



**НИИТОН ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава РФ
ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения РФ**

Современные аспекты клинико- лабораторного исследования тромбоэмболических состояний у больных травматолого-ортопедического профиля

Научный руководитель

Исполнитель

к.м.н., доц. Никитина В.В.

врач ОЛД Воробьева И.С.

- В последние годы во всех экономически развитых странах отмечается неуклонный рост частоты венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Значение ВТЭО обусловлено их чрезвычайно высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента.
- Ортопедические операции, такие как эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов - относят к оперативным вмешательствам высокого риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО).



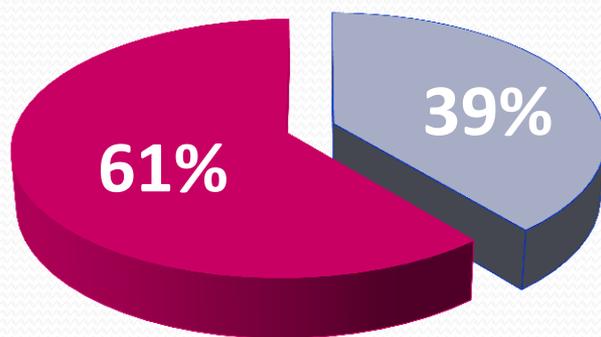
Цель исследования

- изучение диагностической значимости лабораторных показателей с генетическими маркерами в диагностике тромбоэмболических осложнений у больных с деформирующим остеоартрозом (ДОА) на фоне введения НМГ

Объект исследования

Распределение пациентов с ДОА по полу и возрасту (n=151)

Пол	Возраст в годах			всего
	25-40	41-60	>61	
Муж.	21	23	24	68
Жен.	21	30	32	83
Всего	42	53	56	151



- ТЭП коленного сустава
- ТЭП тазобедренного сустава



Всем пациентам назначали низкомолекулярный гепарин (НМГ) Эноксапарин («Клексан») в дозе 40 мг один раз в день подкожно

Контрольная группа

Критерии включения:

- возраст от 39 до 75 лет, с нормальными значениями артериального давления, не имеющих ни каких жалоб на состояние своего здоровья,
- отсутствие сопутствующий соматической патологии, добровольное согласие людей на участие в исследованиях.
- Лица старше 60 лет занимающиеся фитнесом и в группах здоровья.

Критерии исключения:

возраст старше 75 лет, почечная и печеночная недостаточность, эндокринные нарушения, инфекционные заболевания, энцефалопатии не сосудистого генеза, онкологические процессы, экзо-/эндогенная интоксикация, неврологические проявления остеохондроза позвоночника, церебральные жалобы, сосудистые заболевания в анамнезе, признаки хронической церебральной ишемии, сахарный диабет 1 и 2 типа и его осложнения, нарушение толерантности к глюкозе, алкоголизм, ожирение III-IV степени, атеросклеротические изменения артерий нижних конечностей с гемодинамически значимым стенозом и отказ от участия в исследовании.

Исследуемая группа

- **Критерии включения**

в исследование:
возраст 25-68 лет,
наличие первичных
коксартроза или
гонартроза III стадии.

- **Критериями исключения**

пациентов из исследования
были возраст старше 68 лет,
ишемическая болезнь
сердца, хронические
заболевания в стадии
декомпенсации, ожирение
III-IV степени,
атеросклеротические
изменения артерий нижних
конечностей с
гемодинамически значимым
стенозом и отказ от участия
в исследовании.

Исследование системы гемостаза

Автоматический коагулометр Severon alpha, technoclone (Австрия)

- АЧТВ, сек.
- ПВ, сек.
- фибриноген, г/л
- тромбиновое время, сек.
- РФМК, г/л $\times 10^{-2}$

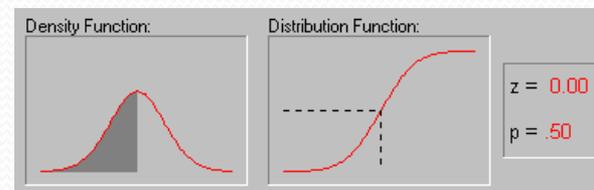


Специальные лабораторные методы обследования

- определение показателей оксидативного стресса **оксистат**
- определение показателей воспаления – **СРБ**
- определение функционального состояния эндотелия сосудов – **эндотелин-1**
- определение показателей ангиогенеза - **VEGF-A**
- исследование полиморфизма генов: **A2-тромбин, F5, F7, FGB, Серпин-1 (PAI-1)**

Статистическая обработка данных

- Для математического и статистического анализа полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007.
- Для определения вида распределения данных в выборках, использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В связи с тем, что распределение значений в выборках по данным перечисленных критериев отличалось от нормального, в процессе статистической обработки использовались методы непараметрического анализа (вычисление медианы, квартилей вариационного ряда, максимальных и минимальных значений), как критерий достоверности отличия между двумя независимыми группами использовался непараметрический критерий (U) Манна-Уитни. Как критерий достоверности различия между группами использовался непараметрический критерий Каскела-Уоллиса. Качественные показатели в 2-х несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2x2 с помощью теста χ^2 , при количестве наблюдений менее 5 применялся точный критерий Фишера.



Факторы риска развития тромбэмболических осложнений среди пациентов с ДООА



Динамика показателей плазменного звена гемокоагуляции у больных ДООА на фоне введения НМГ ($M \pm m$)

Показатель	Возраст, лет	Контрольная группа (n=20)	Сроки исследования		
			Поступление (n=151)	После введения НМГ (n=151)	При выписке (n=151)
АЧТВ (сек.)	25-40	27,2±3,7	30,3±6,4 $p^1 > 0,05$	28,7±6,3 $p^2 > 0,05$	30,5±6,6 $p^2 > 0,05$, $p^3 > 0,05$
	41-60	27,7±3,6	30,1±3,5 $p^1 > 0,05$	33,3± 3,3 $p^2 > 0,05$	40,0±4,5 $p^2 < 0,05$, $p^3 < 0,05$
	>60	26,4±3,2	29,5± 6,7 $p^1 > 0,05$	43,0±7,2 $p^2 > 0,05$	48,5±7,6 $p^2 < 0,01$, $p^3 < 0,05$
ПВ (сек.)	25-40	14,4±1,3	13,3±1,2 $p^1 < 0,05$	14,9±1,9 $p^2 < 0,05$	16,5 ±2,0 $p^2 < 0,05$, $p^3 < 0,05$
	41-60	13,9±0,9	14,3±1,3 $p^1 < 0,05$	16,0±2,1 $p^2 > 0,05$	15,2±2,3 $p^2 > 0,05$, $p^3 > 0,05$
	>60	15,0±1,7	14,8±1,7	15,7±2,1 $p^2 < 0,01$	15,3±1,7 $p^2 < 0,05$, $p^3 > 0,05$

Динамика показателей плазменного звена гемокоагуляции у больных деформирующими остеоартрозами на фоне введения НМГ (M±m)

продолжение

Показатель	Возраст, лет	Контрольная группа (n=20)	Сроки исследования		
			При поступлении (n=151)	После введения НМГ (n=151)	При выписке (n=151)
Фибриноген (г/л)	25-40	2,4±0,7	3,1±0,8 $p^1 > 0,05$	3,1±1,1 $p^2 = 1,0$	3,2±1,2 $p^2 > 0,05, p^3 > 0,05$
	41-60	2,5±0,6	3,5±0,7 $p^1 < 0,05$	3,6±1,0 $p^2 > 0,05$	4,2±1,1 $p^2 < 0,05, p^3 < 0,05$
	>60	2,6±0,6	6,1±1,1 $p^1 < 0,001$	5,8±0,9 $p^2 > 0,05$	5,8±1,1 $p^2 > 0,05, p^3 = 1,0$
ТВ (сек.)	25-40	11,9±2,4	10,8±2,5 $p^1 > 0,05$	14,0±2,2 $p^2 < 0,01$	15,0± 2,1 $p^2 < 0,01, p^3 > 0,05$
	41-60	12,1±3,7	12,9±1,5 $p^1 > 0,05$	13,0±1,1 $p^2 = 1,0$	14,1±1,3 $p^2 > 0,05, p^3 > 0,05$
	>60	12,5±2,1	10,3± 2,6 $p^1 > 0,05$	24,25±6,5 $p^2 < 0,001$	22,8±6,6 $p^2 < 0,001, p^3 > 0,05$
РФМК (сек.)	25-40	3,3±3,2	4,0±1,1 $p^1 > 0,05$	4,2±1,7 $p^2 > 0,05$	4,4±1,1 $p^2 > 0,05, p^3 > 0,05$
	41-60	3,5±2,6	7,6±1,8 $p^1 < 0,001$	7,7±1,82 $p^2 > 0,05$	7,8±1,7 $p^2 > 0,05, p^3 > 0,05$
	>60	4,1±0,4	17,9±4,4 $p^1 < 0,001$	16,6±4,7 $p^2 > 0,05$	17,9±4,4 $p^2 = 1,0, p^3 > 0,05$

Биохимические показатели сыворотки крови у больных ДОО

Показатель	Контрольная группа (n=20)	При поступлении		
		25-40	41-60	>60
Общий белок, г/л	64,0±5,8	63,6±4,9 $p^1 > 0,05$	65,2±5,3 $p^2 > 0,05$	67,0±6,1 $p^2 > 0,05, p^3 > 0,05$
Альбумины, г/л	35,0±4,5	35,3±4,1 $p^1 > 0,05$	36,7±4,2 $p^2 > 0,05$	37,0±3,8 $p^2 > 0,05, p^3 > 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	4,2±0,6	4,7±0,8 $p^1 > 0,05$	5,0±1,3 $p^2 > 0,05$	5,4±1,4 $p^2 > 0,05, p^3 > 0,05$
Мочевина, ммоль/л	3,7±0,9	3,6±0,7 $p^1 > 0,05$	3,6±0,4 $p^2 = 1,0$	3,8±0,5 $p^2 > 0,05, p^3 > 0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л	2,9±0,6	2,3±0,8 $p^1 > 0,05$	2,6±0,7 $p^2 > 0,05$	2,8±0,5 $p^2 > 0,05, p^3 > 0,05$
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,7±0,2	0,8±0,2 $p^1 > 0,05$	0,6±0,2 $p^2 > 0,05$	0,5±0,1 $p^2 > 0,05, p^3 > 0,05$
АЛТ, Ед/л	10,0±2,3	5,2±1,6 $p^1 < 0,05$	6,8±1,9 $p^2 > 0,05$	5,0±2,1 $p^2 > 0,05, p^3 > 0,05$
АСТ, Ед/л	10,0±2,8	6,9±2,1 $p^1 < 0,05$	7,2±1,8 $p^2 > 0,05$	7,0±1,9 $p^2 > 0,05, p^3 > 0,05$

Биохимические показатели сыворотки крови у больных ДООА (продолжение)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	При поступлении		
		25-40	41-60	>60
ГГТ, Ед/л	11,0±2,3	8,1±2,9 $p^1 > 0,05$	7,7±1,9 $p^2 > 0,05$	7,0±2,1 $p^2 < 0,05$ $p^3 > 0,05$
СРБ, ммоль/л	4,69±0,8	6,4±2,4 $p^1 < 0,05$	21,2±5,4 $p^2 < 0,01$	19,9±6,3 $p^2 < 0,01$ $p^3 < 0,01$
ХС, ммоль/л	4,5±0,97	4,9±0,63 $p^1 > 0,05$	5,1±0,6 $p^2 > 0,05$	5,8±0,5 $p^2 < 0,001$ $p^3 < 0,05$
ХС-ЛПНП, Ед/л	1,18±0,6	1,82±0,4 $p^1 > 0,05$	1,95±0,5 $p^2 > 0,05$	2,58±0,6 $p^2 < 0,001$ $p^3 < 0,05$
ХС-ЛПВП, Ед/л	1,41±0,2	1,23±0,4 $p^1 > 0,05$	1,34±0,4 $p^2 > 0,05$	1,67±0,2 $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
ТАГ, ммоль/л	1,74±0,6	1,79±0,6 $p^1 > 0,05$	1,84±0,5 $p^2 > 0,05$	2,04±0,6 $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
КА	2,19	2,45	2,47	2,92

Динамика изменений ПОЛ по данным оксигната в сыворотке крови у больных ДООА ($M \pm m$)

Показатель	Возраст, лет	Контрольная группа (n=20)	При поступлении (n=151)	2-3 день после введения НМГ (n=151)	При выписке (n=151)
Оксигнат, мкмоль/л	25-40	269,6±51,0	486,3±68,4 $p^1 < 0,05$	460,7±40,9 $p^2 > 0,05$	432,5 ±92,7 $p^2 < 0,05$, $p^3 > 0,05$
	41-60	271,1±74,0	460,4±59,4 $p^1 < 0,05$	221,8 ±64,6 $p^2 < 0,01$	433,9±106,5 $p^2 < 0,05$ $p^3 > 0,05$
	>60	352,6±97,9	575,7±89,6 $p^1 < 0,05$	308,6±82,8 $p^2 < 0,05$	566,8±110,5 $p^2 > 0,05$ $p^3 < 0,05$

Динамика изменений СРБ у больных ДАО

Показатель	Возраст, Лет	Контрольная группа (n=20)	При поступлении (n=151)	2-3 день после введения НМГ (n=151)	При выписке (n=151)
СРБ, ммоль/л	25-40	3,5±0,9	6,4±2,4 $p^1 < 0,05$	16,0±4,5 $p^2 < 0,05$	19,7±4,1 $p^2 < 0,001$ $p^3 < 0,05$
	41-60	4,5±0,9	21,2 ±5,4 $p^1 < 0,05$	163,7±12,5 $p^2 < 0,01$	102,5 ±7,3 $p^2 = 0,001$ $p^3 > 0,05$
	>60	5,1±1,1	19,9 ±6,3 $p^1 < 0,05$	182,0±9,4 $p^2 < 0,001$	104,6±5,7 $p^2 = 0,001$ $p^3 = 0,001$

Динамика изменений эндотелина-1 у больных ДООА ($M \pm m$)

Показатель	Возраст, лет	Контрольная группа (n=20)	При поступлении (n=151)	2-3 день после введения НМГ (n=151)	При выписке (n=151)
Эндотелин-1, фмоль/мл	25-40	0,8±0,2	1,03±0,4 $p^1 < 0,05$	0,76±0,2 $p^2 < 0,05$	0,72±0,2 $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
	41-60	0,8±0,1	1,08 ±0,2 $p^1 < 0,05$	0,95 ±0,2 $p^2 > 0,05$	1,30 ±0,2 $p^2 < 0,05$ $p^3 < 0,05$
	>60	1,1±0,3	1,90 ±0,4 $p^1 < 0,01$	1,36 ±0,4 $p^2 < 0,05$	1,83±0,3 $p^2 > 0,05$ $p^3 < 0,01$

Динамика изменений VEGF-A у больных ДООА (M±m)

Показатель	Возраст, лет	Контрольная группа (n=20)	При поступлении и (n=151)	2-3 день после введения НМГ (n=151)	При выписке (n=151)
VEGF-A, пг/мл	25-40	151,1±42,8	202,5±56,7 $p^1 < 0,05$	224,9±58,2 $p^2 < 0,05$	228,0±58,1 $p^2 > 0,05$ $p^3 < 0,05$
	41-60	197,8±58,4	217,6±59,4 $p^1 < 0,05$	239,2±54,6 $p^2 < 0,05$	234,1±59,0 $p^2 > 0,05$ $p^3 < 0,05$
	>60	207,8±54,1	228,0±52,8 $p^1 < 0,05$	234,1±58,1 $p^2 < 0,05$	242,2±55,4 $p^2 > 0,05$ $p^3 < 0,05$

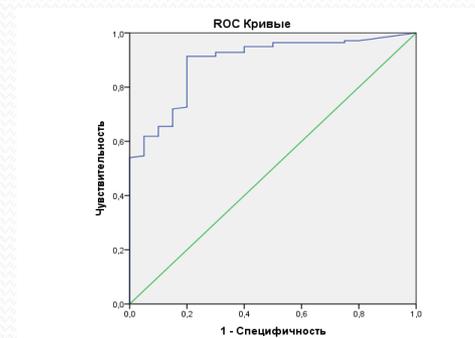
- Известно, что исследуемые показатели могут обладать различной чувствительностью и специфичностью. Поскольку нельзя ожидать, что какие-либо величины или лабораторные показатели одновременно будут обладать высокой чувствительностью и специфичностью, часто бывает необходимо определить какой показатель является наиболее ценным и необходимым для постановки диагноза и принятия конкретных решений.
- С этой целью, следующим этапом работы была оценка диагностической ценности изучаемых показателей методом ROC-анализа.

Диагностический порог, чувствительность и специфичность СРБ при ДОО

Показатель СРБ, ммоль/л	Величина cutoff	Чувствительность	Специфичность
поступление	3,8 (ммоль/л)	80%	91%
2-3 день	11,35 (ммоль/л)	100%	98%
при выписке	20,2 (ммоль/л)	100%	97%

ROC-кривая диагностической эффективности определения уровня СРБ в контрольной группе и больных ДОО

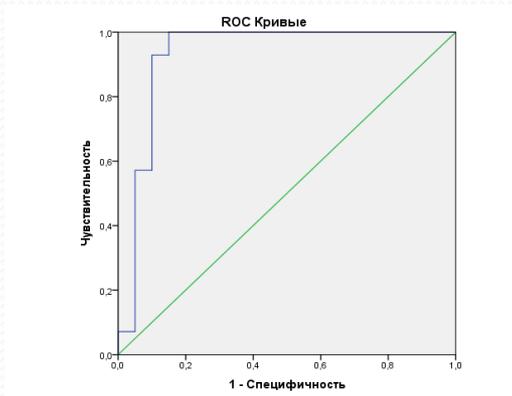
Показатель СРБ, ммоль/л	Площадь (AUC)	p	95% доверительный интервал
поступление	0,893±0,034	<0,0001	0,826–0,959
2-3 день	0,998±0,002	<0,0001	0,993–1,0
при выписке	0,981±0,013	<0,0001	0,956–1,0



ROC – кривая диагностической эффективности СРБ у больных ДОО

Диагностический порог, чувствительность и специфичность VEGF-A при ДОО

Показатель VEGF-A ,пг/мл	Величина cutoff	Чувствительность	Специфичность
поступление	213,36 (пг/мл)	93 %	100 %
2-3 день	231,4 (пг/мл)	99 %	100 %
при выписке	208,6 (пг/мл)	100 %	90 %



ROC – кривая диагностической эффективности VEGF-A у больных ДОО

- Оксистат и эндотелин-1 при обсчете при помощи ROC-анализа имели низкую чувствительность и специфичность, поэтому в дальнейшей работе не учитывались.
- Определяемый в сыворотке крови VEGF-A обладает высокой информативностью, а значит и возможностью к рекомендации для диагностики ТЭО у больных ДОО.
- Поскольку характеристические данные по ROC-анализу у VEGF-A выше, чем у СРБ, дальнейшее исследование проводилось только с учетом результатов VEGF-A .

ROC-кривая диагностической эффективности определения уровня VEGF-A у больных ДОО

Показатель	Площадь (AUC)	p
VEGF-A	0,929±0,05	<0,0001

Диагностический порог, чувствительность и специфичность VEGF-A при ДОО

Величина cutoff (диагностический уровень)	Чувствительность	Специфичность
183,6 (пг/мл)	83%	100%

Распределение пациентов с деформирующими остеоартрозами по данным VEGF-A

Показатель	Группы обследованных	при поступлении	на 2-3 день после введения НМГ	при выписке
VEGF-A пг/мл	Группа №1 (n=40)	228,0±52,8	254,1±58,1 $p^1 < 0,05$	262,2±55,4 $p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$
	Группа №2 (n=111)	117,6±39,4	139,2±34,6 $p^1 < 0,05$	134,1±39,0 $p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$

Согласно литературным данным*, у 15% пациентов имеются генетические полиморфизмы. Поэтому у больных с высокими концентрациями VEGF-A (>183,6 пг/мл) **на базе лаборатории Ді-центра г. Саратова** было проведено молекулярно-генетическое исследование генов по профилю «Плазмо-скрин. Плазменные факторы системы свертывания крови».



*ГОСТ Р 56377-2015 Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов

Генетические полиморфизмы

Что о них нужно знать?

- Полиморфизмы не являются непосредственной и обязательной причиной развития заболевания, но могут обуславливать **высокий** или **низкий** риск его развития
- Полиморфизмы- это наследуемые генетические варианты
- Полиморфизмы не меняются в ходе жизни

Изучение полиморфных маркеров

- А2-тромбин
- F5
- F7
- FGB - фибриноген
- Серпин-1 (PAI-1)

Наборы реагентов

«ДНК-сорб-В»

производства ФБУН
ЦНИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора

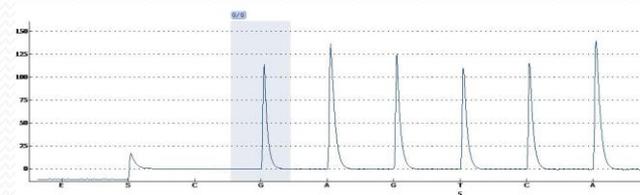
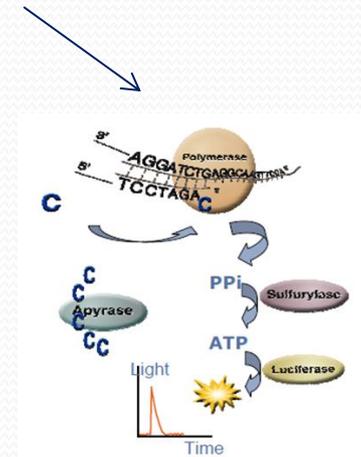


- «Система генетического анализа PyroMark Q24» (фирма «Qiagen», Германия)



ПЦР

Образец
(кровь)



Пиросеквенирование – метод изучения малых и средних фрагментов ДНК

- максимальная точность;
- количественный метод;
- анализ в режиме реального времени.

Профиль генетического исследования «Плазмо-скрин. Плазменные факторы системы свертывания крови»

Ген, функция гена	Полиморфизм	Аллель	
		«нейтральный»	«риска»
F₂ протромбин Кодировывает предшественник тромбина, стимулирующего образование тромба	20210 G> A, rs1799963	G/G	G/A, A/A
F₅ Кодировывает белковый кофактор при образовании тромбина из протромбина)	R534Q G>A, rs 6025	G/G	G/A, A/A
F₇ Кодировывает белок, участвующий в образовании тканевой протромбиназы, отвечает за превращение протромбина в тромбин	R353Q G>A, rs 6046	G/G	G/A, A/A
FGB-фибриноген Кодировывает предшественник фибрина, образующий основу фибринового тромба	455QG> A, rs1800790	G/G	G/A, A/A
Серпин I (PAI-I) Кодировывает витамин K-зависимый протеолитический фермент, который активируется под действием тромбина	-675 5G>4G, rs 1799768	5G/5G	5G/4A, 4G/4G

Распределение и частота встречаемости аллельных вариантов генов факторов системы гемостаза у обследованных пациентов

Гены	Мутация/ Полиморфизм	Генотипы	Группа 1 (n=40)		Группа 2 (n=111)		Критерий Фишера/ χ^2
			Распределение генотипа, %	Частота аллеля	Распределение генотипа, %	Частота аллеля	
F₂	G20210 A	G/G	100	G=0,99	100	G=0,99	$F=(-)$ $p=0,564$
		G/A	0	A=0,01	0	A=0,01	
		A/A	0		0		
F₅	GR534Q A	G/G	100	G=0,99	100	G=0,99	$F=(-)$ $p=0,564$
		G/A	0	A=0,01	0	A=0,01	
		A/A	0		0		
F₇	GR353Q A	G/G	87	G=0,935	100	G=0,99	$F=(-)$ $p=0,564$
		G/A	13	A=0,065	0	A=0,01	
		A/A	0		0		
FGB	G455Q A	G/G	50	G=0,75	55	G=0,725	$\chi^2=7,95$ $p=0,047$ (n=3)
		G/A	50	A=0,25	40	A=0,275	
		A/A	0		5		
PAI-1	5G -675 4G	5G/5G	20	G=0,395	27	G=0,555	$\chi^2 =7,69$ $p=0,053$ (n=3)
		5G/4A	39	A=0,605	27	A=0,445	
		4G/4G	41		46		

Ассоциированность уровня продукции СРБ с полиморфизмом анализируемых генов у пациентов с ДОО

- Выявлено 4 комплексных генетических комбинации анализируемых полиморфных позиций, позитивно ассоциированных с высокой продукцией СРБ ($>3,8$ ммоль/л). В состав 4 генотипов входит 4G/4G гена PAI-I и G/A гена F7, где среднее значение СРБ составило $12,45 \pm 2,4$ ммоль/л. Еще 3 генотипа содержат в составе 5G/4G гена PAI-I и G/A гена фактора FGB – фибриноген, со средним значением СРБ $5,9 \pm 1,1$ ммоль/л. 28 генотипов также ассоциированы с высокой продукцией СРБ у пациентов с деформирующими остеоартрозами. Представлены они в виде моногенотипов, т.е. в их составе имеется по одному аллелю риска.
- С низкой продукцией СРБ ($<3,8$ ммоль/л) ассоциировано 5 моногенотипов, исследуемых в этой группе.
- Данные полученных нами результатов коррелируют с представленными ранее данными о том, что VEGF-A ассоциирован с высокой выявляемостью полиморфизма 5G -675 4G гена PAI-1. Частота генотипов 4G/4G и 5G/4G гена PAI-I выше у пациентов из группы № 1.
- Представленные данные показывают, что определение VEGF-A, СРБ, полиморфизма 5G -675 4G гена PAI-1 в сыворотке крови может быть использовано для оценки риска возникновения ТЭО.

Алгоритм определения риска возникновения ТЭО



с терапия

введение НМГ

Клинический пример №1

Больной К., 69 лет, поступил в клинику на оперативное вмешательство 13.02.2014г., № истории болезни 914, с диагнозом: первичный гонартроз III стадии слева, болевой синдром. Состояние после ТЭП правого тазобедренного сустава (2010). Артериальная гипертензия. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты, коронарных мозговых сосудов, предсердная экстрасистолия.

Показатель	При поступлении	После оперативного вмешательства	При выписке
VEGF-A , пг/мл	200,8	231,9	289,7
СРБ, ммоль/л	9,6	164,0	54,4

При проведении генетического исследования «Плазмо-скрин. Плазменные факторы свертывания крови» № 383146 получено следующее заключение: из 5 исследованных полиморфизмов выявлены **два неблагоприятных аллеля - в гене фибриногена- rs 180079 (ген FGB), гетерозигота; в гене антагонисте тканевого активатора плазминогена- rs1799768 (ген PAI-1), гетерозигота**, наличие которого свидетельствует о том, что у данного пациента высокий риск тромбоэмболических осложнений, и требуется индивидуальный подбор низкомолекулярных гепаринов.

Клинический пример № 2

Больная К., 68 лет, поступила в клинику на оперативное вмешательство в «Саратовский НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии» 14.01.14г., № истории болезни 408, с диагнозом: коксартроз (артроз тазобедренного сустава).

Показатель	При поступлении	После оперативного вмешательства	При выписке
VEGF-A , пг/мл	204,7	310,1	343,7
СРБ, ммоль/л	8,5	247,7	150,2

Пациентку направили на дообследование методом пиросеквенирования по профилю «Плазмо-скрин. Плазменные факторы системы свертывания крови». В результате пиросеквенирования по профилю «Плазмо-скрин» № 371233 - из 5 исследованных полиморфизмов выявлен **один неблагоприятный аллель - в гене антагонисте тканевого активатора плазминогена PAI-1 -rs1799768, гомозигота**, таким образом был обнаружен полиморфизм гена PAI-1, который способствует снижению фибринолитической активности крови и повышает риск коронарных нарушений. Провели оперативное вмешательство: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Несмотря на проводимую терапию уровни VEGF-A и СРБ в сыворотке крови возросли, что указывает на необходимость индивидуального подбора низкомолекулярных гепаринов.

Выводы

- Больные с деформирующим остеоартрозом имеют достоверно повышенный уровень концентраций в сыворотке крови оксистата, СРБ, VEGF-A. Концентрация СРБ в сыворотке крови у больных значительно нарастает в зависимости от увеличения возраста пациента.
- Введение НМГ не всегда оказывает должный эффект, что подтверждается ростом показателей в сыворотке крови (СРБ, VEGF-A) у некоторой группы больных к моменту выписки.
- Аллели риска генотипов 5G/4G, 4G/4G гена PAI-1 чаще ассоциированы с VEGF-A в группе пациентов с повышенным содержанием данного лабораторного показателя.



Благодарю за внимание