

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ – НОСИТЕЛЕЙ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ АЛЛЕЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ

Строзенко Л.А.¹, Гордеев В.В.¹, Лобанов Ю.Ф.¹, Момот А.П.², Рябинина Е.А.¹

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Барнаул, Россия (656038, Барнаул, пр. Ленина, 40), e-mail: strozen@mail.ru

²Алтайский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Гематологический научный центр», Министерство здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

Материалом для изучения состояния качества жизни с учетом пола и исследуемых генетических полиморфизмов послужили данные обследования 762 подростков (412 юношей и 350 девушек) в возрасте 15–16 лет. При этом было зафиксировано 1035 генетических поломок (у юношей – 559 случаев, у девушек – 476), что в среднем на одного обследованного составило 1,4 полиморфизма. Результаты исследования у подростков г. Барнаула показателей качества жизни с учетом пола и наличия полиморфизмов генов MTHFR, FII, FV и PAI-1 позволяют сделать следующее заключение. У юношей и девушек частота встречаемости отдельных генотипов статистически значимо не различается. Гендерные особенности параметров качества жизни (преобладание показателей у юношей) были установлены у носителей аллелей 677T и 677C гена MTHFR, а также при наличии генотипа 20210 G/G гена протромбина FII, генотипов 1691 (G/G) и 1691 (G/A) гена FV, генотипов (-675) 4G/4G, (-675) 4G/5G и (-675) 5G/5G гена PAI-1. Нивелирование гендерных особенностей было выявлено у подростков с наличием генотипа 677 (T/T) гена MTHFR и у носителей аллеля 20210A гена протромбина FII, что можно расценить как следствие негативного влияния на качество жизни.

Ключевые слова: генетические полиморфизмы, качество жизни, подростки, гендерные особенности.

QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS - CARRIERS OF PROTHROMBOTIC ALLELIC POLYMORPHISMS

Strozenko L.A.¹, Gordeev V.V.¹, Lobanov YU.F.¹, Momot A.P.², Riabinina E.A.¹

¹GBOU VPO "Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation", Barnaul, Russia (656038, Barnaul, Lenina, 40), e-mail: strozen@mail.ru

²Altaysky branch of Federal State Organization "Hematology Research Center," the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia

The material for the study of the state of quality of life by sex and study of genetic polymorphisms was compiled using a survey 762 adolescents (412 boys and 350 girls) aged 15-16 years. At the same time there were 1035 genetic damage (boys – 559 cases, girls – 476), which is an average of one polymorphism surveyed was 1.4. The results of studies of adolescents in Barnaul in quality of life by sex and presence of polymorphisms of genes MTHFR, FII, FV and PAI-1 lead to the following conclusion. Do boys and girls the frequency of occurrence of different genotypes were not significantly different. Gender-specific quality of life parameters (prevalence rates among young men) were installed in carriers of allele 677T and 677C genes MTHFR, as well as the presence of 20210 genotype G/G gene of prothrombin FII, 1691 genotypes (G / G) and 1691 (G / A) gene FV, genotype (-675) 4G/4G, (-675) 4G/5G and (-675) 5G/5G PAI-1 gene. Leveling gender characteristics of adolescents were identified with the presence of genotype 677 (T/T) MTHFR gene and the 20210A allele in carriers of the prothrombin gene FII, which can be regarded as a consequence of the negative impact on quality of life.

Keywords: genetic polymorphisms, the quality of life, adolescents, gender characteristics.

Введение

Повышенный интерес к проблеме изучения качества жизни обусловлен тем, что его показатели отражают состояние здоровья детей и необходимы для интегральной оценки эффективности терапевтических, профилактических и реабилитационных мероприятий [1,2,3]. В доступной литературе мы не нашли работ, посвященных изучению показателей качества жизни подростков с учетом пола и наличия протромботических аллельных

полиморфизмов. В настоящее время показано, что состояние тромботической готовности может формироваться и при воздействии на организм чрезмерных по силе либо длительности стрессоров [6]. Поэтому учет особенностей параметров качества жизни подростков – носителей протромботических аллельных полиморфизмов чрезвычайно важен для разработки индивидуальных профилактических и реабилитационных программ [4,5].

Цель исследования: изучить параметры качества жизни подростков с учетом гендерных особенностей и наличия протромботических генетических полиморфизмов.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе средних образовательных учреждений г. Барнаула и включало 762 подростка (412 мальчиков и 350 девочек) в возрасте 15–16 лет. Инструментом изучения качества жизни служил общий опросник – Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) [6], вариант для детей в возрасте от 13 до 18 лет. Перекодирование результатов (перевод необработанных данных в баллы качества жизни) проводилось в лаборатории проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения Научного центра здоровья детей РАМН (руководитель лаборатории, д-р. мед. наук И.В. Винярская). Диагностика протромботических аллельных полиморфизмов генов MTHFR, FII, FV и PAI-1 осуществлялась в Группе фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Данный научно-исследовательский проект утвержден 29.10.2010 (протокол № 12) и соответствует этическим стандартам локального Биоэтического комитета при Алтайском государственном медицинском университете и «Правилам клинической практики в РФ», утвержденными Приказом МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 266. Перед началом опроса каждый респондент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов проводилась посредством программы STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Распределение значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для каждого показателя вычисляли 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Достоверность различия показателей между 2 группами документировали посредством U-критерия Манна – Уитни и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У 762 подростков было зафиксировано 1035 генетических поломок (у юношей – 559 случаев, у девушек – 476) или 1,4 генетического полиморфизма на одного обследованного.

Распространенность генетических полиморфизмов у подростков с изученными показателями качества жизни демонстрирует таблица 1.

Таблица 1. Распространенность генетических полиморфизмов у подростков с исследованными показателями качества жизни (на 1000 обследованных)

Генетические полиморфизмы	Юноши (n=412)	Девушки (n=350)	ОР	ОШ	<i>p</i>
FII 20210 G/G	983,0 (970,5-995,5)	971,4 (954,0-988,9)	1,01 (0,99-1,03)	1,70 (0,64-4,52)	0,330
FII 20210 G/A	17,0 (4,5-29,5)	28,6 (11,1-46,0)	0,59 (0,23-1,55)	0,59 (0,22-1,56)	0,330
FII 20210 A/A	0	0	-	-	-
FV 1691G/G	966,0 (948,5-983,5)	968,6 (950,3-986,9)	1,00 (0,97-1,02)	0,92 (0,41-2,06)	1,000
FV 1691G/A	34,0 (16,5-51,5)	31,4 (13,1-49,7)	1,08 (0,50-2,35)	1,08 (0,49-2,42)	1,000
FV 1691 A/A	0	0	-	-	-
PAI-1-675 5G/5G	196,6 (158,2-235,0)	237,1 (192,6-281,7)	0,83 (0,63-1,09)	0,79 (0,56-1,11)	0,185
PAI-1-675 4G/4G	351,9 (305,8-398,1)	317,1 (268,4-365,9)	1,11 (0,91-1,36)	1,17 (0,86-1,58)	0,318
PAI-1-675 4G/5G	451,5 (403,4-499,5)	445,7 (393,6-497,8)	1,01 (0,86-1,19)	1,02 (0,77-1,36)	0,884
MTHFR 667 C/C	497,6 (449,3-545,9)	462,9 (410,6-515,1)	1,08 (0,93-1,25)	1,15 (0,86-1,53)	0,345
MTHFR 667 T/T	92,2 (64,3-111,7)	82,9 (54,0-111,7)	1,11 (0,70-1,77)	1,12 (0,68-1,86)	0,701
MTHFR 667 C/T	410,2 (362,7-457,7)	454,3 (402,1-506,4)	0,90 (0,77-1,06)	0,84 (0,63-1,11)	0,240

Статистика: точный критерий Фишера; в скобках – 95 % доверительный интервал. ОР – относительный риск, ОШ – отношение шансов.

Из представленной таблицы следует, что у юношей и девушек частота встречаемости отдельных генотипов статистически значимо не различалась. Так, распространенность генетического полиморфизма (-675) 4G/5G гена PAI-1 у юношей составила 451,5 (403,4-499,5)/1000, у девушек – 445,7 (393,6-497)/1000 ($p=0,884$), при этом ОШ=1,02 (0,77-1,36), $z=0,159$, $p=0,874$.

В исследованной выборке подростков не было обнаружено гомозиготных форм полиморфизма G20210A гена протромбина (FII) и полиморфизма G1691A гена V фактора свертывающей системы крови (FV).

Наши исследования гендерных особенностей параметров качества жизни здоровых подростков г. Барнаула выявили, что самые высокие значения показателей по всем шкалам опросника наблюдались у юношей. Эти данные свидетельствуют также о сравнительно низком уровне качества жизни девочек. В связи с этим особый интерес представляло изучение качества жизни подростков с учетом пола и наличия отдельных генетических полиморфизмов в генотипах G20210A гена FII, G20210A гена FV, C677T гена MTHFR и (-675) 4G/5G гена PAI-1. Полученные нами результаты выглядят следующим образом.

У юношей с носительством аллеля 677Т гена МТНFR зафиксировано, по отношению к девушкам, статистически значимое преобладание показателей качества жизни по всем шкалам опросника (таблица 2).

Таблица 2. Показатели качества жизни подростков с генотипом С677Т гена МТНFR

Показатели качества жизни	Юноши (n=169)	Девушки (n=159)	<i>p</i>
Физическое функционирование	88,4 (86,5-90,2)	79,3 (77,1-81,35)	<0,001
Эмоциональное функционирование	79,0 (76,8-81,2)	63,4 (61,0-65,8)	<0,001
Социальное функционирование	92,1 (90,6-93,6)	87,8 (85,8-89,7)	<0,001
Школьное функционирование	73,2 (70,6-75,7)	68,4 (65,9-70,9)	0,018
Психосоциальное здоровье	81,4 (79,8-83,1)	73,0 (71,2-74,8)	<0,001
Общий балл	83,2 (81,6-84,7)	75,5 (73,7-77,2)	<0,001

Статистика: U – критерий Манна – Уитни. В скобках – 95 % доверительный интервал.

Практически аналогичная ситуация наблюдалась у юношей с носительством аллеля 677С гена МТНFR: преобладание параметров качества жизни за исключением школьного функционирования, показатели которого у юношей и девушек не различались и соответственно составили: 73,4 балла; 95 % ДИ от 71,2 до 75,7 балла и 70,7 балла; 95 % ДИ от 68,2 до 73,3 балла ($p=0,105$).

Вместе с тем у подростков, носителей генотипа 677 (ТТ) гена МТНFR, статистически значимые различия показателей качества жизни выявлены только для эмоционального благополучия у юношей (73,7 балла; 95 % ДИ от 67,6 до 79,8 балла против 63,1 балла; 95 % ДИ от 55,3 до 70,8 балла – у девушек ($p=0,036$).

Дальнейшее изучение качества жизни с учетом аллельных вариантов С677Т гена МТНFR проводилось отдельно у юношей и девушек посредством сопоставления показателей у подростков с генотипами 677 (СС) и 677 (СТ) локуса МТНFR. Результаты статистического анализа не выявили различий между группами юношей – носителей генотипов 677 (СС), 677 (СТ) и 677 (ТТ). Аналогичные исследования у девушек позволили констатировать преобладание только показателя эмоционального функционирования в группе с носительством аллеля 677С гена МТНFR: 67,0 балла; 95 % ДИ от 64,5 до 69,4 балла против 63,4 балла; 95 % ДИ от 61,0 до 65,8 балла ($p=0,050$).

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о том, что у носителей аллельных вариантов 677С и 677Т гена МТНFR в основном сохраняются гендерные особенности параметров качества жизни, установленные нами для подростков 15–

16 лет г. Барнаула. Вместе с тем в группе носителей генотипа 677 (ТТ) гена MTHFR наблюдается нивелирование гендерных различий этих параметров.

Исследование качества жизни у подростков с генотипом 20210 (GG) гена протромбина (FII) выявило преобладание у юношей показателей по всем шкалам опросника, что находилось в полном соответствии с установленными ранее гендерными особенностями параметров качества жизни у подростков г. Барнаула (таблица 3).

Таблица 3. Показатели качества жизни по ответам подростков, носителей генотипа 20210 (GG) гена протромбина (FII).

Показатели качества жизни	Юноши (n=405)	Девушки (n=340)	<i>p</i>
Физическое функционирование	89,1 (87,9–90,2)	80,0 (78,5–81,4)	<0,001
Эмоциональное функционирование	78,8 (77,4–80,2)	65,1 (63,4–66,8)	<0,001
Социальное функционирование	91,7 (90,6–92,7)	88,8 (87,5–90,0)	<0,001
Школьное функционирование	73,5 (71,9–75,2)	69,8 (68,0–71,5)	0,002
Психосоциальное здоровье	81,3 (80,2–82,4)	74,5 (73,2–75,7)	<0,001
Общий балл	83,3 (82,3–84,2)	76,6 (75,4–77,8)	<0,001

Статистика: U-критерий Манна – Уитни. В скобках – 95 % доверительный интервал.

В то же время у юношей и девушек с носительством аллеля 20210А гена протромбина (FII) показатели качества жизни статистически значимо не различались. Так, показатель социального функционирования у юношей составил 89,3 балла; 95 % ДИ от 79,1 до 99,1 балла, у девушек – 86,0 баллов; 95 % ДИ от 73,3 до 98,7 балла ($p=0,922$).

Параметры качества жизни юношей и девушек с носительством генотипа 20210 (GA) не отличались от показателей у подростков с генотипом 20210 (GG) гена протромбина (FII). Так, у юношей с генотипом 20210 (GG) гена протромбина (FII) показатель физического функционирования составил 89,1 балла; 95 % ДИ от 87,9 до 90,2 балла, а у юношей с генотипом 20210 (GA) – 89,7 балла; 95 % ДИ от 81,9–97,5 балла ($p=0,234$). Соответствующие данные у девушек составили 80,0 баллов; 95 % ДИ от 78,5–81,4 балла и 84,0 балла; 95 % ДИ от 71,8 до 96,2 балла ($p=0,237$).

Таким образом, из представленных выше данных следует, что у юношей и девушек с носительством генотипа 20210 (GG) гена протромбина (FII) соотношение показателей качества жизни соответствовало гендерным особенностям у подростков г. Барнаула. Напротив, у юношей и девушек с наличием генотипа 20210 (GA) гена протромбина (FII) статистически значимых различий параметров качества жизни не выявлено.

Несколько иные результаты получены при изучении показателей качества жизни у юношей и девушек с наличием маркера G1691A гена пятого фактора свертывающей системы крови (FV). Как при генотипе 1691 (GG), так и при генотипе 1691 (GA) гена FV установлено преобладание показателей качества жизни у юношей (таблица 7).

Таблица 4. Показатели качества жизни по ответам подростков с наличием генотипа 1691 (GG) гена FV

Показатели качества жизни	Юноши (n=398)	Девушки (n=339)	<i>p</i>
Физическое функционирование	89,1 (87,9–90,2)	80,3 (78,8–81,8)	<0,001
Эмоциональное функционирование	78,6 (77,1–80,0)	64,4 (63,8–67,1)	<0,001
Социальное функционирование	91,6 (90,6–92,7)	88,8 (87,6–90,1)	<0,001
Школьное функционирование	73,2 (71,5–74,9)	70,0 (68,3–71,7)	0,007
Психосоциальное здоровье	81,1 (80,0–82,2)	74,7 (73,4–75,9)	<0,001
Общий балл	83,1 (82,1–84,1)	76,8 (75,6–78,0)	<0,001

Статистика: U-критерий Манна – Уитни. В скобках – 95 % доверительный интервал.

Следует отметить, что у девушек с носительством аллеля 1691A, по отношению к девушкам с носительством аллеля 1691G гена FV и в отличие от юношей, выявлено преобладание показателей эмоционального функционирования ($p=0,006$), психосоциального здоровья ($p=0,021$) и общего балла ($p=0,020$).

Анализ показателей качества жизни подростков с наличием гена PAI-1 позволил констатировать высокие значения у юношей носителей генотипов (-675) 4G/4G, (-675) 4G/5G и (-675) 5G/5G практически по всем шкалам опросника (таблица 5).

Отсутствие статистически значимых различий показателей наблюдалось у подростков с носительством аллелей 4G и 5G гена PAI-1 по социальному ($p=0,684$) и школьному ($p=0,401$) функционированию, соответственно.

Сравнительный анализ показателей качества жизни подростков с генотипом (-675) 5G/5G и с носителями генотипов (-675) 4G/4G и (-675) 4G/5G гена PAI-1 позволил установить, что у юношей с аллелем 5G гена PAI-1 по отношению к юношам с гомозиготной мутацией 4G/4G полиморфизма (-675) 4G/5G были выше показатели физического ($p<0,001$), эмоционального ($p<0,001$) функционирования и общего балла ($p=0,006$), а по отношению к юношам с генотипом (-675) 4G/5G – по 5 шкалам опросника за исключением школьного функционирования ($p=0,401$).

Таблица 5. Показатели качества жизни подростков при наличии полиморфизма (-675) 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1)

Показатели качества жизни	Юноши (n=186)	Девушки (n=156)	<i>p</i>
Физическое функционирование	88,5 (86,7–90,4)	79,8 (77,7–82,0)	<0,001
Эмоциональное функционирование	77,9 (76,5–80,2)	65,8 (63,4–68,1)	<0,001
Социальное функционирование	91,9 (90,4–93,4)	89,4 (87,7–91,1)	0,003
Школьное функционирование	74,6 (72,2–76,9)	70,6 (68,2–73,1)	0,008
Психосоциальное здоровье	81,5 (79,9–83,0)	75,3 (73,6–77,0)	<0,001
Общий балл	83,2 (81,8–84,7)	77,0 (75,3–78,7)	<0,001

Статистика: U-критерий Манна – Уитни; в скобках – 95 % доверительный интервал.

В то же время анализ показателей качества жизни, выполненный с учетом пола, свидетельствовал об отсутствии в этих группах юношей статистически значимых различий по всем шкалам опросника. Несколько иная ситуация зафиксирована у девушек: у носительниц генотипа (-675) 4G/4G преобладали показатели физического ($p=0,020$) и эмоционального ($p=0,032$) функционирования, психосоциального здоровья ($p=0,043$) и общего балла ($p=0,028$), при наличии генотипа (-675) 4G/5G доминировали показатели психосоциального здоровья ($p=0,016$) и общего балла ($p=0,043$). По остальным шкалам опросника статистически значимых различий по отношению к девушкам с генотипом 5G/5G полиморфизма (-675) 4G/5G гена PAI-1 не установлено.

Заключение

Таким образом, результаты исследования у подростков г. Барнаула показателей качества жизни с учетом пола и наличия полиморфизмов генов MTHFR, FII, FV и PAI-1 позволяют сделать следующее заключение. У юношей и девушек частота встречаемости отдельных генотипов статистически значимо не различается. Гендерные особенности параметров качества жизни (преобладание показателей у юношей) были установлены у носителей аллелей 677T и 677C гена MTHFR, а также при наличии генотипа 20210 (G/G) гена протромбина FII, генотипов 1691 (G/G) и 1691 (G/A) гена FV, генотипов (-675) 4G/4G, (-675) 4G/5G и (-675) 5G/5G гена PAI-1. Нивелирование гендерных особенностей было выявлено у подростков с наличием генотипа 677 (T/T) гена MTHFR и у носителей аллеля 20210A гена протромбина FII, что можно расценить как следствие негативного влияния на качество жизни.

Список литературы

1. Альбицкий, В.Ю. Возможности использования критериев качества жизни для оценки состояния здоровья детей /В.Ю.Альбицкий, И.В.Винярская //Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 5. – С.54-56.
2. Баранов, А.А. Изучение качества жизни в педиатрии /А.А.Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В.Винярская. – М.: Союз педиатров России, 2010. – 272 с.
3. Винярская, И.В. Показатели качества жизни здоровых подростков, проживающих в разных регионах России /И.В.Винярская //Общественное здоровье и здравоохранение. – 2007. – № 3. – С. 37-40.
4. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности [Текст]: монография /А.П. Момот [и др.]. – Барнаул: Изд-во Алтайского гос. ун-та, 2011. – 138 с.
5. Строзенко, Л.А. Врожденные и приобретенные факторы тромбогенного риска у девушек-подростков – жителей Алтайского края /Л.А. Строзенко, Л.Н. Клименов, Ю.Ф. Лобанов, Г.В. Сердюк, А.П. Момот, М.Л. Филиппенко // Вестник «Акушерство и гинекология». – 2011. – № 6. – С. 220-225.
6. Шахматов, И.И. Влияние различной продолжительности однократной физической нагрузки и иммобилизации на реакции системы гемостаза / И.И. Шахматов // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 3. – С.144-150.
7. Varni, J.W., Burwinkle, T.M. The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with Attention – Deficit/Hyperactivity Disorder: a population-based study/Health Qual. Life Outcomes. – 2006. – V.21, № 4. – P.26.

Рецензенты:

Цывкина Л.П., д.м.н., профессор кафедры гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул.

Скударнов Е.В., д.м.н., профессор кафедры педиатрии № 1 с курсом детских инфекций ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул.