

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА БРЮШНОЙ АОРТЕ И АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**В. А. Лазаренко<sup>1</sup>, Е. И. Парфенов<sup>1</sup>, Е. А. Бобровская<sup>1</sup>, М. И. Чурносоев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Курский государственный медицинский университет, кафедра хирургических болезней ФПО

<sup>2</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
кафедра медико-биологических дисциплин

Изучены клинико-лабораторные показатели, характеризующие липидный обмен, систему гемостаза и маркеры наследственных тромбофилий в исследуемых группах индивидов и доказано их достоверное различие в разных группах.

*Ключевые слова:* лабораторные показатели, хирургия, тромбозы.

## CLINICAL AND LABORATORY TEST VALUES IN PATIENTS FOLLOWING RECONSTRUCTIVE SURGERY OF THE ABDOMINAL AORTA AND THE ARTERIES OF THE LOWER EXTREMITIES

**V. A. Lazarenko<sup>1</sup>, E. I. Parfenov<sup>1</sup>, E. A. Bobrovskaya<sup>1</sup>, M. I. Churnosov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Department of Surgical Diseases of the Faculty of Postgraduate Studies,

<sup>2</sup>Belgorod State National Research University, Department of Biomedical Disciplines

The article describes clinical and laboratory test values including lipid metabolism, hemostasis and markers for genetic thrombophilia in the study groups. The intergroup analysis indicated that there were statistically significant differences between groups.

*Key words:* laboratory test values, surgery, thrombosis.

Лабораторные методы исследования широко применяются в хирургической практике для оценки состояния системы гемостаза и прогнозирования риска послеоперационных осложнений. Дефицит антитромбина в сыворотке крови ведет к значительному повышению риска венозного тромбоза [1] и тяжелой форме тромбофилии. Другим значимым фактором риска тромбоза является наличие повышенной концентрации Д-димера [5]. Липопротеиды крови с выраженным тромбогенным влиянием на систему гемостаза могут быть рассмотрены в качестве маркера повышенного риска тромботических событий у лиц с их измененной концентрацией в крови [8]. Особую роль в активации свертывания крови и близких физиологических процессах играют тромбоциты благодаря секреции ими множества белковых субстанций и факторов роста (TSP-1, bFGF, PF4 и др.) [4]. Наибольшее значение в патогенезе сосудистых осложнений имеют мутации в ряде факторов системы гемостаза, что приводит к повышенной экспрессии гена и его продукта. Риск развития тромбозомболических послеоперационных осложнений возрастает при мутации в гене протромбина 20210 G/A [3, 7], фибриногена (455A FGB) [9]. Гиперомоцистеинемия, являющаяся следствием мутации в гене, кодирующем MTHFR [2], ассоциирована с целым рядом тромботических осложнений у лиц, перенесших оперативные вмешательства, сопровождающихся высокой летальностью при их развитии [6].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности клинико-лабораторных показателей, характеризующих липидный обмен, систему

гемостаза и маркеры наследственных тромбофилий у пациентов с тромбозом после реконструктивных операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей и у пациентов без развития тромбоза и генетических факторов риска тромбофилий.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы образцы ДНК 119 мужчин, русской национальности, уроженцев Центрального Черноземья, разделенных на три группы. Первую группу составили 44 пациента, перенесших реконструктивную операцию на брюшной аорте и артериях нижних конечностей, у которых развилась тромботическая окклюзия зоны реконструкции в течение первых 6 месяцев. Во вторую группу вошли 40 больных после аналогичного вмешательства, не имеющих признаков тромбоза в зоне реконструкции по истечению 6 месяцев. Контрольную группу составили 35 мужчин без хронических облитерирующих заболеваний аорты и артерий нижних конечностей. В качестве материала для проведения лабораторного и генетического исследований использована венозная кровь исследуемых групп больных. ДНК получали путем обработки методом фенол-хлороформной экстракции крови, взятой из локтевой вены больных. Исследование полиморфизма генов проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров с последующим анализом полиморфизма генов Лейденской мутации 1691G/A FV, протромбина 20210G/A FII, метилентетрагидрофолатредуктазы 677 C/T MTHFR, фибриногена 455 G/A FGB методом TaqMan зондов с помощью real-time

ПЦР. Количественное определение D-димера выполняли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе OLYMPUS, антитромбина III — кинетическим колориметрическим тестом на аппарате COBAS INTEGRA 800. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6,0. Сравнительный анализ в группах выполняли с расчетом критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение всех исследуемых клинико-лабораторных показателей отличалось от нормального (уровень значимости для критерия Шапиро-Уилка  $p < 0,05$ ). В связи с этим, для описания данных количественных показателей применяли медиану ( $M_e$ ) и интерквартильный размах (Q25—Q75). Медиана уровня антитромбина III в исследуемой группе индивидов ( $n = 119$ ) составила 102,9 %; гомоцистеина — 12,4 мкмоль/л; D-димера — 1,06 мкг/мл; тромбоцитов —  $256 \times 10^9$ /л; фибриногена — 4,0 г/л; ПТИ — 100 %; АЧТВ — 32 с; ТВ — 16 с; МНО — 1,00; холестерина — 3,6 ммоль/л; триглицеридов — 1,5 ммоль/л; ЛПВП — 1,10 ммоль/л; ЛПНП — 2,3 ммоль/л; ЛПОНП — 1,1 ммоль/л. Установлено, что уровень антитромбина III в крови пациентов с тромбозом в зоне реконструктивного вмешательства ( $M_e = 102,5$  %; Q25 = 97,25 %; Q75 = 114,6 %) и в группе без осложнений ( $M_e = 111$  %; Q25 = 100,3 %; Q75 = 114,7 %) достоверно выше, чем в контрольной ( $M_e = 91,2$  %; Q25 = 82 %; Q75 = 110 %,  $p = 0,003$  и  $p = 0,0004$  соответственно). Аналогичные различия выявлены в уровне гомоцистеина. Так, среди пациентов первой ( $M_e = 15,9$  мкмоль/л; Q25 = 12,25 мкмоль/л; Q75 = 17,75 мкмоль/л) и второй групп ( $M_e = 12,3$  мкмоль/л; Q25 = 10,45 мкмоль/л; Q75 = 14,95 мкмоль/л) уровень гомоцистеина был выше, чем в контрольной группе ( $M_e = 10,3$  мкмоль/л; Q25 = 8,8 мкмоль/л; Q75 = 11,9 мкмоль/л,  $p < 0,001$  и  $p = 0,002$  соответственно), причем у пациентов с тромбозом его уровень достоверно выше, чем в группе без осложнений ( $p = 0,001$ ). Уровень D-димера в крови у больных, осложненных тромбозом ( $M_e = 2,0$  мкг/мл; Q25 = 1,04 мкг/мл; Q75 = 2,98 мкг/мл) и без тромбоза в зоне реконструкции ( $M_e = 1,26$  мкг/мл; Q25 = 0,95 мкг/мл; Q75 = 2,07 мкг/мл) статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $M_e = 0,33$  мкг/мл; Q25 = 0,23 мкг/мл; Q75 = 0,4 мкг/мл,  $p < 0,001$ ), при этом в первой группе D-димер имел максимальные значения в сравнении с двумя другими исследуемыми группами (рис. 1).

Уровень тромбоцитов в крови оказался достоверно выше в группах больных, осложнившихся тромбозом зоны реконструкции ( $M_e = 302,5 \times 10^9$ /л; Q25 =  $282,5 \times 10^9$ /л; Q75 =  $330 \times 10^9$ /л) и без тромбоза в зоне оперативного вмешательства ( $M_e = 302 \times 10^9$ /л; Q25 =  $280 \times 10^9$ /л; Q75 =  $353,5 \times 10^9$ /л) по сравнению с контрольной группой ( $M_e = 234 \times 10^9$ /л; Q25 =  $195 \times 10^9$ /л; Q75 =  $271 \times 10^9$ /л,  $p < 0,001$ ).

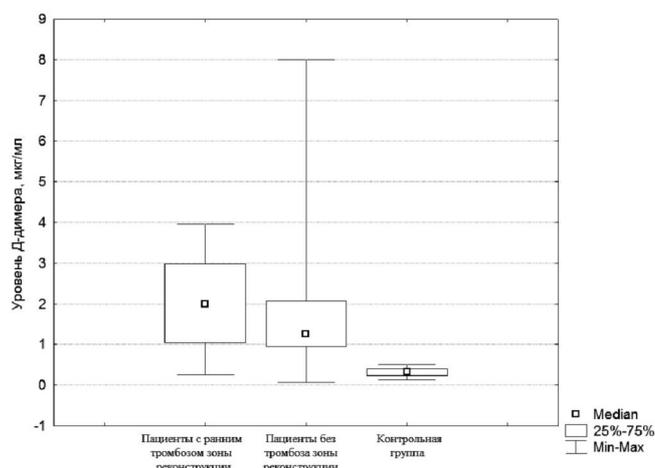


Рис. 1. Уровень D-димера в крови индивидов исследуемых групп

Установлено статистически значимое увеличение фибриногена у пациентов первой группы ( $M_e = 4,7$  г/л; Q25 = 3,75 г/л; Q75 = 5,2 г/л) по сравнению с пациентами второй ( $M_e = 3,7$  г/л; Q25 = 3,56 г/л; Q75 = 4,6 г/л,  $p = 0,007$ ) и контрольной групп ( $M_e = 4,0$  г/л; Q25 = 3,3 г/л; Q75 = 5,2 г/л,  $p = 0,007$ ) и статистически значимое удлинение активированного частичного тромбопластинового времени у больных, перенесших реконструктивную операцию без тромботических осложнений ( $M_e = 33$  с; Q25 = 31,5 с; Q75 = 34 с) по сравнению с контрольной группой ( $M_e = 32$  с; Q25 = 30 с; Q75 = 34 с,  $p = 0,02$ ). Также отмечается статистически значимое удлинение тромбинового времени (ТВ) у больных без послеоперационного тромбоза зоны реконструкции ( $M_e = 16$  с; Q25 = 15 с; Q75 = 16 с) по сравнению с больными, у которых оперативное вмешательство осложнилось развитием тромбоза ( $M_e = 15$  с; Q25 = 15 с; Q75 = 16 с,  $p = 0,04$ ). Наблюдается достоверное увеличение уровня триглицеридов у индивидов первой группы ( $M_e = 1,67$  ммоль/л; Q25 = 1,27 ммоль/л; Q75 = 2,21 ммоль/л) как по сравнению со второй группой оперированных больных ( $M_e = 1,43$  ммоль/л; Q25 = 1,16 ммоль/л; Q75 = 1,96 ммоль/л,  $p = 0,006$ ), так и с контрольной ( $M_e = 1,43$  ммоль/л; Q25 = 1,2 ммоль/л; Q75 = 1,68 ммоль/л,  $p < 0,001$ ) и статистически значимое увеличение уровня ЛПОНП в крови больных с тромбозом зоны реконструкции ( $M_e = 0,8$  ммоль/л; Q25 = 0,6 ммоль/л; Q75 = 1,25 ммоль/л) по сравнению с индивидами контрольной группы ( $M_e = 0,7$  ммоль/л; Q25 = 0,5 ммоль/л; Q75 = 0,9 ммоль/л,  $p = 0,03$ ) (рис. 2).

Увеличение уровня ЛПВП в крови установлено у индивидов контрольной группы ( $M_e = 1,13$  ммоль/л; Q25 = 0,9 ммоль/л; Q75 = 1,3 ммоль/л) по сравнению с группой больных с тромбозом зоны реконструктивной операции ( $M_e = 1,08$  ммоль/л; Q25 = 0,91 ммоль/л; Q75 = 1,29 ммоль/л,  $p = 0,008$ ).

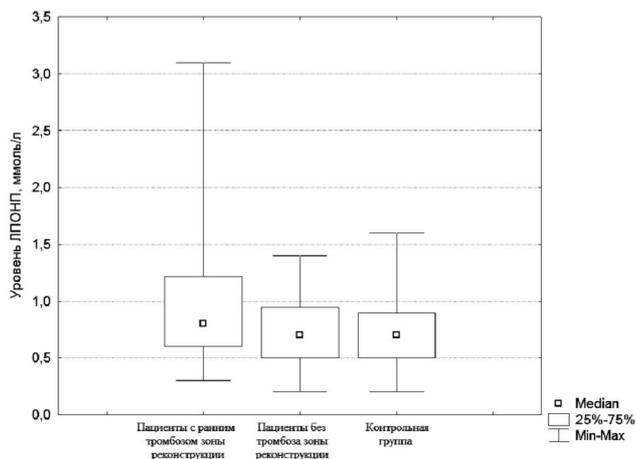


Рис. 2. Уровень ЛПОНП в крови у индивидов изучаемых групп

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены статистически значимые отличия в группе больных с тромбозом зоны реконструкции после операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей от контрольной группы с повышенным уровнем антитромбина III, гомоцистеина, Д-димера, тромбоцитов, фибриногена, триглицеридов, ЛПОНП в крови и сниженным уровнем ЛПВП в крови.

Развитие тромботической окклюзии зоны артериальной реконструкции сопровождается статистически значимым увеличением в крови уровня гомоцистеина, фибриногена, триглицеридов и замедлением тромбинового времени по сравнению с группой без осложнений.

Группа больных без развития тромбоза зоны реконструкции после операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей значимо отличается от контрольной группы увеличенным уровнем антитромбина III, гомоцистеина, Д-димера, тромбоцитов в крови и удлинением АЧТВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеев И. С., Афанасьев Б. В. Диагностическое значение исследования антитромбина III при веноок-

клюзионной болезни печени после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2012. — Т. XIX, № 4. — С. 46—50.

2. Наумов А. В., Гриневич Т. Н., Найдина В. М. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений Тромбоз, гемостаз и реология. — 2012. — № 1 (49). — С. 9—19.

3. Роль генетических полиморфизмов в возникновении венозных тромбоэмболических осложнений / А. С. Петриков, Я. Н. Шойхет, В. И. Белых и др. // Медицина и образование в Сибири. — 2012. — № 4. — С. 27.

4. Ханин М. А., Тюрин К. В. Физиологические механизмы свертывания крови // Онкогематология. — 2007. — № 3 — С. 70—76.

5. Adam S. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects / Adam S. S., Key N. S., Greenberg C. S. // Blood. — 2009. — Vol. 113. — № 13. — P. 2878—2887.

6. Analysis of prothrombotic mutations and polymorphisms in children who developed thrombosis in the perioperative period of congenital cardiac surgery / Ozbek N., Atac F. B., Yildirim S. V., et al. // Cardiol. Young. — 2005. — Vol. 15 (1). — P. 19—25.

7. Gene variants associated with deep vein thrombosis / Bezemer I. D., Bare L. A., Doggen C. J., et al. // JAMA. — 2008. — Vol. 299. — P. 1306—1314.

8. Increased plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism / Marcucci R., Liotta A. A., Cellai A. P., et al. // Am. J. Med. — 2003. — Vol. 115. — P. 601—605.

9. The  $\beta$ -fibrinogen -455G/A gene polymorphism and the risk of ischaemic stroke in a Polish population / Golenia A., Chrzanowska-Wasko J., Jagiella J. et al. // Neurol. Neurochir. Pol. — 2013. — Vol. 47 (2). — P. 152—156.

## Контактная информация.

**Бобровская Елена Анатольевна** — к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней ФПО, Курский государственный медицинский университет, e-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru