионинсинтазы *MTR* (*A2756G*), метионинсинтазы-редуктазы *MTRR* (*A66G*), фактора II протромбина (*G20210A*); фактора FV Leiden (*G1691A*); коагуляционного фактора VII — проконвертина (F7) (*G10976A*),

фактора XIII свертывания крови (*G226A*); фибриногена *G(-455)A*; гликопротеина (интегрин-альфа-2) *ITGA2 C(807T)*, тромбоцитарного рецептора фибриногена — *ITGB-b* интегрин (*T1565C*), ингибитора активатора плазминогена *PAI-1 4G(-675)5G*.

Все полученные данные обработаны статистически с использованием программы «Statistica 6.1» («StatSoft Inc.»).

Результаты

При исследовании распределения частот аллелей генов системы свертывания крови установлено, что частота аллеля *C807* гена *ITGA2* ($p = 0,0003$) у девочек существенно повышена по сравнению с таковой у мальчиков. Напротив, доля аллеля *T807* гена *ITGA2* с большей частотой выявлена у мальчиков. Аллель *5G(-675)* гена *PAI-1* значительно чаще определялась у девочек ($p = 0,001$), а аллель *4G(-675)* гена *PAI-1* — у мальчиков ($p = 0,011$). По остальным частотам аллелей в исследованных полиморфных вариантах генов существенных различий не выявлено (табл. 1).

При анализе частоты встречаемости мутаций и полиморфных вариантов генов с учётом половых различий выявлено, что мутация генотипа *807TT* гена *ITGA2* с большей частотой определялась у мальчиков ($p = 0,006$) по сравнению с девочками. По остальным полиморфным вариантам генов факторов свертывания крови значимых различий не обнаружено. Полиморфный вариант *G1691A* гена *FV Leiden*, мутация *G(-455)A* гена *FGB*, полиморфизм *4G(-675)5G* гена *PAI-1* выявлялись с одинаковой частотой у мальчиков и у девочек ($p > 0,05$). В исследованной выборке не обнаружено минорных аллелей полиморфного варианта *G20210A* гена *FII* и полиморфизма *G1691A* гена *FV Leiden*.

Распределение частот аллелей и генотипов в изученных генах факторов свертывания крови проверено на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (табл. 2). Установлено, что распределение частот 8 генотипов генов факторов свертывания крови соответствует соотношению Харди–Вайнберга, следовательно, наблюдаемое распределение генотипов *G20210A FII*, *G1691A FV*, *G10976A FVII*, *G226A FXIII*, *G(-455)A FGB*, *C807T ITGA2*, *T1565C ITGB3*, *4G (-675)5G PAI-1* соответствует ожидаемым частотам распределения. При анализе соответствия распределению частот аллелей и генотипов в популяции детей установлено, что фактическое распределение генотипов генов факторов свертывания крови соответствует теоретическому, значимых различий не выявлено.

Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей генов фолатного метаболизма у детей показал, что распределение частот четырех генотипов: *C677T* и *A1298C* гена *MTHFR*, *A2756G* гена *MTR* и *A66G* гена *MTRR* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. Отклонений в распределении данных генотипов в популяции детей зафиксировано не было.

На основании данных о наличии 3 и более признаков отягощённого тромбогенного анамне-

за нами была сформирована группа детей с факторами тромбогенного риска. В группу с высокими факторами тромбогенного риска вошли 27 (17 девочек и 10 мальчиков), что составило 6,7% от общего числа обследованных. У детей этой группы было выявлено сочетание нерационального питания, малоподвижного образа жизни и наличие вегетососудистой дистонии (21,2%). Подверженность стрессовым ситуациям, курению и наличие положительного тромбогенного анамнеза у кровных родственников было определено у 14,3%, которая сочеталась с генетической предрасположенностью к тромбозам (табл. 3).

У детей с факторами тромбогенного риска статистически чаще среди мальчиков встречалось наличие активного и/или пассивного курения ($p < 0,05$). По остальным признакам значимых различий не обнаружено.

Обсуждение

При анализе были определены дети, которые набрали прогностический коэффициент, равный или больше 13. При этом абсолютным критерием отнесения ребёнка в группу тромбогенного риска является наличие полиморфных вариантов гена *FV Leiden* (*G1691A*) генотипа *GA*, *AA* или гена протромбина *FII* (*G20210A*) генотипа *AA*. Таким образом, дети, которые набирали по сумме прогностического коэффициента от -12 до +12 баллов, были отнесены в группу с факторами тромбогенного риска либо в группу без факторов риска. Отягощённость семейного анамнеза в отношении тромбоз-ассоциированных заболеваний,

Таблица 1/Table 1

Распределение частот аллелей генов фолатного метаболизма и факторов свертывания крови у детей, абс. (%)

Distribution of allele frequencies of folate metabolism genes and blood coagulation factors in children, abs (%)

Локус Locus	Аллели Alleles	Всего Total	Девочки Girls	Мальчики Boys	<i>p</i>
<i>n</i>		396	219	177	
<i>MTHFR</i>	<i>C</i>	271 (68.5)	150 (68.9)	120 (68.0)	0.897
<i>C677T</i>	<i>T</i>	124 (31.5)	68 (31.1)	57 (32.0)	0.885
<i>MTHFR</i>	<i>A</i>	286 (72.1)	157 (71.8)	128 (72.5)	1.000
<i>A1298C</i>	<i>C</i>	110 (27.9)	62 (28.2)	48 (27.5)	0.888
<i>MTR</i>	<i>A</i>	289 (73.1)	159 (72.7)	130 (73.6)	1.000
<i>A2756G</i>	<i>G</i>	107 (26.9)	60 (27.3)	46 (26.4)	0.888
<i>MTRR</i>	<i>A</i>	164 (41.3)	88 (40.3)	75 (42.7)	0.460
<i>A66G</i>	<i>G</i>	232 (58.7)	131 (59.7)	101 (57.3)	0.588
<i>FII</i>	<i>G</i>	393 (99.3)	217 (99.2)	176 (99.4)	1.000
<i>G20210A</i>	<i>A</i>	3 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.6)	1.000
<i>FV</i>	<i>G</i>	387 (97.8)	215 (97.5)	174 (98.3)	1.000
<i>G1691A</i>	<i>A</i>	9 (2.2)	5 (2.5)	3 (1.7)	1.000
<i>FVII</i>	<i>G</i>	351 (88.7)	194 (88.6)	157 (8.8)	1.000
<i>G10976A</i>	<i>A</i>	45 (11.3)	25 (11.4)	20 (11.2)	1.000
<i>FXIII</i>	<i>G</i>	296 (74.8)	163 (74.8)	132 (74.7)	1.000
<i>G226A</i>	<i>A</i>	100 (25.2)	55 (25.2)	45 (25.3)	1.000
<i>FGB</i>	<i>G</i>	308 (77.9)	169 (77.5)	139 (78.6)	0.170
<i>G(-455)A</i>	<i>A</i>	88 (22.1)	49 (22.5)	38 (21.4)	0.427
<i>ITGA2</i>	<i>C</i>	237 (59.9)	144 (66.0)	91 (51.0)	0.0003
<i>C807T</i>	<i>T</i>	158 (40.1)	74 (34.0)	85 (48.3)	<0.001
<i>ITGB3</i>	<i>T</i>	330 (83.4)	177 (81.1)	153 (86.5)	0.687
<i>T1565C</i>	<i>C</i>	65 (16.6)	41 (18.9)	24 (13.5)	0.105
<i>PAI-1</i>	<i>5G</i>	177 (44.9)	104 (47.9)	73 (41.0)	0.001
<i>4G(-675)5G</i>	<i>4G</i>	218 (55.1)	114 (52.1)	104 (59.0)	0.011

Таблица 2 / Table 2

Распределение генотипов и аллелей генов факторов
свёртывания крови у детейDistribution of genotypes and alleles of genes of blood coagulation
factors in children

Локус Locus	Генотип Genotype	N.O., %	N.E., %	χ^2 , d.f. = 1
<i>FII</i> <i>G20210A</i>	GG	98.6	98.5	0.011 $p = 0.916$
	GA	1.4	1.4	
	AA	0	0.01	
<i>FV</i> <i>G1691A</i>	GG	95.7	95.7	0.102 $p = 0.750$
	GA	4.3	4.2	
	AA	0	0.05	
<i>FVII</i> <i>G10976A</i>	GG	79.3	78.7	0.866 $p = 0.352$
	GA	18.8	20.0	
	AA	1.9	1.3	
<i>FXIII</i> <i>G226A</i>	GG	56.7	55.9	0.413 $p = 0.520$
	GA	36.1	37.7	
	AA	7.2	6.4	
<i>FGB</i> <i>G(-455)A</i>	GG	56.7	55.9	0.413 $p = 0.520$
	GA	36.1	37.7	
	AA	7.2	6.4	
<i>ITGA2</i> <i>C807T</i>	CC	37.0	35.8	0.512 $p = 0.474$
	CT	45.7	48.1	
	TT	17.3	16.1	
<i>ITGB3</i> <i>T1565C</i>	TT	69.2	69.6	0.131 $p = 0.717$
	TC	28.4	27.7	
	CC	2.4	2.7	
<i>PAI-1</i> <i>4G(-675)5G</i>	5G/5G	19.5	19.0	0.177 $p = 0.828$
	4G/5G	51.3	42.2	
	4G/4G	29.2	31.8	

Примечание. N.O. — наблюдаемые частоты генотипов; N.E. — ожидаемые частоты генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди–Вайнберга; d.f. — число степеней свободы.

Note. N.O. — observed frequencies of genotypes; N.E. — expected frequencies of genotypes; the χ^2 criterion was used to assess the correspondence of the observed distribution of genotypes to the expected one based on the Hardy–Weinberg equilibrium; d.f. — the number of degrees of freedom.

а также наличие таких временных факторов риска, как ожирение, курение, занятие силовыми видами спорта, приём оральных контрацептивов, повышенное артериальное давление, малоподвижный образ жизни, подверженность стрессам, нерациональное питание, способствовали установлению тромбофилии. Наличие генетической предрасположенности являлось решающим для отнесения в ту или иную группу. Решение принималось индивидуально по каждому ребёнку.

Таким образом, анализ генетических полиморфизмов генов факторов свёртывания крови и генов фолатного обмена при обследовании детей в Центре здоровья показал, что применение этих исследований позволяет выявить детей с высоким риском развития тромбозов и проводить среди них первичную профилактику посредством нефармакологических мер, когда еще не сложился далёкий от здорового образа жизни стиль поведения. Учитывая значимую роль временных факторов тромбогенного риска в патогенезе

Таблица 3 / Table 3

Характеристика детей с факторами
тромбогенного рискаCharacteristics of the group of children with thrombogenic risk
factors

Признак Sign	Всего Total	Девочки Girls	Мальчики Boys
<i>n</i>	27	17	10
Наличие положительного тромботического анамнеза у кровных родственников Positive thrombotic history in blood relatives	6 (21.4%)	3 (20.0%)	2 (25.0%)
Наличие остеохондроза, ожирения и/или вегетососудистой дистонии Presence of osteochondrosis, obesity and/or vegetative vascular dystonia	6 (21.4%)	3 (20.0%)	2 (25.0%)
Наличие установленного диагноза тромбофилии Presence an established diagnosis of thrombophilia	0	0	0
Наличие активного и/или пассивного курения Active and/or passive smoking	8 (28.5%)	2 (10.0%)	7 (75.0%)*
Занятия игровыми видами спорта Playing sports	2 (7.1%)	2 (10.0%)	0
Приём оральных контрацептивов Taking oral contraceptives	0	0	-
Повышенное артериальное давление High blood pressure	0	0	0
Малоподвижный образ жизни Sedentary lifestyle	6 (21.4%)	3 (20.0%)	2 (25.0%)
Подверженность стрессовым ситуациям Exposure to stressful situations	5 (17.2%)	2 (10.0%)	2 (25.0%)
Нерациональное питание Poor nutrition	10 (35.7%)	5 (30.0%)	5 (50.0%)
Отягощённый гинекологический анамнез у девушек Complicated gynecological history in girls	0	0	0

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с девочками.

Note. * $p < 0.05$ compared to girls.

различных форм сердечно-сосудистой патологии, мы рекомендуем их мониторинг при обследовании детей в Центре здоровья с использованием анкеты на выявление отягощённого тромбогенного анамнеза и регионального регистра детей с выявленными генетическими факторами риска тромбоза для осуществления в Центре здоровья комплекса мер по первичной тром-

бопрофилактике. Проведение персонифицированной профилактики в группе тромбогенного риска на базе Центра здоровья позволит успешно предупредить тромбогенные осложнения у детей и взрослых.

Литература

(п.п. 9–10; 12–19 см. References)

1. Кочерова В.В., Щербак В.А. Задержка внутриутробного развития плода: факторы риска, диагностика, отдаленные последствия. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(2): 36–42.
2. Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф., Момот А.П., Распределение полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови и генов фолатного метаболизма у подростков Алтайского края. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(4): 19–25.
3. Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Черепанова Л.А. *Первичная профилактика тромбоз-ассоциированных заболеваний у детей в центрах здоровья*. Барнаул; 2015.
4. Мартынович Н.Н. Комплексная оценка состояния здоровья детей. *Медработник дошкольного образовательного учреждения*. 2011; (1): 22.
5. Уруленко Е.В. Современный взгляд на тромбофилию. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 94(3): 127–9.
6. Шальнова С.А., Концевая А.В., Карпова Ю.А. Эпидемиологический мониторинг как инструмент планирования программ профилактики хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска. *Профилактическая медицина*. 2012; 15(6): 64–8.
7. Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В., Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007; 13(4): 71–3.
8. Щербакова М.Ю., Старцева А.И. Профилактика сердечно-сосудистой патологии у детей группы высокого риска. *Лечащий врач*. 2003; (2): 13–5.
11. Ефимов З.С., Озолина Л.А. *Гипергомоцистеинемия в клинической практике. Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
20. Борисова Т.С., Лабодаева Ж.П. *Гигиеническая оценка состояния здоровья детей и подростков*. Минск; 2017.
7. Dobrolyubov A.S., Lipin M.A., Polyakov A.V., Fetisova I.N. The polymorphism of folate metabolism genes and human diseases. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2007; 13(4): 71–3. (in Russian)
8. Shcherbakova M.Yu., Startseva A.I. Prevention of cardiovascular disease in high-risk children. *Lechashchiy vrach*. 2003; (2): 13–5. (in Russian)
9. Prevention of Cardiovascular Disease Pocket Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk (WHO/ISH Cardiovascular Risk Prediction Charts for WHO epidemiological sub-regions AFR D and AFR E). Geneva; 2007.
10. Muller T., Muchlack S. Methyl group-donating vitamins elevate 3-o-methyldopa in patients with Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol*. 2013; 36(2): 52–4. <https://doi.org/10.1097/wnf.0b013e318283fa18>
11. Efimov Z.S., Ozolina L.A. *Hyperhomocysteinemia in Clinical Practice. Management [Gipergomotsisteinemiya v klinicheskoy praktike. Rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
12. Bertuccio P., Levi F., Lucchini F., Chatenoud L., Bosetti C., Negri E., et al. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: Recent trends in Europe. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2011; 18(3): 627–33. <https://doi.org/10.1177/1741826710389393>
13. Buch A.N., Coote J.H., Townend J.N. Mortality, cardiac vagal control and physical training — what's the link? *Exp. Physiol*. 2002; 87(4): 423–35. <https://doi.org/10.1111/j.1469-445x.2002.tb00055.x>
14. Dionisio N., Jardin I., Salido G.M., Rosado J.A. Homocysteine intracellular signaling and thrombotic disorders. *Curr. Med. Chem*. 2010; 17(27): 3109–19. <https://doi.org/10.2174/092986710791959783>
15. Dubin R., Cushman M., Folsom A.R., Fried L.F., Palmas W., Peralta C.A., et al. Kidney function and multiple hemostatic markers: cross sectional associations in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *BMC Nephrol*. 2011; 12: 3. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-12-3>
16. Garcin J.M., Cremades S., Garcia-Hejl C., Bordier L., Dupuy O., Mayaudon H., et al. Is hyperhomocysteinemia an additional risk factor of the metabolic syndrome? *Metab. Syndr. Relat. Disord*. 2006; 4(3): 185–95. <https://doi.org/10.1089/met.2006.4.185>
17. Stegner M. Thrombophilia screening — at the right time, for the right patient, with a good reason. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2010; 48(1): 105–13. <https://doi.org/10.1515/cclm.2010.367>
18. Walker P., Gregg A.R. Screening, testing, or personalized medicine: where do inherited thrombophilias fit best? *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2010; 37(1): 87–107. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2010.02.018>
19. Zangari M., Elice F. Thrombophilia. *Drug. Target. Insights*. 2008; 3: 87–97.
20. Borisova T.S., Labodaeva Zh.P. *Hygienic Assessment of the Health Status of Children and Adolescents [Gigienicheskaya otsenka sostoyaniya zdorov'ya detey i podrostkov]*. Minsk; 2017. (in Russian)

Сведения об авторах:

Галактионова Марина Юрьевна, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, tuugal@mail.ru; **Строзенко Людмила Анатольевна**, доктор мед. наук, проф. каф. пропедевтики детских болезней, директор Института педиатрии АГМУ Минздрава России, agmu_ordinatura@mail.ru; **Лобанов Юрий Федорович**, доктор мед. наук, проф., зав.каф., АГМУ Минздрава России, **Миллер Виталий Эдмундович**, канд. мед. наук, доцент, АГМУ Минздрава России, ped2@agmu.ru